

Universidad Autónoma De Aguascalientes
Centro de Ciencias de la Salud
Maestría en Investigación Biomédica

“Evaluación de los efectos de la administración del acetato de leuprolida en la composición corporal e ingesta dietética en pacientes con lesión medular crónica”

Tesis que presenta Gabriela Careaga Cárdenas para optar por el grado de Maestría en Investigación Biomédica

Comité tutorial:

Tutor: Dr. Ricardo Ernesto Ramírez Orozco

Cotutor: Dra. María del Carmen Díaz Galindo

Asesor: Dr. José Luis Quintanar Stephano

Aguascalientes, Aguascalientes México. Febrero 2022

AUTORIZACIONES

CARTA DE VOTO APROBATORIO
COMITÉ TUTORAL

DRA. PAULINA ANDRADE LOZANO
DECANO (A) DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTE

Por medio del presente como **Miembros del Comité Tutorial** designado del estudiante **GABRIELA CAREAGA CARDENAS** con ID 264575 quien realizó la tesis titulada: **EVALUACION DE LOS EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DEL ACETATO DE LEUPROLIDA EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL E INGESTA DIETÉTICA EN PACIENTES CON LESIÓN MEDULAR CRÓNICA**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia damos nuestro consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que nos permitimos emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que ella pueda proceder a imprimir así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Ponemos lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, le enviamos un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"Se Lumen Proferre"

Aguascalientes, Ags., a 15 de febrero de 2022


Dr. Ricardo Ernesto Ramírez Orozco
Tutor de tesis


Dra. María del Carmen Díaz Galindo
Co-Tutor de tesis


Dr. José Luis Quintanar Stephano
Asesor de tesis

c.c.p.- Interesado
c.c.p.- Secretaría Técnica del Programa de Posgrado

Elaborado por: Depto. Apoyo al Posgrado.
Revisado por: Depto. Control Escolar/Depto. Gestión de Calidad.
Aprobado por: Depto. Control Escolar/ Depto. Apoyo al Posgrado.

Código: DO-SEE-FO-16
Actualización: 00
Emisión: 17/05/19



DICTAMEN DE LIBERACION ACADEMICA PARA INICIAR LOS TRAMITES DEL EXAMEN DE GRADO



Fecha de dictaminación dd/mm/aaaa: 08/03/22

NOMBRE: Gabriela Careaga Cárdenas ID: 264575

PROGRAMA: Maestría en Investigación Biomédica LGAC (del posgrado):

TIPO DE TRABAJO: (X) Tesis () Trabajo Práctico

TITULO:

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): La lesiones medulares son consecuencia de diversas causas entre las más comunes se encuentra los eventos traumáticos, así mismo, no existen tratamientos que busquen la reparación del tejido neural. Esta tesis abona al conocimiento de la reparación de tejido nervioso

INDICAR	SI	NO	N.A.	(NO APLICA)	SEGÚN	CORRESPONDA:
<i>Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:</i>						
SI						El trabajo es congruente con las LGAC del programa de posgrado
SI						La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
SI						Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
SI						Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que a borda
SI						Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
SI						El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
SI						Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
SI						Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
SI						Cumple con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)
<i>El egresado cumple con lo siguiente:</i>						
SI						Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
SI						Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, predoctoral, etc)
SI						Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
N.A.						Cuenta con la carta de satisfacción del Usuario
SI						Coincide con el título y objetivo registrado
SI						Tiene congruencia con cuerpos académicos
SI						Tiene el CVU del Conacyt actualizado
SI						Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales (en caso que proceda)
<i>En caso de Tesis por artículos científicos publicados</i>						
N.A.						Aceptación o publicación de los artículos según el nivel del programa
N.A.						El estudiante es el primer autor
N.A.						El autor de correspondencia es el Tutor del Núcleo Académico Básico
N.A.						En los artículos se ven reflejados los objetivos de la tesis, ya que son producto de este trabajo de investigación.
N.A.						Los artículos integran los capítulos de la tesis y se presentan en el idioma en que fueron publicados
N.A.						La aceptación o publicación de los artículos en revistas indexadas de alto impacto

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado: Sí No

FIRMAS

Elaboró:
 * NOMBRE Y FIRMA DEL CONSEJERO SEGÚN LA LGAC DE ADSCRIPCION:
 DR. RICARDO ERNESTO RAMÍREZ OROZCO
 NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO TÉCNICO:
 DR. LUIS FERNANDO BARBA GALLARDO
 * En caso de conflicto de intereses, firmará un revisor miembro del NAB de la LGAC correspondiente distinto al tutor o miembro del comité tutorial, asignado por el Decano
 Revisó:
 NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:
 DR. RICARDO ERNESTO RAMÍREZ OROZCO
 Autorizó:
 NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:
 DR. PAULINA ANDRADE LOZANO

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado
 En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.

**NUTRITION
RESEARCH REVIEWS**



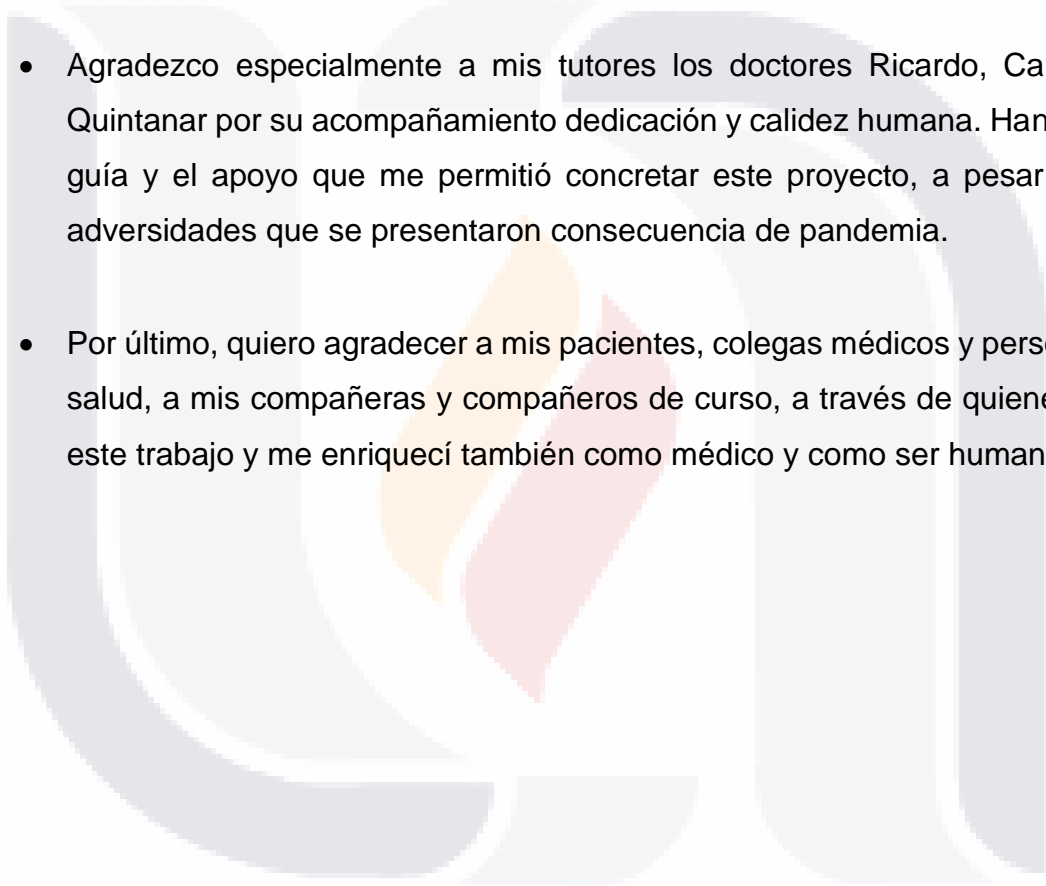
**Role of vitamins and minerals supplementation in spinal
cord injury: An update review**

Journal:	<i>Nutrition Research Reviews</i>
Manuscript ID	NRR-22-009
Manuscript Type:	Proposal
Date Submitted by the Author:	31-Jan-2022
Complete List of Authors:	Careaga-Cárdenas, Gabriela; Universidad Autonoma de Aguascalientes Centro de Ciencias de la Salud, Biomedical Research Master degree Díaz-Galindo, Carmen; Universidad Autonoma de Aguascalientes Centro de Ciencias Basicas, physiology and pharmacology Quintanar, J. Luis; Universidad Autonoma de Aguascalientes Centro de Ciencias Basicas, physiology and pharmacology Pedroza-García, Karina; Universidad Autonoma de Aguascalientes Centro de Ciencias de la Salud, Nutrition Hernández-Jasso, Irma; Universidad Autonoma de Aguascalientes Centro de Ciencias Basicas, physiology and pharmacology Ramírez-Orozco, Ricardo; Universidad Autónoma de Aguascalientes, Nutrition

SCHOLARONE™
Manuscripts

AGRADECIMIENTOS

- Agradezco a la Universidad Autónoma de Aguascalientes por ser el nicho donde germinó y se desarrolló el presente documento, que me ha permitido alcanzar una meta personal y profesional. Ha sido un honor formar parte del programa de Maestría en Investigación Biomédica de la UAA.
- Agradezco especialmente a mis tutores los doctores Ricardo, Carmen y Quintanar por su acompañamiento dedicación y calidez humana. Han sido la guía y el apoyo que me permitió concretar este proyecto, a pesar de las adversidades que se presentaron consecuencia de pandemia.
- Por último, quiero agradecer a mis pacientes, colegas médicos y personal de salud, a mis compañeras y compañeros de curso, a través de quienes nutrí este trabajo y me enriquecí también como médico y como ser humano.



Índice

Índice 1

Índice de tablas..... 3

Índice de gráficas 3

RESUMEN 5

ABSTRACT..... 6

INTRODUCCIÓN..... 7

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 9

JUSTIFICACIÓN 11

MARCO TEÓRICO..... 12

A. Médula espinal, generalidades 12

B. Mecanismos de lesión de la médula espinal 12

 Tabla 01. Mecanismos de daño en lesión medular **15**

C. Manifestaciones clínicas 17

D. Tratamiento de lesión medular fase aguda y crónica 18

 Tabla 02. Recomendaciones actuales para el diagnóstico y manejo de la lesión medular según la actualización 2013 de la AANS/CNS 2013. **22**

E. Composición corporal..... 24

F. Composición corporal e ingesta dietética en pacientes con lesión medular 26

OBJETIVOS..... 27

 General: **27**

 Específicos: **27**

HIPÓTESIS 28

 Hipótesis de investigación:..... **28**

 Hipótesis nula: **28**

MATERIAL Y MÉTODOS..... 28

Variables:..... 28

Variable independiente: 28

Variables dependientes:..... 28

 Tabla 03. Definiciones conceptuales y operacionales **28**

Tipo y diseño de estudio: 30

 Tipo de estudio:..... 30

 Universo estudio:..... 30

 Población estudio: 30

 Tipo muestra:..... 30

 Análisis estadístico:..... 30

 Criterios inclusión: 31

 Criterios exclusión: 31

 Criterios eliminación: 31

 Consideraciones éticas del estudio: 32

 Conflicto de intereses:..... 32

 Cronograma de actividades: 32

RESULTADOS..... 33

 1. *Características demográficas, antropométricas y de composición corporal de los pacientes con lesión medular crónica*..... 33

 Tabla 04. Evolución antropométrica y de composición corporal en pacientes con lesión medular crónica con rehabilitación física, 0 y 9 meses **34**

 Tabla 05. Evolución antropométrica y de composición corporal en pacientes con lesión medular crónica, rehabilitación física y acetato de leuprolida, comparación entre 3-9 meses **35**

 2. *Macronutrientes e ingesta calórica en los pacientes con lesión medular crónica* 39

 Tabla 06. Valores obtenidos de los registros diarios realizados por los pacientes en la valoración inicial y final (0 y 9 meses) **40**

DISCUSIÓN 41

CONCLUSIÓN 45

GLOSARIO 46

Referencias 47

ANEXOS 51

ANEXO A: HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO 51

ANEXO B. CONSENTIMIENTO INFORMADO 51

Índice de tablas

TABLA 0 1 MECANISMOS DE LESIÓN MEDULAR 17

TABLA 0 2 RECOMENDACIONES ACTUALES PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA LESIÓN MEDULAR SEGÚN LA ACTUALIZACIÓN 2013 DE LA AANS/CNS 2013. 23

TABLA 0 3 DEFINICIONES CONCEPTUALES Y OPERACIONALES 30

TABLA 0 4 EVOLUCIÓN ANTROPOMÉTRICA Y DE COMPOSICIÓN CORPORAL EN PACIENTES CON LESIÓN MEDULAR CRÓNICA CON REHABILITACIÓN FÍSICA, 0 Y 9 MESES 34

TABLA 0 5 EVOLUCIÓN ANTROPOMÉTRICA Y DE COMPOSICIÓN CORPORAL EN PACIENTES CON LESIÓN MEDULAR CRÓNICA, REHABILITACIÓN FÍSICA Y ACETATO DE LEUPROLIDA, COMPARACIÓN ENTRE 3-9 MESES 35

TABLA 0 6 VALORES OBTENIDOS DE LOS REGISTROS DIARIOS REALIZADOS POR LOS PACIENTES EN LA VALORACIÓN INICIAL Y FINAL (0 Y 9 MESES)..... 40

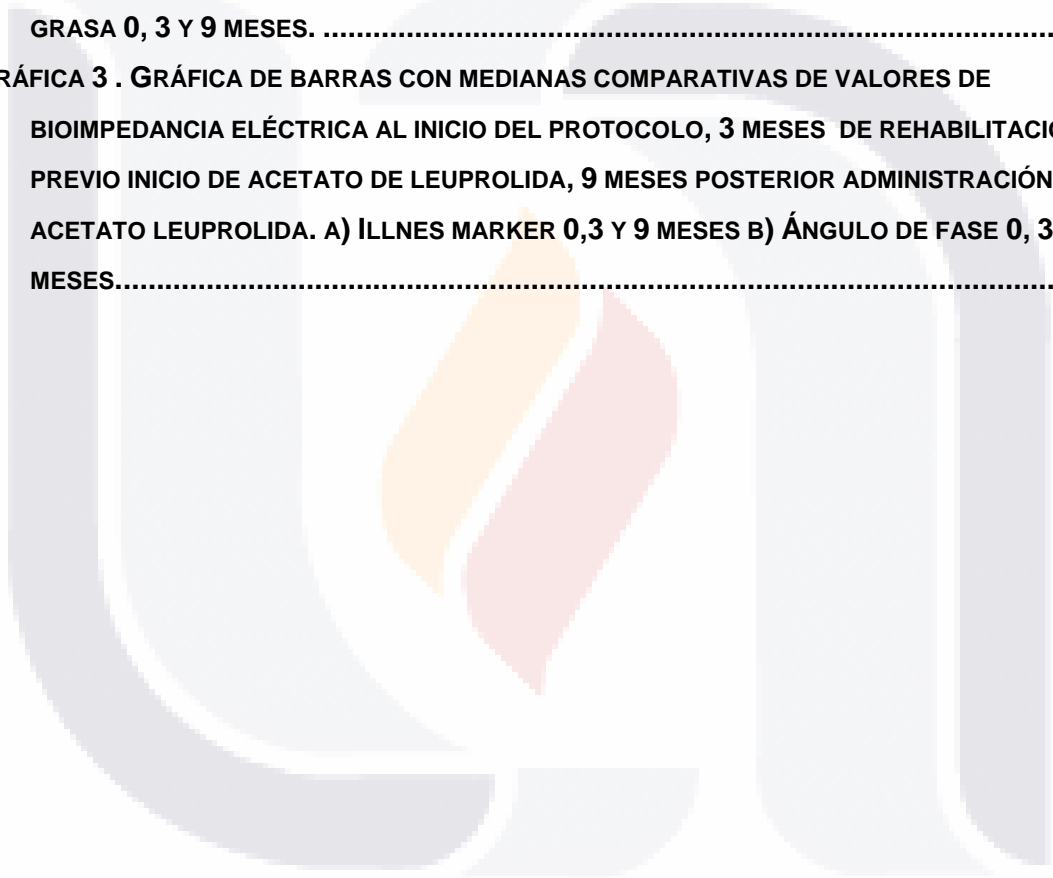
Índice de gráficas

GRÁFICA 1. GRÁFICA DE BARRAS CON MEDIANAS COMPARATIVAS DE LAS VALORACIONES ANTROPOMÉTRICAS. A) PESO AL INICIO, REHABILITACIÓN, PREVIO INICIO ACETATO

LEUPROLIDA Y POSTERIOR A ADMINISTRACIÓN DE ACETATO LEUPROLIDA. B) ÍNDICE DE MASA CORPORAL AL INICIO, PREVIO AL INICIO DE ACETATO LEUPROLIDA Y POSTERIOR A ADMINISTRACIÓN DE ACETATO DE LEUPROLIDA. 36

GRÁFICA 2. GRAFICA DE BARRAS CON MEDIANAS COMPARATIVAS DE VALORES DE BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA AL INICIO DE PROTOCOLO, 3 MESES DE REHABILITACIÓN PREVIO ACETATO DE LEUPROLIDA Y 9 MESES POSTERIOR ADMINISTRACIÓN DE ACETATO LEUPROLIDA A) PORCENTAJE DE GRASA 0, 3 Y 9 MESES. B) PORCENTAJE DE AGUA CORPORAL TOTAL 0, 3 Y 9 MESES C) MASA MAGRA (MUSCULAR) 0,3 Y 9 MESES. D) MASA GRASA 0, 3 Y 9 MESES. 37

GRÁFICA 3 . GRÁFICA DE BARRAS CON MEDIANAS COMPARATIVAS DE VALORES DE BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA AL INICIO DEL PROTOCOLO, 3 MESES DE REHABILITACIÓN, PREVIO INICIO DE ACETATO DE LEUPROLIDA, 9 MESES POSTERIOR ADMINISTRACIÓN DE ACETATO LEUPROLIDA. A) ILLNES MARKER 0,3 Y 9 MESES B) ÁNGULO DE FASE 0, 3 Y 9 MESES..... 39



RESUMEN

La lesión medular (SCI) se caracteriza por la pérdida de las funciones motoras, sensitivas y autonómicas (1). Durante la fase crónica de la enfermedad las opciones terapéuticas se enfocan en preservar las funciones restantes a través de rehabilitación física, terapias ocupacionales y cuidados específicos según las complicaciones, sin tratamientos que reviertan o mejoren el daño establecido (2). El acetato de leuprolida (AL), análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), ha demostrado tener propiedades neurotróficas sobre neuronas de la médula espinal, en estudios de laboratorio en modelos animales y recientemente en humanos (3–5).

Objetivo: Evaluar los efectos del AL en la composición corporal e ingesta dietética a través de antropometría y bioimpedancia eléctrica en pacientes con SCI crónica.

Metodología: Durante el periodo comprendido entre enero de 2020 a enero 2021 se captaron pacientes mayores de 18 años con SCI crónica, quienes cumplían con una valoración clasificación ASIA I o II. A estos pacientes se realizaron mediciones antropométricas, de bioimpedancia eléctrica y registro de un recordatorio dietético (durante 3 días) a los 0, 3 y 9 meses. Simultáneamente se estableció una rutina de rehabilitación física acorde a cada uno de los pacientes, determinada por un médico de rehabilitación (evaluador ciego). Transcurridos 3 meses de rehabilitación se administró AL mensualmente vía intramuscular durante 6 dosis, con control de las intervenciones al finalizar el tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 4 pacientes con SCI crónica, un paciente fue eliminado por abandono de tratamiento. 75% (n=2) hombres y el 25% (n=1) mujer, la media de edad es de 34.3 ± 5.6 años; el tiempo de evolución fue de 8.6 ± 9.8 años. La media de los pesos obtenidos de forma inicial fue de 65.8 ± 10.6 kg y en la medición final fue de 72.4 ± 12.1 kg. El porcentaje de grasa corporal al inicio fue de 20% y al término del tratamiento de 23.70% ($p = 0.28$). La ingesta calórica promedio fue de

1800 kcal, sin alteración en las relaciones de macronutrientes (adecuada ingesta de carbohidratos, proteínas y lípidos).

Conclusiones: El AL no afecta la composición corporal ni la ingesta dietética de pacientes con lesión medular en tratamiento con AL.

ABSTRACT

Spinal cord injury (SCI) is characterized by the loss of motor, sensitive and autonomic functions(1). In the chronic phase of SCI, the treatments are focused on the preservation of remain functions through physical rehabilitation, occupational therapies, and interventions according to the complications, with no treatment available to cure or improve the injury(2). Leuprolide acetate (AL) a gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH), has been described as having neurotrophic properties in lab studies, animal, and human models(3–5).

Objective: Evaluate AL effects on body composition and dietary intake through anthropometrics and electric bioimpedance in population with spinal cord injury.

Methodology: From january 2020 to january 2021 patients >18 years old with chronic SCI, AIS A-B classification were included. Anthropometric, electric bioimpedance and all Participants were instructed to complete and return a sample 3-day dietary record in 0, 3 and 9 months of protocol, simultaneously a rehabilitation therapy routine was stablished by a blind evaluator. Since 3rd month of protocol an intramuscular AL dose was applied monthly (6 doses). By the end of treatment, a new control of interventions was made.

Results: Four patients with chronic SCI were included, one patient was eliminated. 75% (n=2) were male and 25% (n=1) was female. Average years of age was 34.3 ± 5.6 years; average number of years since injury was 8.6 ± 9.8 years. Median weight at the beginning of treatment was 65.8 ± 10.6 kg and at the end of protocol was 72.4 ± 12.1 kg. The percentage of body fat at the beginning was 20% and by the end was 23.7% ($p=0.28$). Average caloric intake was 1800kcal, with no change between macronutrients.

Conclusions: Leuprolide acetate has no effect on body composition or caloric intake in patients with chronic spinal cord injury.

INTRODUCCIÓN

La lesión medular (spinal cord injury SCI por sus siglas en inglés) es una patología caracterizada por la pérdida transitoria o permanente de las funciones motoras, sensitivas y autonómicas. Puede clasificarse por etiología en traumática o no traumática, por el tiempo de evolución en aguda (≤ 6 meses) y crónica (≥ 6 meses), y por las características de la lesión en completa e incompleta (1).

Actualmente no existe información confiable global o regional que estime la prevalencia de SCI. La Organización Mundial de la Salud reporta una prevalencia mundial estimada para la lesión medular traumática (TSCI) en Finlandia de 280 casos/1,000,000 de habitantes y en Canadá 1298 casos/ 1,000,000 hab.; la prevalencia de lesión medular no traumática (NTSCI por sus siglas en inglés) en Australia y Canadá es de 367 casos/1 000 000 habitantes y 1227 casos/ 1,000,000 de habitantes respectivamente(2).

Se reportan múltiples causas como neoplasias, enfermedades autoinmunes, vasculopatías, entre otras, predominando las traumáticas secundarias a accidentes automovilísticos, caídas y deportes (3). Las manifestaciones clínicas son variables y dependen del nivel de la lesión, así como del tiempo de evolución. De manera general independientemente de la causa desencadenante, en la fase aguda es importante garantizar un adecuado gasto cardiaco previniendo y/o tratando el choque hipovolémico y neurogénico, asegurar la vía aérea, estabilizar la lesión primaria y limitar la lesión secundaria (4).

En una fase subaguda y crónica las manifestaciones clínicas se asocian a la inmovilidad y la desnutrición, sus manifestaciones son úlceras por presión, alteraciones digestivas, disautonomías, problemas cardiovasculares entre otras (3,5).

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Cambios drásticos en la composición corporal se presentan después de una lesión medular, tanto en la fase crónica como aguda, tales como una reducción en la masa magra, un incremento en la masa grasa, disminución en la tasa metabólica y balances energéticos negativos. Además de una disminución significativa en el nivel de actividad física(6).

En la fase aguda se presenta un periodo de pérdida de peso secundario al estado de catabolismo. Durante la fase crónica se resuelve el estado catabólico, pero la ganancia ponderal se incrementa por los bajos niveles de actividad y la disminución en la tasa metabólica, lo que clínicamente se traduce en un estado de desnutrición con alto riesgo cardiovascular(7).

Existen diferentes estrategias o técnicas para evaluar la composición corporal, con base a lo que se busca estudiar se pueden utilizar modelos de 2 compartimientos como hidrodensitometría o desplazamiento de aire por pletismografía, de 3 compartimientos la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) o modelos de multicompartimientos como análisis de neutrones activados. Otras técnicas son la antropometría e impedancia bioeléctrica, además de estudios de imagen como tomografía computada y resonancia magnética(11). Para realizar una adecuada valoración de la composición corporal en pacientes con SCI se cuenta con poca información y técnicas, las más utilizadas son la antropometría y la bioimpedancia por segmentos(12).

El acetato de leuprolida (AL), un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), ha demostrado tener propiedades neurotróficas sobre neuronas de la médula espinal, en estudios de laboratorio, en modelos animales y recientemente en humanos, donde se ha reportado una mejora motora, sensitiva (ASIA) y de calidad de vida(8–10). Se ha establecido el efecto que produce el acetato de leuprolida sobre algunas características motoras y sensitivas, aunque se desconoce sus efectos sobre la composición corporal en pacientes con SCI crónica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia en México de SCI se calcula en 18.1 casos por millón de habitantes (3). A nivel mundial se reporta una incidencia de 13-163.4 casos por millón de habitantes en países desarrollados y de 13 a 220 casos por millón de habitantes en países en vías de desarrollo.

La prevalencia de SCI crónica a nivel mundial varía por región y país, entre 250 a 500 casos/1,000, 000 hab.(13,14) . Con costos en atención en salud de 1.1-4.6 millones de dólares por paciente en EUA (15). En México se desconoce la prevalencia de SCI crónica.

La lesión de la médula espinal es un evento devastador y que amenaza la vida. Después de la lesión, los impulsos motores de la corteza fallan en la activación de las neuronas motoras por debajo de la lesión, lo que se traduce en debilidad o parálisis (16).

Durante la fase aguda son bien conocidas las causas y los mecanismos desencadenantes de la lesión medular, sin embargo, las opciones terapéuticas en las fases crónicas de la enfermedad se enfocan principalmente en preservar las funciones restantes a través de rehabilitación física, terapias ocupacionales y cuidados específicos según las complicaciones.

La administración de la GnRH, en células neuronales de médula espinal de embriones de ratas, produce una mayor expresión de la espinofilina(17); proteína que modula la transmisión sináptica glutaminérgica y dendrítica, presente en alta concentración en las espinas dendríticas(18).

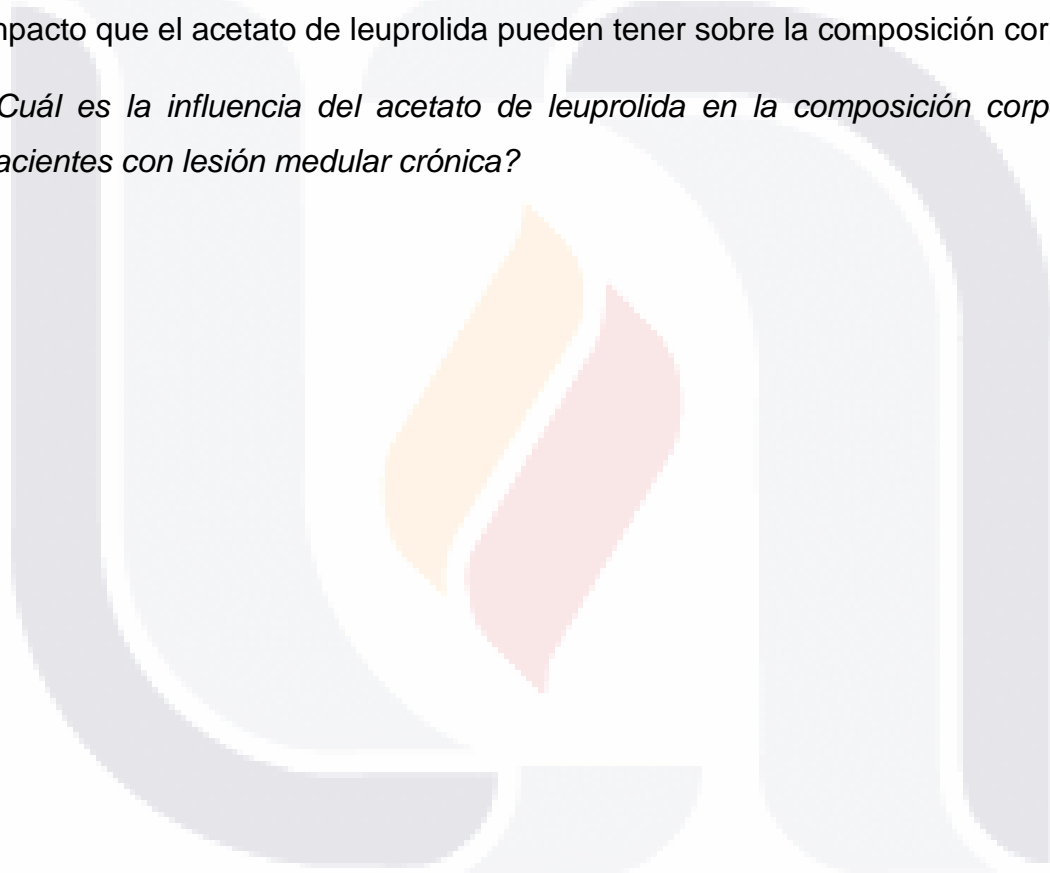
El efecto neuregenerador de acetato de leuprolida, un análogo de GnRH ha sido valorado en reportes de casos de pacientes con SCI crónica, en donde la administración de acetato de leuprolida mostró mejoría en funciones motoras y sensitivas en humanos con base a la escala ASIA (19).

La afección neurológica produce un deterioro en la composición corporal caracterizado por disminución de la masa magra e incremento de la masa grasa por

debajo del nivel de la lesión, con una consiguiente disminución de la tasa metabólica basal y el gasto energético diario (20). Por otro lado, el incremento de la masa grasa, genera obesidad y está asociada a sedentarismo que incrementa el riesgo cardiovascular y de enfermedades metabólicas en los pacientes con SCI (21).

La evaluación de la composición corporal de pacientes con SCI crónica es compleja, debido a la heterogeneidad de las lesiones (22). Se deben utilizar diferentes estrategias para una evaluación más certera; además es importante conocer el impacto que el acetato de leuprolida pueden tener sobre la composición corporal.

¿Cuál es la influencia del acetato de leuprolida en la composición corporal en pacientes con lesión medular crónica?



JUSTIFICACIÓN

La lesión medular es una patología grave e incapacitante, presente en México y en todo el mundo, con alto riesgo de incrementar su incidencia secundaria al incremento de los accidentes de vehículo de motor y lesiones por arma de fuego.

Las opciones terapéuticas para este grupo particular de pacientes como hemos mencionado previamente son pocas, enfocadas principalmente a paliar las complicaciones, que en muchas ocasiones son inevitables dadas las características fisiopatológicas de la enfermedad.

Actualmente no se cuenta con tratamientos que actúen en la fase crónica de SCI por lo que el acetato de leuprolida está siendo estudiado como una opción terapéutica para los pacientes con lesión medular crónica.

Uno de los factores que se ha asociado al incremento de las comorbilidades en los pacientes con SCI crónica es el estado nutricional-composición corporal que impacta de manera directa sobre la morbimortalidad, ya que se han descrito cambios como atrofia muscular, incremento de masa grasa relacionados con la disminución de la tasa de metabolismo basal por inactividad física, entre otros.

A la fecha se ha identificado en modelos de animales (ratas Wistar) ovariectomizadas y no ovariectomizadas que la administración a largo plazo del AL promueve cambios en el peso y la composición corporal e influye en la expresión de la grelina y la lipoproteína lipasa, ambas asociadas con el incremento del apetito, síntesis y almacenamiento de ácidos grasos (23).

Los cambios de la composición corporal de los pacientes con SCI los predisponen a desarrollar enfermedades cardiovasculares y metabólicas, las cuales impactan directamente sobre la mortalidad (21).

Nuestro objetivo fue identificar a través de mediciones antropométricas y bioimpedancia eléctrica de segmentos el efecto que tuvo el AL en la composición corporal a través de mediciones antropométricas y bioimpedancia eléctrica de segmentos, con la finalidad de contribuir a establecer el marco de seguridad y

eficacia del medicamento al administrarse con el propósito de ser neuroregenerador.

MARCO TEÓRICO

A. Médula espinal, generalidades

La médula espinal forma parte del Sistema Nervioso Central y está situada dentro del canal medular; protegido por la columna vertebral. La estabilidad de la porción ósea depende de tres complejos, los ligamentos anterior y longitudinal para la mitad anterior de los discos intervertebrales, el ligamento posterior en la mitad posterior de los discos intervertebrales y el ligamento flavum, los ligamentos interespinosos y supraespinosos se unen a los procesos espinosos y transversos(4).

La médula espinal se extiende desde el agujero magno en la base del cerebro hasta las vértebras lumbares L1-L2, terminando en el *conus medullaris*, y más inferior hasta la cauda equina. El cordón espinal tiene segmentos que se corresponden al número de las raíces nerviosas y emergen de la columna vertebral entre cada una de las vértebras. Hay 31 pares de raíces nerviosas: 8 cervicales, 12 torácicas, 5 lumbares, 5 sacras y 1 coccígea. Los diferentes niveles de la médula cumplen funciones motoras y sensitivas lo que contribuye a la diversidad de las manifestaciones clínicas presentadas en una lesión medular(4).

B. Mecanismos de lesión de la médula espinal

Los sitios más comunes de lesión medular se presentan en sitios donde la médula espinal cambia en su curvatura: en las uniones craneocervical, cérvico-tóraca, toracolumbar y lumbosacra. El canal espinal es más angosto en la región torácica media, haciéndolo más susceptible a lesión, especialmente por retropulsión de fragmentos de hueso (4).

Las principales causas de SCI traumática incluyen los accidentes de vehículos de motor (36-48%), violencia (5-29%), caídas (17-21%) y actividades recreativas (7-16%), eso según estadística estadounidense (5).

La fisiopatología de la SCI se puede dividir en 2 fases de lesión, primaria y secundaria. Los mecanismos primarios de la lesión son 4 (8):

- a) Impacto con compresión persistente.
- b) Impacto con compresión transitoria (lesiones de hiperextensión).
- c) Distracción (estiramiento de la columna espinal en el plano axial).
- d) Laceración/transección secundaria a una lesión por misil, fragmentos de hueso, etc.

La lesión primaria puede causar daño directo al Sistema Nervioso Central (SNC) y al sistema nervioso periférico (SNP). En ella la lesión de vasos sanguíneos, axones rotos y membranas celulares rotas causan la aparición de microhemorragias en la sustancia gris, las cuales se extienden tanto en sentido radial como axonal en minutos, y en cuestión de horas hacia la sustancia blanca. La inflamación de la médula ocupa el diámetro completo del canal medular a nivel de la lesión, lo que produce isquemia con pérdida de la autorregulación del flujo sanguíneo y choque neurogénico. La isquemia causa la liberación de sustancias citotóxicas y quimio tóxicas, y activa una cascada de respuesta denominada de lesión secundaria, que daña a las células vecinas (5,8).

Durante la lesión secundaria, las células inflamatorias como macrófagos, células T y neutrófilos llegan al sitio lesionado debido a la pérdida de continuidad de la barrera hematoencefálica. Estas células activan la liberación de citocinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL) -1 α , IL-1 β e IL-6, alcanzando su pico máximo a nivel tisular entre las 6 y 12hrs posteriores a la lesión, persistiendo elevadas hasta por 4 días. Además, la pérdida de la homeostasia iónica después de la lesión, se genera una hipercalcemia intracelular, que activa las proteasas calcio-dependientes y causa disfunción mitocondrial que lleva a la muerte celular (9,10).

El glutamato juega un rol importante en la lesión causada por la excito toxicidad, este es liberado en cantidades masivas de las neuronas lesionadas, axones y

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

astrocitos sobreexcitando las neuronas vecinas. Estas células permiten la entrada de calcio lo que desencadena una serie de eventos destructivos, incluyendo la producción de radicales libres. Estos radicales son moléculas altamente reactivas que pueden atacar membranas y otros componentes celulares, provocando la muerte de neuronas integra.

En diversos estudios se ha encontrado que la excitotoxicidad no solo afecta a las neuronas, sino que también lesiona oligodendrocitos(10,12).

Los receptores de glutamato α -amino-3-hidroxi-5-metil-4 isoxazol ácido propiónico (AMPA) juegan un rol importante en el daño de los oligodendrocitos, al ser junto con los receptores de kainato los más abundantes en situaciones de estrés como la lesión medular se produce una sobreestimulación por el glutamato, con mayor influjo de calcio y activación de múltiples potenciales de acción que producen que axones no seccionados se desmielinicen y no puedan conducir el impulso después del trauma (10,12).

Días o semanas después de la lesión primaria, señales apoptóticas barren con todos los oligodendrocitos a una distancia de hasta 4 segmentos del sitio de la lesión. La fase final o crónica se presenta a partir de los 6 meses en adelante, caracterizada por la maduración y estabilización de la lesión, con degeneración walleriana.(9) El término degeneración walleriana se refiere a una serie de cambios sincronizados que ocurren en los segmentos distales de los nervios después de que su estructura ha sido separada de sus cuerpos neuronales correspondientes, esta se presenta tanto a nivel de SNC como de SNP con algunas diferencias y similitudes. Dentro de las principales diferencias se encuentra el tiempo en el cual se lleva a cabo esta degeneración, siendo más lento en el SNC y que los oligodendrocitos no favorecen a la formación de un microambiente regenerador (24).

Después de la lesión secundaria se generan cambios morfológicos en los axones distales caracterizados por acumulación de organelos, glucógeno, mitocondrias atípicamente edematizadas y lisosomas en las regiones adyacentes a la lesión, lo

que genera la elongación del axón y secundariamente el adelgazamiento de la vaina de mielina; esto se presenta con menor intensidad en el SNP en comparación con la interrupción de un axón del SNC. Posteriormente se desorganiza el citoesqueleto y entra calcio a la célula, activando a las proteasas dependientes de calcio que degradan los neurofilamentos, convirtiendo el axoplasma en un líquido acuoso lleno de desechos celulares. A si mismo las células de Schwann comienzan un proceso de desmielinización al romper sus propias vainas de mielina y de los axones adyacentes, conforme pasan los días los macrófagos empiezan la limpieza de los desechos axonales y de mielina(24).

A continuación, en la tabla 1 se describen los principales mecanismos de daño medular, clasificados en daño primario y secundario, los cuales se categorizan según el tiempo de evolucionen el que se presentan.

Tabla 1. Mecanismos de daño en lesión medular

Tabla 01. Mecanismos de daño en lesión medular		
Proceso primario de daño		
Lesión primaria	Mecanismos	Compresión, laceración, distracción, cizallamiento.
Proceso secundario de daño		
Fase	Tiempo	Características
Inmediata	0-2hrs	Inflamación generalizada. Incremento de ATP. Hemorragia sustancia gris central.
Aguda	2-48hrs	
Alteración de la regulación iónica y excito toxicidad		Alteración de la concentración de calcio. Activación de receptores de glutamato = excito toxicidad.

		<p>Falla en mecanismos celular de transporte iónico.</p> <p>Liberación de opioides neurotóxicos.</p>
Daño mediado por radicales libres		<p>Radicales libres llevan a peroxidación de ácidos grasos.</p> <p>Radicales libres que perpetúan la alteración de la homeostasis del calcio.</p>
Permeabilidad de la barrera hemato - medular (BHM)		<p>Incremento de permeabilidad de BHM por mediadores inflamatorios</p>
Mediadores inflamatorios y respuesta celular inmune		<p>Altamente complejo: Astrocitos, microglía, linfocitos, neutrófilos, monocitos.</p> <p>Liberación de factor necrosis tumoral, interleucinas e interferones.</p>
Subaguda	2 días- 2 semanas	<p>Respuesta fagocítica.</p> <p>Formación de cicatriz glial y restauración de homeostasis iónica y de la permeabilidad de la BHM.</p>
Intermedia	2 semanas-6 meses	<p>Maduración de la cicatriz glial.</p> <p>Crecimiento axonal regenerativo</p>

Crónica	6 meses- adelante	Maduración y estabilización de la lesión Degeneración walleriana.
----------------	-------------------	--

Tabla 0 1

Adaptada de: Marcos Baabor A. Sebastián Cruz T, Javier Villalon F. actualización en la fisiopatología y manejo de traumatismo raquimedular. Revisión Bibliográfica. Rev. Chil. Neurocirugía 42:144-150,2016.

C. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones varían según el sitio de la lesión y el tiempo de evolución de la misma. A su momento de ingreso a hospital se realiza una evaluación completa, asegurando el ABCDE de primeros auxilios, ya que normalmente son pacientes politraumatizados. Se debe realizar una evaluación neurológica completa para identificar la severidad y localización de la lesión y con base en eso tomar decisiones de tratamiento urgentes, ya que un gran porcentaje de este tipo de pacientes se presentan con traumatismo craneoencefálico también. Exploración física completa para identificar heridas, fracturas, etc. (4)(25).

Dentro de las complicaciones más frecuentes y de mayor riesgo específicas del paciente con SCI son choque neurogénico, espinal y las alteraciones cardiovasculares(4).

El choque neurogénico es una perfusión tisular inadecuada secundaria a la pérdida del tono vascular, presente en 20-30% de todos los pacientes con SCI (4).

El choque espinal es la pérdida de los reflejos por debajo del nivel de la lesión. Los pacientes están arreflécticos con parálisis flácida. Eventualmente los pacientes desarrollan espasticidad, disreflexia autonómica (AD por sus siglas en inglés) e hiperreflexia, este se clasifica en arreflexia o hiporreflexia (0-24hrs), retorno de los reflejos (1-3 días), hiperreflexia temprana (4 días a 1 mes) y espasticidad (1-12 meses)(4).

Las complicaciones cardiovasculares son las causas más comunes de muerte en pacientes con SCI aguda y crónica (7).

Las lesiones cervicales o torácicas altas se asocian con disregulación autonómica causan disfunción cardíaca, vesical, intestinal y sexual, con alteraciones de la temperatura (7,26).

Hiponatremia secundaria a la lesión de algunos tractos en la medula espinal como el tracto renal descendente, produce disfunción autonómica y alteraciones metabólicas y bioquímicas en hasta el 85% de los pacientes lesión medular crónica (7).

Otras manifestaciones que se pueden presentar en fases subagudas o crónicas son problemas gastrointestinales (íleo, retraso en el vaciamiento gástrico, constipación, sangrado de tracto digestivo, pancreatitis, colecistitis, etc.), genitourinarios especialmente retención aguda de orina por vejiga neurogénica e infecciones urinarias, úlceras por presión, trombosis venosa profunda secundario a estados protrombóticos asociados al trauma y /o la inmovilidad, espasticidad, dolor crónico hasta en el 94% de los pacientes, normalmente se presenta en el nivel de la lesión y zona transicional. Aunado a los problemas previamente mencionados el estado nutricional se ve alterado de manera directamente proporcional al tiempo de evolución de la lesión, primeramente hay pérdida de peso, atrofia muscular asociada a la respuesta metabólica al trauma y posteriormente malnutrición y sobreproducción de masa grasa; la malnutrición se explica por la inmovilización, amiotrofia sublesional y los problemas gastrointestinales disminuyen la ingesta dietética; mientras que el incremento de la masa grasa se asocia con una ingesta alimentaria mayor a los requerimientos corporales (27,28).

D. Tratamiento de lesión medular fase aguda y crónica

El manejo del paciente con SCI se puede clasificar de forma temporal en manejo de la fase aguda, subaguda y crónica. O según los objetivos del tratamiento en neuroprotectores, neuroregeneradores y de mantenimiento.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Los tratamientos neuroprotectivos tiene el objetivo de estabilizar y mantener las funciones vitales como asegurar y mantener la vía aérea, garantizar un adecuado gasto cardiaco, previniendo o tratando el choque hipovolémico, neurogénico y espinal, así como la prevención de la lesión secundaria (9,15,25).

1. Agentes vasoactivos y corticoesteroides

Los agentes vasoactivos mantienen la perfusión de la medula espinal, previniendo la isquemia y la progresión de la lesión secundaria, las guías recomiendan mantener una presión arterial media de 85-90mmHg durante al menos 7 días después de la lesión (29).

Los corticoesteroides reducen el estrés oxidativo, el flujo de calcio, la excitotoxicidad y disminuyen la fagocitosis neuronal inmunomediada, sin embargo, en diferentes estudios clínicos y metaanálisis no se ha demostrado mejoría significativa y las guías de AANS/CNS no los recomiendan como tratamiento (25,29).

2. Minociclina

Tetraciclina sintética, cuyo mecanismo de acción es a través de la vía antiinflamatoria, antioxidante y anti apoptótica; al reducir la activación de la microglía y factor necrosis tumoral alfa. En fase II de investigación como tratamiento de pacientes con SCI, con resultados prometedores en pacientes con SCI cervical (29).

3. Riluzole

Benzotiazol con capacidad de bloquear los canales de sodio y mitigar la toxicidad glutaminérgica y astrocitosis. Utilizada desde 1990 en el tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica. Actualmente en fase II-III de investigación para pacientes con SCI, ASIA A-C (25).

4. Factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF)

Estimula la producción de leucocitos y la diferenciación del linaje de granulocitos. Induce la movilización de células estromales de la medula ósea a sitios de lesión medular en estudios en animales. Además de mostrar propiedades

neuroprotectoras en desordenes neurodegenerativos. En estudios con pacientes ha demostrado mejoría en los puntajes ASIA en el seguimiento (29).

Los tratamientos neuroregenerativos se enfocan en estimular el crecimiento neuronal o la mielinización.

1. Inhibidor asociado a mielina (NOGO)

NOGO-A es un anticuerpo monoclonal, que en estudios in vitro e in vivo ha demostrado favorecer el crecimiento axonal, regeneración axonal a larga distancia y recuperación funcional, actualmente en fase II de experimentación (25,29).

2. Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)

Es un inductor de la proliferación celular, de auto renovación de células madre y efectos neuroprotectores al disminuir la excitotoxicidad mediada por glutamato. En estudios clínicos se ha visto que su administración intravenosa o intratecal en modelos animales con SCI mejora la función de las extremidades, actualmente en fase II de investigación (25).

3. Trasplante células madre

Área de la investigación con gran potencial para la regeneración del tejido. Actualmente se encuentran 3 líneas en investigación: células madre de embriones, células madre neuronales y células mesenquimales de medula ósea. Con ensayos clínicos en distintas fases de investigación, sin efectos adversos ni resultados positivos.(30)

4. Acetato de leuprolida

Nona péptido sintético análogo a la GnRH, introducido en el mercado en 1985 como tratamiento para el cáncer de próstata; en los últimos 20 años, el AL se ha posicionado como una droga eficaz en el tratamiento de endometriosis, fibromas uterinos, pubertad precoz; actualmente está siendo estudiada como una terapéutica potencial de la enfermedad de Alzheimer, síndrome de ovario poliquístico, talla baja, como neuro-regenerador en SCI. (34–36)

Este medicamento es más potente que la GnRH natural, debido a la alta afinidad por los receptores de GnRH y una vida media más larga (3hrs vs 3-4min) (36).

Considerado un fármaco seguro y tolerable, el mayor efecto adverso es la exacerbación de los síntomas que se estén tratando por el efecto inicial de estimulación, el cual es pasajero, durante ese periodo de tiempo se recomienda la vigilancia estrecha del paciente y monitorizar de cerca las dosis administradas para ajustar hasta alcanzar el efecto desensibilizador deseado (36).

5. Otros

Diferentes dispositivos han sido diseñados con la finalidad de generar una estimulación eléctrica y favorecer la recuperación de ciertas funciones, mayormente probados en pacientes con SCI incompleta.

La estimulación eléctrica funcional utiliza estimuladores, electrodos de superficie y marcos con el propósito de generar contracciones y restaurar la postura, movimiento de manos y pedaleo (30).

La estimulación epidural se ha utilizado en modelos experimentales para generar patrones centrales o excitabilidad de la motoneurona inferior, en un estudio de 4 pacientes se reportó una mejoría en la capacidad de movilizar las extremidades inferiores con esta estrategia en combinación con rehabilitación(30).

Microestimulación intraespinal otra modalidad que utiliza electrodos dirigidos para recuperar la función motora en pacientes con SCI, aun en fases de experimentación para confirmar su eficacia y seguridad, antes de aplicarse en pacientes(30).

En la fase de mantenimiento las terapéuticas se enfocan en preservar las funciones restantes y prevenir las complicaciones asociadas a la inmovilidad. Dentro de estas terapéuticas destaca la rehabilitación física.

1. Rehabilitación física

La rehabilitación es un conjunto de intervenciones diseñadas para optimizar el funcionamiento y reducir la discapacidad en individuos con condiciones de salud en

la interacción con su entorno(1). La rehabilitación a través del ejercicio físico fortalece los músculos paralizados y promueve la recuperación de la función motora, favorece la remodelación cerebral, mejora el microambiente espinal y protege las funciones distales de las motoneuronas dañadas a diferentes niveles y a través de varios canales, por lo que promueve la recuperación funcional (31).

La tabla 2 muestra las recomendaciones actuales para el manejo agudo de la lesión medular, según los grados de evidencia.

Tabla 2. Recomendaciones actuales para el diagnóstico y manejo de la lesión medular según la actualización 2013 de la AANS/CNS 2013.

Tema	Nivel recomendación	Recomendación
Hipotensión	III	*Corregir la hipotensión, alcanzar y mantener presión arterial sistólica ≥ 90 mmHg. *Mantener presión arterial media entre 85-90mmHg por 7 días.
Hipoxia	Ninguno	Evitar hipoxia ($PaO_2 \leq 60$ mmHg o $satO_2 \leq 90\%$).
UCI	III	Los pacientes deben ser manejados en unidades con monitorización cardiaca, hemodinámica y respiratoria.

Tabla 0 2

Inmovilización	II III	*Todos los pacientes con SCI o sospecha de SCI deben ser inmovilizados. *La inmovilización cervical debe realizarse con collarín cervical rígido.
Centros especializados	III	Los pacientes con SCI deben ser tratados en centros especializados.
Exploración física	II	La escala ASIA debe realizarse y documentarse.
Imagen	I I	*TAC se recomienda sobre radiografía. *No se requieren estudios de imagen en pacientes despiertos, asintomáticos.
Neuro protección- neuro regeneración	I Sin grado de recomendación en estudios fase I/II/III	*No se recomienda la metilprednisolona. *Riluzole, minociclina, factor estimulante de crecimiento colonias de granulocitos, factor crecimiento de fibroblastos, acetato leuprolida.
Descompresión	Ninguno	La descompresión quirúrgica en las primeras 24hrs del trauma es segura y se asocia con mejor pronostico neurológico.

Adaptada de: Guidelines for the Management of Acute Cervical Spine and Spinal Cord Injuries: 2013 Update, Beverly C. Walters, MD, MSc, FRCSC, Mark N. Hadley y cols

E. Composición corporal

La composición corporal se define como la rama de la biología humana que se ocupa de la cuantificación *in vivo* de los componentes corporales, relaciones y cambios cuantitativos entre los componentes en relación con factores influyentes. Su estudio es imprescindible para la comprensión de los cambios asociados a la dieta, ejercicio, enfermedad, crecimiento, etc. (29).

La valoración de la composición corporal se puede clasificar según el o los compartimentos de interés, existen diferentes métodos disponibles, desde 2, 3, 4 compartimentos y el multicompartimental. El abordaje bicompartimental es el más utilizado en el análisis de la composición de los seres humanos (29). Este divide el cuerpo en masa grasa (FM por sus siglas en inglés) y masa libre de grasa (FFM) (11). La masa grasa es un componente esencial de reserva energética y aislante nervioso y se encuentra distribuida en 2 niveles subcutáneo y visceral. La masa libre de grasa se compone por minerales, proteínas, glucógeno y agua (29).

A. Técnicas de evaluación de la composición corporal

Las técnicas de evaluación se dividen en métodos de campo y de laboratorio, dentro de los métodos de campo destacan la antropometría, incluyendo pliegues y circunferencias y la bioimpedancia eléctrica. Mientras que los métodos de laboratorio incluyen la hidrodensitometría, pletismografía, con desplazamiento de aire, DEXA, TAC, método de dilución de isótopos, entre otras. (11)

1. Antropometría

La antropometría es una técnica no invasiva, portátil y aplicable a toda la población para evaluar el estado nutricional, identificar personas en riesgo nutricional, monitorizar la eficacia de intervenciones nutricionales y de manera indirecta brindar información de la distribución de la masa grasa y no grasa. (11)

Las mediciones obtenidas a través de la antropometría son peso, talla, perímetros, circunferencias y pliegues cutáneos, a partir de herramientas como cinta métrica, balanza y plicómetro.

Los pliegues cutáneos, brindan información sobre la relación entre FM y FFM, sin embargo, en los pacientes con SCI, quienes están postrados en sillas de ruedas o cama, la inmovilización afecta el grosor de los pliegues y por lo tanto los datos que puedan ser obtenidos pueden no reflejar la realidad (21).

2. Bioimpedancia eléctrica

La bioimpedancia eléctrica (BIA) es una técnica simple, rápida y no invasiva que permite la estimación del agua corporal total (ACT) y por estimaciones basadas en las constantes de hidratación de los tejidos, se obtiene la masa libre de grasa (MLG) y por derivación la masa grasa (MG) mediante una ecuación matemática ($MLG \text{ kg} = \text{peso total kg} - MG \text{ kg}$) (32). Además de factores pronósticos como el ángulo de fase y el marcador de enfermedad, los cuales se calculan con relación a la penetrancia de la corriente eléctrica a través de los compartimentos extra e intracelulares y la distribución de líquido en los mismos.

La impedancia corporal está en función de 2 componentes o vectores: resistencia (R) y reactancia (Xc). La resistencia es proporcional a la longitud del cuerpo e inversamente proporcional al área de sección. La reactancia se debe al efecto eléctrico de la carga ofrecida durante periodos cortos, por el componente lipídico de las membranas de la masa celular.

Los aparatos de impedancia eléctrica introducen en el cuerpo una corriente alterna de amperaje muy baja (imperceptible) que discurre por el cuerpo al actuar el agua corporal como elemento conductor y la resistencia que ofrece el fluido al paso de esa corriente es medida por el medidor de impedancia (33).

La resistencia en el cuerpo no es la misma que la de los conductores no biológicos. La reactancia está causada por la resistencia ofrecida por las membranas celulares, los tejidos de sostén y los tejidos no iónicos que retardan el paso de la corriente.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Los flujos eléctricos de corriente cruzan de forma diferente tanto los líquidos extracelulares como los intracelulares, y son dependientes de la frecuencia de la corriente. La reactancia y el ángulo de fase describen la relación entre la bioimpedancia y el cuerpo.

F. Composición corporal e ingesta dietética en pacientes con lesión medular
Después de una lesión medular se presentan cambios drásticos en la composición corporal, hay una reducción en la masa magra, un incremento en la masa grasa, disminución en la tasa metabólica y balances energéticos negativos. Además de una disminución significativa en el nivel de actividad física.

En la fase aguda se presenta un periodo de pérdida de peso secundario al estado de catabolismo. Durante la fase crónica se resuelve el estado catabólico, la ganancia ponderal se incrementa por los bajos niveles de actividad y la disminución en la tasa metabólica (6).

Con el incremento en la sobrevida de los pacientes con lesión medular, las complicaciones asociadas a la enfermedad crónica se presentan con mayor frecuencia, siendo la desnutrición y el incremento en el tejido adiposo. La malnutrición se presenta por la inmovilización, atrofia muscular y problemas digestivos que pueden contribuir a una pobre ingesta. El incremento en el tejido adiposo es causado por una ingesta dietética mayor de los requerimientos. La malnutrición incrementa el riesgo de presentar úlceras por presión mientras que el incremento en el tejido adiposo incrementa de manera exponencial el riesgo cardiovascular en estos pacientes (28).

De manera general el estudio de la composición corporal puede ser abordado a través de diferentes principios físicos, usando diferentes modelos según las características de los pacientes; modelos de 2, 3, 4 o de multicompartimentos, técnicas como antropometría, bioimpedancia, estudios de imagen como TAC o RM (11).

Los métodos para evaluar la composición corporal en pacientes con lesión medular son pocos, lo que complica sobremanera desarrollar estrategias nutricionales adecuadas a los requerimientos energéticos de estos pacientes.

La ingesta de nutrientes modula la salud y capacidad funcional tanto a corto como a largo plazo; esta ingesta se ve afectada en muchas ocasiones en los pacientes con lesión medular crónica. Existen diferentes métodos para estudiar la ingesta de alimentos y bebidas, siendo el registro dietético uno de los métodos prospectivos más utilizados (30).

El registro dietético es un método prospectivo abierto, en el que el paciente anota todos los alimentos y bebidas consumidas durante un periodo de tiempo específico; mínimo 3 días y no más de 7 días consecutivos. Una de sus ventajas es su potencial para recopilar información cuantitativa sobre los distintos alimentos consumidos durante el periodo de estudio, considerándose el “*gold standard*” de los métodos dietéticos, utilizado como referencia para la calibración o validación de datos obtenidos por métodos menos precisos. Una de sus desventajas es la variabilidad de la dieta, lo que puede conducir a que no haya un adecuado registro de la dieta habitual, sin embargo, este sesgo se controla al repetir el registro en diferentes ocasiones (30).

OBJETIVOS

General:

- Evaluar los efectos del acetato de leuprolida en la composición corporal a través de antropometría y bioimpedancia eléctrica en pacientes con SCI crónica.

Específicos:

- Valorar la antropometría antes y después de la administración del acetato de leuprolida en pacientes con lesión medular crónica.
- Evaluar la distribución de los índices de masa grasa y masa libre de grasa en pacientes en tratamiento con AL y lesión medular crónica.

- Identificar el impacto de acetato de leuprolida en el marcador de enfermedad en pacientes con lesión medular crónica.
- Analizar las características de la ingesta calórica antes y después de la administración de acetato de leuprolida en pacientes con lesión medular crónica.

HIPÓTESIS

Hipótesis de investigación:

La administración de acetato de leuprolida modificará las mediciones antropométricas y de composición corporal de los pacientes con lesión medular crónica.

Hipótesis nula:

La administración de acetato de leuprolida no modificará las mediciones antropométricas y de composición corporal de los pacientes con lesión medular crónica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Variables:

Variable independiente:

- Acetato de leuprolida

Variables dependientes:

- Antropometría, peso, talla, bioimpedancia eléctrica, ingesta dietética, neuroconductividad (electromiografía)

Tabla 03. Definiciones conceptuales y operacionales

V.	D. conceptual	D. operacional	Unidad de medida
independiente			

Acetato de leuprolida	Fármaco agonista de la hormona liberadora de gonadotropina	Fármaco neuroregenerador	mg
V. dependiente			
Antropometría	Estudio de las proporciones y medidas del cuerpo humano	Perímetro de muñeca brazo, cintura, muslo medio, pantorrilla. Pliegue bicipital, tricipital abdominal, suprailíaco, muslo y pantorrilla	de cm
Peso	Masa corporal total de un individuo	Masa corporal total de un individuo	kg
Talla	Tamaño del individuo desde la coronilla de la cabeza hasta los pies	Suma de 2 medias envergaduras	metros
Bioimpedancia eléctrica	Método no invasivo para determinar el agua corporal total y la masa libre de grasa	Agua corporal total, masa magra, masa grasa, metabolismo basal, marcador de enfermedad, ángulo de fase,	%, litros, kcal, grados

			agua intracelular y extracelular		
Ingesta dietética	Cantidad de alimento ingerido en un periodo de tiempo determinado	de	Registro de los alimentos ingeridos durante 3 días consecutivos, mediciones durante el protocolo (inicio, inicio medicamento y final)	de los ingeridos 3 días 3 mediciones el (inicio, medicamento carbono g Proteína g Lípidos	Kcal totales % Kcal %Hidratos de carbono % Proteína % Lípidos Hidratos de carbono g Proteína g Lípidos

Tabla 0 3

Tipo y diseño de estudio:

Tipo de estudio:

- Estudio piloto longitudinal descriptivo

Universo estudio:

- Adultos con lesión medular.

Población estudio:

- Adultos con lesión medular crónica.

Tipo muestra:

- No probabilístico

Análisis estadístico:

- Medias y desviación estándar
- Medianas y rangos inter-cuartiles
- Análisis estadístico de Wilcoxon
-

Intervención propuesta:

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Durante el tiempo comprendido de enero de 2020 a enero 2021 se incluyeron pacientes mayores de 18 años con lesión medular crónica, clasificación ASA I-II. Se realizaron mediciones antropométricas (peso, talla, IMC, circunferencia de cintura, perímetro de muñeca, antebrazo, muslo medio y pantorrilla) y de bioimpedancia eléctrica, se registró un recordatorio dietético de 3 días a los 0, 3 y 9 meses, simultáneamente durante ese tiempo se realizó una rutina diaria de rehabilitación física. A partir del 3er mes se administró 1 dosis de acetato de leuprolida cada mes, por 6 meses (6 dosis) vía intramuscular, y se realizó un de registro de dieta, bioimpedancia y antropometría al final del tratamiento.

Criterios inclusión:

- Hombre o mujer
- Mayor de 18 años
- Diagnóstico de lesión medular
- Pacientes ASIA A-B
- Tratamiento con acetato de leuprolida

Criterios exclusión:

- Diagnóstico lesión medular ≤ 1 año evolución
- Comorbilidades como hipertensión arterial, coagulopatías, neumopatías, dislipidemias, diabetes mellitus.

Criterios eliminación:

- Defunción
- Abandono de tratamiento

El universo de estudio fueron adultos (hombre o mujer) mayores de 18 años con lesión medular, la población de estudio aquellos pacientes que tenían lesión medular crónica de más de un año de evolución; la muestra fue de tipo no probabilístico por conveniencia.

Consideraciones éticas del estudio:

- Protocolo aprobado por el comité de ética de la Universidad Autónoma de Aguascalientes folio CIB-UAA-06. Se firmará consentimiento informado por parte de todos los pacientes.
- Participación voluntaria.
- La información personal obtenida de cada paciente se manejó de manera confidencial en todo momento.
- Los resultados obtenidos se manejaron de manera discrecional y se les dio un uso adecuado, particularmente en su difusión en cuanto a su publicación, presentación en foros especializados etc., regidos conforme a leyes o reglamentos locales o nacionales.

Conflicto de intereses:

- No existe conflicto de intereses

Cronograma de actividades:

Actividades	Febrero- junio 2020	Julio- Ago 2020	Sept.- Oct 2020	Nov.- Dic. 2020	Enero- Febrero 2021	Marzo -Abril 2021	Mayo- Junio 2021	Julio -Ago 2021	Sept- Oct 2021	Nov- Dic 2021
Revisión literatura										
Diseño protocolo										
Validación protocolo										
Reclutamientos pacientes										
Recolección resultados										
Procesamiento datos										
Análisis estadísticos										
Comparación resultados										
Conclusiones										
Documento publicación										

Tesis										
-------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

RESULTADOS

1. Características demográficas, antropométricas y de composición corporal de los pacientes con lesión medular crónica

Se recabó una población de estudio de 4 pacientes con lesión medular crónica en el tiempo comprendido de febrero 2020 a octubre 2020, un paciente fue eliminado durante la primera fase del protocolo por abandono de tratamiento. De la población de estudio el 75% (n=2) de los pacientes son género masculino y el 25% (n=1) es femenino, la media de edad fue de 34.3 ± 5.6 años y una talla media de 172 ± 13 cm. El sitio de lesión más frecuente fue torácico 75% (n=2); el tiempo de evolución fue de 8.6 ± 9.8 años. La media de peso al inicio del protocolo fue de 65.8 ± 10.6 kg y en la medición final fue de 72.4 ± 12.1 kg.

Dentro de los valores obtenidos a partir de la bioimpedancia eléctrica, las medias de masa celular corporal fueron 27.9 ± 5.3 kg, 29.3 ± 4.4 kg y 29.5 ± 5.1 kg en la primera, segunda y tercera medición respectivamente, resultados con relación directa a las medias de masa grasa de 13.5 ± 0.4 kg, 15.8 ± 3.4 kg y 18.3 ± 3.2 kg, masa muscular de 52.2 ± 9 kg, 53.8 ± 7.2 kg y 54.9 ± 9.1 kg, así como media de agua corporal de $56.2 \pm 1.6\%$, $55.1 \pm 5.9\%$ y $51.8 \pm 4\%$ en la primera, segunda y tercera medición respectivamente. Sin significancia estadística en los resultados obtenidos.

En las tablas 4 y 5 se describen todas las características antropométricas y de composición corporal del grupo de estudio entre la primera y última medición y segunda y tercera medición respectivamente.

Tabla 04

Tabla 04. Evolución antropométrica y de composición corporal en pacientes con lesión medular crónica con rehabilitación física, 0 y 9 meses

Características	<i>Medición Inicial- rehabilitación física</i>	<i>Medición 9 meses- rehabilitación física-post AL</i>	Z	p
Peso (Kg)	69 (53.9-74.5)	69 (63.8-81)	-1.34	0.18
IMC (Kg/m²)	21.86 (21.3-23.4)	25.8 (21.3-25.9)	-1.34	0.18
Cintura (cm)	90.5 (90-94.5)	94.2 (88-106)	0.00	1.00
Muslo medio (cm)	47 (35-48.2)	42 (38-44)	-1.06	0.28
Pantorrilla (cm)	29.9 (26.5-31.5)	29 (26.5-32)	-0.44	0.65
Grasa (%)	20 (17.4-25.8)	23.7 (16.7-34.3)	-1.06	0.28
Grasa (Kg)	13.8 (1-13.9)	19.2 (11.5-21.9)	-1.06	0.28
Musculo (Kg)	55.2 (4-61.5)	57.4 (41.9-61.8)	-1.06	0.10
Agua (%)	55.4 (54.70-58.5)	51.7 (47-59.1)	-1.06	0.10
Illness marker	0.86 (0.85-0.87)	0.86 (0.85-0.87)	-1.00	0.31
GEB (Kcal)	1710 (1396-1893)	1780 (1442-1901)	-1.06	0.10
BFMI	4.3 (2.3-5.6)	6 (4.3-8.9)	-1.34	0.18
FFMI	17 (16.2-19.2)	17.7 (17-19.3)	-1.60	0.10
Angulo de fase	3.8 (3.6-4.0)	3.4 (3.2-4.1)	-1.08	0.27

Datos mostrados en medianas y rangos inter-cuartiles. (n= 3); Prueba estadística de Wilcoxon. p <0.05 significativa. GEB: Gasto energético basal, IMC: Índice masa corporal, BCM: Masa celular corporal, BFMI: Índice masa grasa, FFMI: Índice de masa libre de grasa.

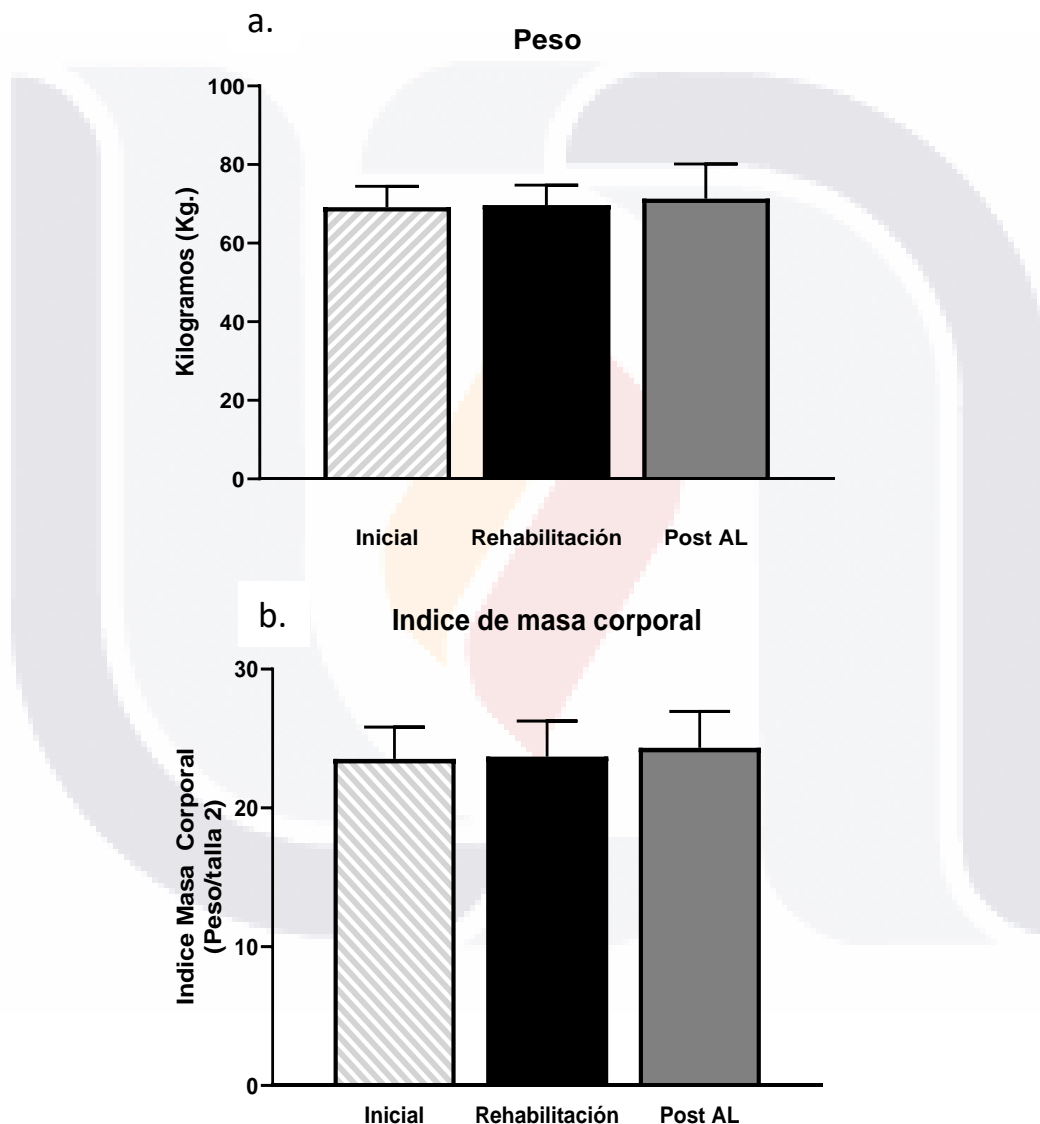
Tabla 05. Evolución antropométrica y de composición corporal en pacientes con lesión medular crónica, rehabilitación física y acetato de leuprolida, comparación entre 3-9 meses

Características	Medición 3 meses	Medición 9 meses	Z	p
	rehabilitación - Pre-AL	rehabilitación física – Post AL		
Peso (Kg)	69 (65-75)	69 (63.8-81)	0.44	0.65
IMC (Kg/m2)	23.4 (21.3-23.4)	25.8 (21-25.9)	-0.44	0.65
Cintura (cm)	94 (87-100.5)	94.2 (88-106)	-1.60	0.10
Muslo medio (cm)	41.5 (41-45)	42 (38-44)	-1.06	0.28
Pantorrilla (cm)	30 (26.5-30.5)	29 (26.5-32)	-0.44	0.65
Grasa (%)	22.4 (13.5-32.9)	23.7 (16.7-34.3)	-1.60	0.10
Grasa (Kg)	16.8 (9.3-21.4)	19.2 (11.5-21.9)	-1.60	0.10
Musculo (Kg)	58.2 (43.6-59.7)	57.4 (41.9-61.8)	0.00	1.00
Agua (%)	54.4 (48.2-62.8)	51.7 (47-59.1)	-1.60	0.10
Illness marker	0.85 (0.84-0.86)	0.86 (0.85-0.87)	-1.41	0.15
Metabolismo basal	1801 (1482-1843)	1780.5 (1442-1901)	0.00	1.00
BFMI	5.8(4.3-8.7)	6(4.3-8.9)		
FFMI	18.4 (17.7-20.1)	17.7 (17-19.3)		
Angulo fase	3.9 (3.4-4.2)	3.4 (3.2-4.1)	-1.60	0.10

Tabla 05

Datos mostrados en medianas y rangos inter-cuartiles. (n= 3); Prueba estadística de Wilcoxon. p <0.05 significativa. GEB: Gasto energético basal, IMC: Índice masa corporal, BCM: Masa celular corporal, BFMI: Índice masa grasa, FFMI: Índice de masa libre de grasa.

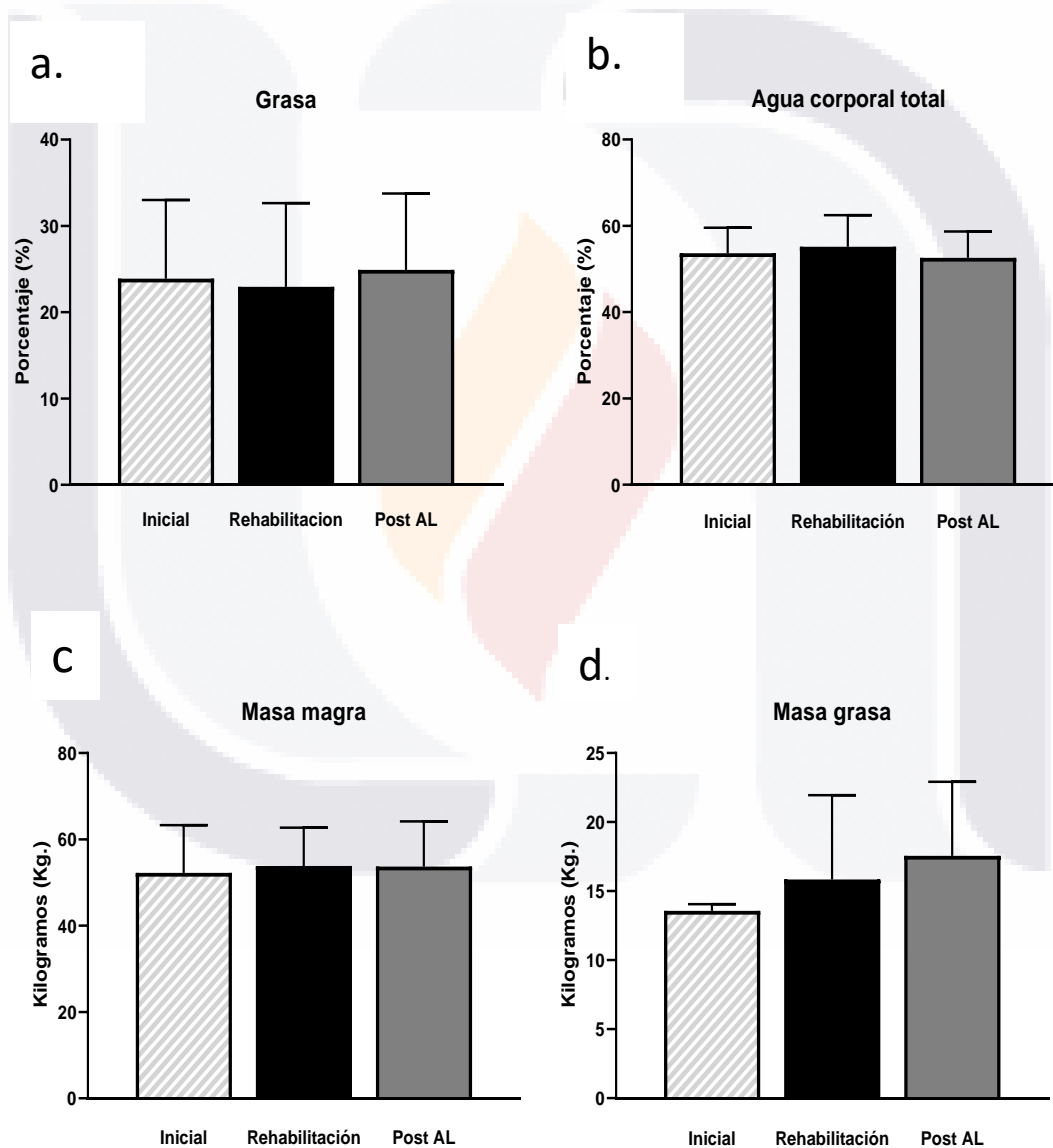
En la gráfica 1 se aprecian graficas comparativas de peso e índice de masa corporal, durante el periodo de estudio, datos antropométricos de interés en los pacientes de lesión medular, donde podemos apreciar poca variación entre el inicio del protocolo y posterior a la administración del acetato de leuprolida, sin cambios estadísticos significativos.



Gráfica 1. Barras con medianas comparativas de las valoraciones antropométricas. a) *Peso al inicio, rehabilitación, previo inicio acetato leuprolida y posterior a administración de acetato leuprolida.* b) *Índice de masa corporal al inicio,*

previo al inicio de acetato leuprolida y posterior a administración de acetato de leuprolida.

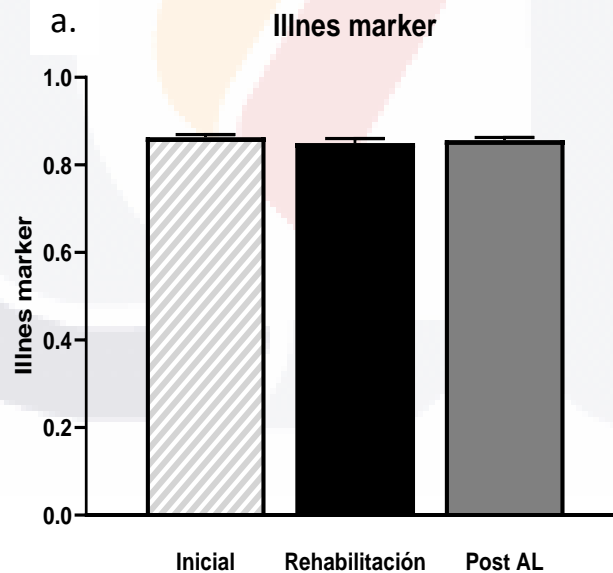
En la gráfica 2 se presentan los valores obtenidos por bioimpedancia eléctrica de porcentaje de grasa, agua corporal total, masa magra (musculo) y masa grasa, los cuales nos brindan una idea clara de las características de la composición corporal de los pacientes con lesión medular crónica. Sin mostrar significancia estadística en las valoraciones iniciales.

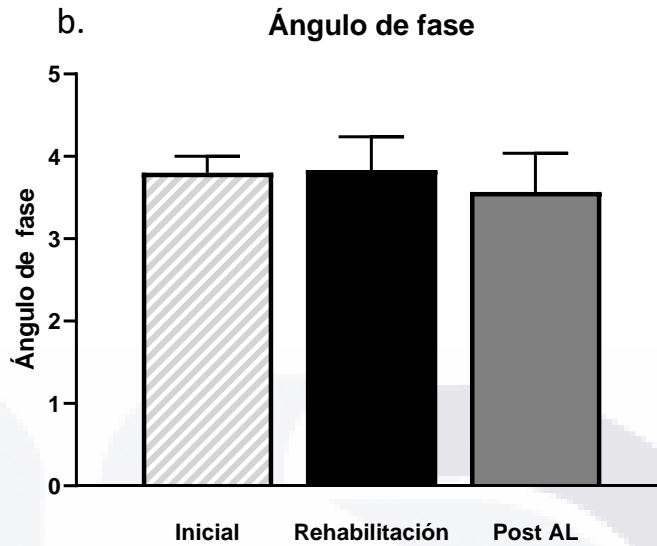


Gráfica 2. Barras con medianas comparativas de valores de bioimpedancia eléctrica al inicio de protocolo, 3 meses de rehabilitación previo acetato de leuprolida y 9 meses posterior administración de acetato de leuprolida.

leuprolida. a) Porcentaje de grasa 0, 3 y 9 meses. b) Porcentaje de agua corporal total 0, 3 y 9 meses c) Masa magra (muscular) 0,3 y 9 meses. d) Masa grasa 0, 3 y 9 meses.

En la gráfica 3 se presentan 2 marcadores de salud celular, obtenidos a partir de las diferencias entre las concentraciones de agua en los espacios intra y extracelular en la bioimpedancia eléctrica, illness marker y el ángulo de fase, no se observaron variaciones a través del tiempo en estos marcadores. De manera general un valor de illness marker cercano a 1 se interpreta como pobre salud celular, mientras que las variaciones del ángulo de fase traducen una variación entre la masa muscular y masa grasa, con rangos esperados entre 4.5 -5°, sin embargo su interpretación no se da por valores determinados, sino que va en relación a la variación que presente la medición basal según la intervención clínica o la presencia de enfermedad, en este estudio es importante recalcar que no hubo variaciones con respecto a la medición basal, interpretada de manera individual como condición de sano.





Gráfica 3. Barras con medianas comparativas de valores de bioimpedancia eléctrica al inicio del protocolo, 3 meses de rehabilitación, previo inicio de acetato de leuprolida, 9 meses posterior administración de acetato leuprolida. a) Illnes marker 0,3 y 9 meses b) Ángulo de fase 0, 3 y 9 meses.

2. Macronutrientes e ingesta calórica en los pacientes con lesión medular crónica

Los requerimientos energéticos de un adulto promedio varían según características propias de cada individuo y su nivel de actividad física, la Organización Mundial de la Salud recomienda aportes calóricos calculados con relación al peso, edad y actividad física que oscilan entre 1800-3000kcal/día. En la tabla 6 se reportan los resultados obtenidos de los registros de dieta de 3 días, correspondientes al inicio del protocolo y 9 meses posteriores del inicio de rehabilitación física y al termino de administración de AL.

Los datos obtenidos fueron variables al tener un grupo heterogéneo de pacientes en distintos rangos de edad, género y peso. Las medianas de kilocalorías fueron de 1871.9 kcal en el primer registro y 1897.4 kcal en el tercero; la mediana de los macronutrientes expresada en % de proteína consumida 15 y 14.4 %, lípidos 29.1

y 25.9 % e hidratos de carbono de 48.2 y 53.8 % para el primer y último registro respectivamente.

La tabla 6 muestra las medianas de los diferentes grupos alimenticios tanto en porcentaje como en gramos, comparando los valores de ingesta al comienzo y final de las evaluaciones.

Tabla 06. Valores obtenidos de los registros diarios realizados por los pacientes en la valoración inicial y final (0 y 9 meses)

Ingesta energética	Registro dietético inicial	Registro dietético 9 meses rehabilitación física-posterior AL	<i>F</i>	<i>p</i>
Kcal totales	1871.9 (1302.9-2357.4)	1897.4 (895-2429.2)	0.00	1.00
Proteínas (%)	15 (13.5-15.2)	14.4 (12.6-16.2)	0.00	1.00
Lípidos (%)	29.1 (26.4 -35.4)	25.9 (24.7-28.5)	-1.06	0.28
Hidratos de carbono (%)	48.2 (32.8-58.6)	53.8 (45.8-60.1)	-0.53	0.59
Proteínas (g)	80.9 (49.7-109.3)	87.8 (28.1-92)	-1.06	0.28
Lípidos (g)	70 (51.9-91.7)	67.6 (26-72.6)	-1.06	0.28
Hidratos carbono (g)	155 (154.7-345.2)	234.1 (134.1-342.5)	0.00	1.00

Tabla 0 6

Datos mostrados en medianas y rangos inter-cuartiles. (n= 3) evaluados por análisis estadístico Wilcoxon. Se considera significativo cuando el valor de $p < 0.05$; Kcal: kilocalorías.

DISCUSIÓN

La rutina de rehabilitación física llevada a cabo durante el protocolo por los pacientes no tuvo un impacto estadísticamente significativo sobre las mediciones antropométricas de los perímetros de cintura, muslo y pantorrilla, similar a los hallazgos de Gorgey y cols. quienes estudiaron el efecto de 2 tipos de ejercicio, la estimulación eléctrica funcional (FES) versus el ergómetro de bicicleta de brazo (ACE) durante 16 semanas en participantes con SCI crónica contra un grupo control y en el tiempo (seguimiento a 2.5 años), donde no encontraron diferencias estadísticas significativas, aunque si se observó un incremento de masa muscular corporal total de 8.4%, con un incremento de masa muscular de las extremidades inferiores y disminución de masa grasa en el grupo sometido a la rutina de ejercicio. (32); quizá esta ganancia de masa magra sin significancia en ambos estudios podría deberse al tamaño de la muestra, es sin embargo importante recalcar que independientemente del tipo de actividad física a la se someta a las personas con SCI, existe una ganancia de masa muscular con efectos modestos sobre la masa grasa mientras la actividad física se realice de manera constante.

Existe poca literatura que evalúe el efecto de AL sobre la composición corporal de pacientes con SCI crónica, por ser un tratamiento nuevo y en fases de experimentación para dicha patología. En este estudio, la composición corporal fue evaluada antes y después de la administración de AL, utilizando bioimpedancia eléctrica (Bodystat Quadscan), donde se encontró un incremento en masa grasa acompañado de una disminución del agua corporal total y una discreta ganancia de masa muscular, sin significancia estadística. Olvera-Sandoval y cols. reportaron una ganancia ponderal con un incremento del 27% de masa grasa en modelos animales con SCI utilizando hidro densitometría (23), esto secundario al incremento en la ingesta calórica de los animales estudiados, el cual se relaciona directamente con el incremento en la expresión del RNAm de la grelina, una hormona encargada de la regulación hipotalámica de la homeostasis energética, con efecto positivo sobre el apetito (33) .

El acetato de leuprolida es un medicamento ampliamente utilizado para el tratamiento de cáncer de próstata, el efecto de este sobre la composición corporal en pacientes con cáncer ha sido estudiado, donde al medir por bioimpedancia se observó un incremento de masa grasa en 9.4% con disminución de masa muscular en un 2.7% y una ganancia de masa grasa de 11.1% utilizando DEXA (34, 35).

En pacientes pediátricos con pubertad precoz en tratamiento con AL se encontró una disminución estadísticamente significativa de masa muscular, con incremento del porcentaje de grasa corporal. Y disminución del porcentaje de grasa corporal a valores pretratamiento al suspender el AL (36, 37).

Por estas razones podemos inferir que existe un efecto directo en la composición corporal específicamente sobre el aumento de la masa grasa, masa muscular y densidad ósea en pacientes utilizando AL independientemente de la patología de base, sin embargo hasta la fecha no se han logrado dilucidar los mecanismos fisiológicos causantes de este fenómeno; sabemos que existe un incremento en la síntesis de RNAm de grelina (23), una hormona con efecto directo sobre la regulación de la síntesis de insulina y efecto orexígeno que estimula la ingesta calórica (38). En un estudio de niñas con pubertad precoz en tratamiento con AL (20.8 meses) se encontró un incremento en la masa grasa con una disminución en el índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) y aumento del índice glucosa/insulina (37), esto con un efecto directo sobre la lipogénesis y lipólisis, aun en vías de estudio (39). Igualmente se ha identificado otra vía central que favorece la lipogénesis independientemente de la ingesta dietética a través del efecto de grelina sobre WAT (40). En el caso particular de nuestro estudio se identificó una tendencia hacia este incremento, sin embargo fue menor que en los trabajos previamente mencionados y sin alcanzar significancia estadística, esto probablemente influido por el corto tiempo que se utilizó el medicamento (6 meses) en comparación con las otras patologías donde las dosis varían en un rango de 3.75mg hasta 45mg mensual, bimensual, trimestral, anual o más; los efectos adversos reportados con una incidencia >10% independientemente de la dosis, han sido dolor en el sitio de administración, astenia, alteraciones, diaforesis, edema,

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

rubicundez, hipertensión, incremento de colesterol y triglicéridos séricos, ganancia de peso, labilidad emocional, depresión, insomnio, entre otros más, propios de la idiosincrasia de los pacientes (41). Otro punto importante de recalcar es que al suspender el medicamento este efecto de incremento de masa grasa se pierde (36).

Se necesitan estudios con una mayor muestra para alcanzar a dilucidar todo el impacto que los análogos de la GnRH y es particular AL puedan tener sobre la composición corporal de personas con SCI crónica, al ser una población en mayor riesgo de obesidad, resistencia a la insulina y síndrome metabólico y cardiovascular (42).

El promedio de kilocalorías ingeridas por los participantes durante todo el estudio fue de 1,885kcal/día un poco por debajo de las recomendaciones de ingesta calórica diaria (43), similar a lo reportado en otros estudios, donde la ingesta calórica en pacientes SCI se reportó de 1,618kcal (44). No se encontraron diferencias en la ingesta calórica entre los participantes después de la administración del acetato de leuprolida, independientemente del sexo, edad y nivel de lesión, similar a lo reportado por Groah y colaboradores quienes analizaron las características de la dieta en un grupo de pacientes con lesión medular crónica encontrándose que las mujeres con paraplejia mantenían dietas más equilibradas, con ingestas calóricas menores y con macronutrientes dentro de las recomendaciones a diferencia de los individuos con tetraplejia (45). Tanhoffer reporta una tasa de metabolismo basal de 16 kcal~kg~día en pacientes sedentarios con SCI crónica versus 21kcal~kg~dia en pacientes con SCI crónica bajo un régimen de ejercicio diario (46). Probablemente, esto se asocie a la menor cantidad de masa muscular secundaria a los efectos del sedentarismo y el catabolismo durante las fases agudas de la enfermedad, lo que conlleva a un menor consumo energético, al ser la masa muscular uno de los principales determinantes del metabolismo energético (47). Otro aspecto para tener en consideración es que las recomendaciones están elaboradas para población sana y no contemplan a este grupo poblacional y sus requerimientos modificados por el sedentarismo. Además, que es necesario desarrollar protocolos de estudio

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

con mayor población que permitan determinar las características y factores que influyen sobre la composición corporal de personas con SCI crónica.

Las relaciones de macronutrientes ingeridos por los participantes se encontraron dentro de las recomendaciones nutricionales antes y después de la administración del acetato de leuprolida, con una ingesta de carbohidratos de 53.8%, proteínas 14.4% y lípidos de 25.9%, dentro de rangos de normalidad según las recomendaciones de ingesta diaria de macronutrientes (48). A diferencia de lo reportado por Groah donde la ingesta de carbohidratos fue mucho mayor en pacientes con SCI crónica (45). Otro estudio reportó un mayor porcentaje de ingesta de grasas en paciente con lesión medular aguda y crónica, con una menor ingesta de carbohidratos con relación a las recomendaciones dietéticas (49). Sabour y colaboradores encontraron una correlación entre la edad de los pacientes, el tiempo de evolución de la lesión y del consumo de carbohidratos complejos (fibra) en dietas con menor aporte calórico y grasas (50). No existe ningún estudio previo que analice el efecto de AL sobre la ingesta de macronutrientes en la dieta. Se encontró una gran variabilidad con respecto a la ingesta de macronutrientes en pacientes con SCI, debido quizá a la heterogeneidad de los métodos utilizados para su estudio, las diferentes presentaciones de la lesión (paraplejia, tetraplejia, aguda, crónica, completa, incompleta), las características demográficas, entre otras (46,49, 51). En el caso particular de este estudio la ingesta calórica y las relaciones de macronutrientes cayeron dentro de las recomendaciones generales, esto lo atribuimos a los hábitos higiénico-dietéticos de los pacientes y su interés en mantener un estado nutricional adecuado, principalmente por tratarse de pacientes con SCI crónica que ya conocen y se han enfrentado a las complicaciones digestivas de la enfermedad, las cuales se exacerban con una mala dieta. Durante el estudio no se realizaron intervenciones enfocadas en la modificación de la alimentación, sino que se realizó un recordatorio de dieta de 3 días. Sin embargo, podemos concluir que independientemente de las variables a las que nos enfrentamos se necesitan guías de alimentación con recomendaciones de macro y micronutrientes para personas con lesión medular, además de educación en

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

nutrición a todas las personas que viven con esta enfermedad, para prevenir complicaciones.

En la actualidad se estudian diferentes fármacos con actividad neurotrófica para el tratamiento de la lesión medular (52,53). Uno de estos medicamentos en investigación es el acetato de leuprolida, el cual se ha asociado a cambios en la composición corporal en pacientes con patologías oncológicas y endocrinológicas (34–37), cambios que pueden favorecer el desarrollo de obesidad y enfermedades cardiovasculares. Los pacientes con lesión medular tienen una predisposición a dichas patologías(54), por lo que conocer el efecto del acetato de leuprolida sobre la composición corporal e ingesta calórica permitirá aprovechar el efecto neurotrófico sin incrementar el riesgo de otras comorbilidades.

CONCLUSIÓN

La administración de acetato de leuprolida no modifica las mediciones antropométricas y de composición corporal de los pacientes con lesión medular crónica, incrementando el rango de seguridad de acetato de leuprolida al estudiar su efecto como fármaco neurotrófico, ya que no exacerba complicaciones propias de la enfermedad. Sin embargo, para poder explicar ampliamente el efecto del medicamento y los mecanismos fisiológicos implicados se requieren mayores estudios con muestras mayores.

GLOSARIO

Agua corporal total: Volumen total de agua que corresponde al 60% de peso corporal, distribuido en 2 compartimientos, intracelular y extracelular.

Angulo de fase: Indicador del estado nutricional, actividad metabólica y salud general.

Antropometría: Estudio de las proporciones y medidas del cuerpo humano.

Bioimpedancia: Método no invasivo que a partir de una corriente eléctrica de baja intensidad recorre el cuerpo permitiendo valorar su resistencia, para proporcionar datos sobre la composición corporal.

Composición corporal: Estudio del cuerpo a través de medidas y evaluaciones de su tamaño, forma, proporcionalidad, composición, maduración biológica así como sus funciones corporales.

Gasto energético basal: Cantidad de energía necesaria para mantener los procesos vitales en reposo después de 12 horas de ayuno a una temperatura neutra.

Illness marker: Marcador de la funcionalidad de la membrana celular, obtenido a través de bioimpedancia eléctrica.

Masa grasa: Porcentaje de peso corporal constituido por tejido adiposo.

Masa magra: Porcentaje de peso corporal constituido por los órganos internos, tejidos musculares y estructuras óseas.

Factor neurotrófico: Sustancia natural o sintética con efectos sobre la diferenciación y proliferación neuronal en el sistema nervioso central y periférico.

Neuroprotector: Agente farmacológico cuya función es atenuar el daño celular neuronal y promover la supervivencia y función de las neuronas.

Referencias

1. Jerome B, Alana O, Shakespeare T. International Perspectives on Spinal Cord Injury [Internet]. 2013. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/94192>
2. Singh A, Tetreault L, Kalsi-Ryan S, Nouri A, Fehlings MG. Global Prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury. *Clinical Epidemiology*. 2014;6:309–31.
3. Estrada-Mondaca S, Carreón-Rodríguez A, Parra-Cid MDC, Ibarra-Ponce De León C, Velasquillo-Martínez C, Vacanti CA, et al. Lesión de médula espinal y medicina regenerativa. *Salud Publica de Mexico*. 2007;49(6):437–44.
4. Bonner S, Smith C. Initial management of acute spinal cord injury. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*. 2013;13(6):224–31.
5. Sadowsky C, Volshteyn O, Schultz L, McDonald JW. Spinal cord injury. *Disability and Rehabilitation*. 2002;24(13):680–7.
6. Shin JC, Chang SH, Hwang SW, Lee JJ. The nutritional status and the clinical outcomes of patients with a spinal cord injury using nutritional screening tools. *Annals of Rehabilitation Medicine*. 2018;42(4):591–600.
7. Sweis R, Biller J. Systemic Complications of Spinal Cord Injury. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2017;17(2):1–8.
8. Plaza VB, Pacheco BM, Aguilar CM, Valenzuela JF, Pérez JJZ. Lesión de la médula espinal. Actualización bibliográfica: Fisiopatología y tratamiento inicial. *Coluna/ Columna*. 2012;11(1):73–6.
9. Baabor A, Cruz T, Villalón F. Actualización en la fisiopatología y manejo de traumatismo raquímedular: revisión bibliográfica. *Rev chil neurocir*. 2016;42(2):144–50.
10. Matute C, Sánchez-Gómez MV, Martínez-Millán L, Miledi R. Glutamate receptor-mediated toxicity in optic nerve oligodendrocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(16):8830–5.
11. Rebecca K. Body compstion techniques. *Indian Journal of Medical Research*. 2018;148:648–58.
12. © 1998 Nature Publishing Group <http://www.nature.com/naturemedicine>. 1998;
13. Fehlings MG, Vaccaro A, Wilson JR, Singh A, Cadotte DW, Harrop JS, et al. Early versus delayed decompression for traumatic cervical spinal cord injury: Results of the surgical timing in acute spinal cord injury study (STASCIS). *PLoS ONE*. 2012;7(2).
14. Kang Y, Ding H, Zhou H, Wei Z, Liu L, Pan D, et al. Epidemiology of worldwide spinal cord injury: a literature review. *Journal of Neurorestoratology*. 2017;Volume 6:1–9.

15. Ahuja CS, Nori S, Tetreault L, Wilson J, Kwon B, Harrop J, et al. Traumatic spinal cord injury - Repair and regeneration. *Clinical Neurosurgery*. 2017;80(3):S22–90.
16. Riley DA, Burns AS, Carrion-Jones M, Dillingham TR. Electrophysiological dysfunction in the peripheral nervous system following spinal cord injury. *PM and R*. 2011;3(5):419–25.
17. Quintanar JL, Calderón-Vallejo D, Hernández-Jasso I. Effects of GnRH on Neurite Outgrowth, Neurofilament and Spinophilin Proteins Expression in Cultured Spinal Cord Neurons of Rat Embryos. *Neurochemical Research*. 2016;41(10):2693–8.
18. Feng J, Yan Z, Ferreira A, Tomizawa K, Liauw JA, Zhuo M, et al. Spinophilin regulates the formation and function of dendritic spines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97(16):9287–92.
19. Quintanar JL, Diaz-Galindo C, Calderon-Vallejo D, Hernandez-Jasso I, Rojas F, Medina-Aguinaga D, et al. Neurological improvement in patients with chronic spinal cord injury treated with leuprolide acetate, an agonist of GnRH. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. 2018;78(4):352–7.
20. Farkas GJ, Pitot MA, Berg AS, Gater DR. Nutritional status in chronic spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *Spinal Cord*. 2019;57(1):3–17.
21. Kocina P. Body Composition of Spinal Cord Injured Adults. *Sports Med*. 1997;23(1):48–60.
22. Bigford G, Nash MS. Nutritional health considerations for persons with spinal cord injury. *Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation*. 2017;23(3):188–206.
23. Olvera-Sandoval C, Betanzos-Cabrera G, Casillas-Peñuelas R, Quintanar JL. Changes in body composition and mRNA expression of ghrelin and lipoprotein lipase in rats treated with leuprolide acetate, a GnRH agonist. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;15(1):592–8.
24. Carroll SL, Worley SH. Wallerian degeneration. *The Curated Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*. 2016;(March 2016):485–91.
25. Martin AR, Aleksanderek I, Fehlings MG. Diagnosis and Acute Management of Spinal Cord Injury: Current Best Practices and Emerging Therapies. *Current Trauma Reports*. 2015;1(3):169–81.
26. Huang H, Young W, Skaper S, Chen L, Moviglia G, Saberi H, et al. Clinical Neurorestorative Therapeutic Guidelines for Spinal Cord Injury (IANR/CANR version 2019). *Journal of Orthopaedic Translation*. 2020;20(September 2019):14–24.
27. McKinley WO, Gittler MS, Kirshblum SC, Stiens SA, Groah SL. Spinal cord injury medicine. 2. Medical complications after spinal cord injury: Identification and management. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2002;83(3 SUPPL. 1):58–64.

28. Desport JC, Preux PM, Guinvarc'h S, Rousset P, Salle JY, Daviet JC, et al. Total body water and percentage fat mass measurements using bioelectrical impedance analysis and anthropometry in spinal cord-injured patients. *Clinical Nutrition*. 2000;19(3):185–90.
29. Karsy M, Hawryluk G. Pharmacologic Management of Acute Spinal Cord Injury. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2017;28(1):49–62.
30. Chen S, Levi AD. Restorative Treatments for Spinal Cord Injury. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2017;28(1):63–71.
31. Fu J, Wang H, Deng L, Li J. Exercise Training Promotes Functional Recovery after Spinal Cord Injury. *Neural Plasticity*. 2016;2016.
32. Gorgey AS, Martin H, Metz A, Khalil RE, Dolbow DR, Gater DR. Longitudinal changes in body composition and metabolic profile between exercise clinical trials in men with chronic spinal cord injury. *Journal of Spinal Cord Medicine*. 2016 Nov 1;39(6):699–712.
33. letters to nature [Internet]. 2001. Available from: www.nature.com
34. Smith MR, Finkelstein JS, MCGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Schoenfeld DA, et al. Changes in Body Composition during Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. 2002.
35. Smith MR, Goode M, Zietman AL, MCGovern FJ, Lee H, Finkelstein JS. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: Effects on bone mineral density and body composition. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(13):2546–53.
36. van der Sluis Inge M., Boot Annemieke M., Krenning Eric P. Longitudinal Follow-Up of Bone Density and Body Composition in Children with Precocious or Early Puberty before, during and after Cessation of GnRH agonist Therapy. Rotterdam; 2002.
37. The effect of gonadotropin-releasing hormone analog treatment (leuprolide) on body fat distribution in idiopathic central precocious puberty - PubMed [Internet]. [cited 2021 Dec 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21534336/>
38. Pradhan G, Samson SL, Sun Y. Ghrelin: much more than a hunger hormone.
39. Rydén M, Andersson DP, Arner P. Usefulness of surrogate markers to determine insulin action in fat cells. *International Journal of Obesity*. 2020 Dec 1;44(12):2436–43.
40. Perez-Tilve2011. Ghrelin-induced adiposity is independent of orexigenic effects.
41. Fda. LUPRON DEPOT (leuprolide acetate for depot suspension) [Internet]. Available from: www.fda.gov/medwatch
42. Bauman WA. The potential metabolic consequences of cerebral palsy: Inferences from the general population and persons with spinal cord injury. Vol. 51, *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2009. p. 64–78.

43. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Department of Agriculture. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans [Internet]. 2015. Available from: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.
44. Silveira SL, Winter LL, Clark R, Ledoux T, Robinson-Whelen S. Baseline Dietary Intake of Individuals with Spinal Cord Injury Who Are Overweight or Obese. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* [Internet]. 2019;119(2):301–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2018.08.153>
45. Groah SL, Nash MS, Ljungberg IH, Libin A, Hamm LF, Ward E, et al. Nutrient intake and body habitus after spinal cord injury: An analysis by sex and level of injury. *Journal of Spinal Cord Medicine*. 2009;32(1):25–33.
46. Tanhoffer RA, Tanhoffer AIP, Raymond J, Hills AP, Davis GM. Exercise, energy expenditure, and body composition in people with spinal cord injury. *Journal of Physical Activity and Health*. 2014 Sep 1;11(7):1393–400.
47. Tappy L, Binnert C, Schneiter Ph. Energy expenditure, physical activity and body-weight control. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2003 Aug;62(3):663–6.
48. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients)*. National Academies Press; 2005. 1–1331.
49. Perret C, Stoffel-Kurt N. Comparison of nutritional intake between individuals with acute and chronic spinal cord injury. *Journal of Spinal Cord Medicine*. 2011;34(6):569–75.
50. Sabour H, Javidan AN, Vafa MR, Shidfar F, Nazari M, Saberi H, et al. Calorie and macronutrients intake in people with spinal cord injuries: An analysis by sex and injury-related variables. *Nutrition*. 2012 Feb;28(2):143–7.
51. Gater DR. Obesity After Spinal Cord Injury. Vol. 18, *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. Elsevier; 2007. p. 333–51.
52. Hodgetts SI, Harvey AR. Neurotrophic Factors Used to Treat Spinal Cord Injury. In: *Vitamins and Hormones*. Academic Press Inc.; 2017. p. 405–57.
53. Díaz-Galindo M del C, Calderón-Vallejo D, Olvera-Sandoval C, Quintanar JL. Therapeutic approaches of trophic factors in animal models and in patients with spinal cord injury. Vol. 38, *Growth Factors*. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 1–15.
54. Imai K, Kadowaki T, Aizawa Y, Fukutomi K. Morbidity rates of complications in persons with spinal cord injury according to the site of injury and with special reference to hypertension. *Paraplegia*. 1994;32(4):246–52.

ANEXOS

ANEXO A: HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

ANEXO B. CONSENTIMIENTO INFORMADO

1.- Introducción

Este documento es una propuesta a participar en un estudio de investigación médica, donde Usted manifiesta su deseo expreso de participar en él.

En dicho documento se le informa sobre los objetivos del estudio, la metodología y técnicas que se emplearán, los riesgos y beneficios que se pueden dar, su responsabilidad como paciente y la confidencialidad de los resultados. Así mismo, se le anexa la forma de consentimiento informado.

2.- Título del estudio

Tratamiento no invasivo con un análogo sintético de la GnRH en pacientes con lesión traumática de médula espinal.

Este es un estudio experimental y prospectivo con ensayo clínico de fase II, no enmascarado y de tipo piloto.

3.- El objetivo del estudio

Aplicar un tratamiento farmacológico no invasivo a pacientes con lesión de médula espinal con la finalidad de que mejoren su calidad de vida en cuanto a sus actividades motoras, sensoriales y control de esfínteres.

4.- Método para realizar el estudio

El tratamiento se aplicará a pacientes con lesión de médula espinal por traumatismo, de 1 a 5 años después de la lesión. Se evaluarán las condiciones del paciente antes y después del tratamiento; es decir, el paciente será su propio control. El tratamiento consistirá en la aplicación de una inyección mensual intramuscular de un análogo sintético de la GnRH, a una concentración de 7.5 mg por dosis. En la primera inyección se revisará que no se presenten efectos colaterales indeseados como hipersensibilidad al fármaco o alteraciones en el ritmo cardiaco. El tratamiento será durante 6 meses (6 dosis) y las valoraciones se harán por un especialista antes de iniciar el tratamiento, a los 6 meses y al finalizar el tratamiento (3 sesiones) y un médico general cada mes.

Las evaluaciones semestrales incluyen: 1) Evaluación con la Escala de clasificación de la lesión medular ASIA, 2) Evaluación con la Escala de Independencia SCIM y 3) Electromiografía, velocidad de conducción nerviosa y reflejo en H. Las evaluaciones mensuales excluyen el punto 3.

5.- Duración del estudio

El tiempo de duración del estudio es de un año. Salvo en casos en donde a los 6 meses no se observe ningún cambio benéfico para el paciente, se puede suspender el tratamiento o en el caso de presentar un efecto colateral indeseado o por propia decisión del paciente.

6.- Procedimientos técnicos

Se incluirán en este estudio pacientes con diagnóstico de lesión medular por traumatismo confirmado por evaluación clínica (ASIA Grado A y B) y/o estudio de imagen (Tomografía Computada o Resonancia Magnética). El periodo de tratamiento consiste en 1 visita cada mes ya sea a la revisión del especialista o del médico general. En cada visita se le administrará el medicamento y se evaluará según corresponda.

La evaluación se realizará de acuerdo al procedimiento descrito en métodos (ASIA, SCIM y electrofisiológicas).

7.- Responsabilidad del paciente

El paciente se compromete a aplicarse el medicamento cada mes durante 1 año y a permitir se le realicen las valoraciones por el personal clínico especializado cada mes. Igualmente a manifestar cualquier alteración que observe a consecuencia del tratamiento. No debe participar en otro tipo de estudio o ensayo experimental paralelo al comprometido inicialmente.

8.- Posibles riesgos

Es importante hacer mención, que el análogo sintético ya se ha probado en ensayos clínicos hasta de tipo III, pero se emplea para tratar otras patologías como el cáncer de próstata, endometriosis, hipogonadismo etc., vinculadas a problemas endocrinos o reproductores. La aplicación de fármacos puede llevar consigo efectos secundarios o colaterales indeseables. La administración aguda de estos fármacos producen inicialmente un incremento en las hormonas esteroideas y posteriormente una reducción significativa de las mismas. Dentro de las contraindicaciones posibles pero poco probables están que no debe usarse en pacientes con hipersensibilidad a la forma de sal del acetato, nonapéptidos similares o cualquiera de sus excipientes. Igualmente está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas mientras reciben la droga o bien en mujeres con hemorragia vaginal anormal no diagnosticada. Potencialmente, puede haber exacerbaciones de los síntomas en las primeras dos semanas en pacientes con metástasis óseas y/u obstrucción urinaria o hematuria. En estudios clínicos se han reportado los siguientes efectos adversos: edema, náuseas, vómitos, disminución de tamaño testicular, impotencia, sudación, dolor generalizado, diarrea y astenia.

En menor grado se ha reportado: angina, arritmia cardiaca, anorexia, diarrea, ginecomastia, disminución de la libido, mialgias, dolor óseo, parestesias, insomnio,

hemoptisis, dermatitis, crecimiento de pelo, disuria, frecuencia urinaria, hematuria, dolor testicular, diabetes, escalofríos, aumento de peso, aumento de ácido úrico.

9.- Beneficios

De acuerdo a los estudios preclínicos, es posible que el tratamiento con el análogo sintético mejore las condiciones motoras, control de esfínteres o sensoriales y por tanto de una mejor calidad de vida. Sin embargo, también existe la posibilidad de que permanezca sin ninguna mejoría.

10.- Alternativas de tratamiento aparte de este estudio

Para los pacientes con lesión medular traumática después de 1 año y más, las alternativas de recuperación son muy escasas desde el punto de vista farmacológico; es decir, no existe un tratamiento farmacológico terapéutico no invasivo ya establecido en la práctica clínica para estos pacientes.

11.- Informar sobre nuevos tratamientos

En caso de existir algún nuevo tratamiento para mejorar las condiciones del paciente con lesión medular, se le informará de manera adecuada y oportuna.

12.- Costos

Los gastos que se generen para la realización del tratamiento serán cubiertos por cada paciente de manera individual. Dichos gastos incluyen compra del medicamento, pago de consulta médica y estudios de electromiografía, velocidad de conducción nerviosa y reflejo en H. En caso de que se cuente con apoyo financiero para el estudio, no tendrá costos para el paciente. Igualmente el paciente no recibirá ninguna compensación económica por participar en este estudio, ni derivado de él.

13.- Participación voluntaria

La decisión de participar en este estudio es libre de tomarla. No existe ninguna forma que lo obligue a participar en él y de igual forma es libre si se decide a suspender el tratamiento.

14.- Confidencialidad

Los datos personales o elementos que lo puedan identificar como paciente del estudio, se mantendrán de manera confidencial en todo momento. Los resultados que se obtengan se manejarán de manera discrecional y se les dará un uso adecuado, particularmente en su difusión en cuanto a su publicación, presentación en foros especializados etc., y se regirán conforme a leyes o reglamentos locales o nacionales.

15.- Revisión del estudio

Este estudio deberá contar con un documento anexo expedido por el Comité de Bioética de la Universidad Autónoma de Aguascalientes, donde se manifiesta la aprobación del Comité para la realización del estudio.

16.- Comunicación

El paciente puede consultar en cualquier momento cualquier duda respecto al estudio o evolución de su tratamiento y resultados comunicándose con el responsable o director del estudio:

Nombre el responsable del estudio: Dra. María del Carmen Díaz Galindo/Dr. José Luis Quintanar Stephano.

Teléfono__449 910 84 23_____

Correo electrónico: jlquinta@correo.uaa.mx/ carmen.diaz@edu.uaa.mx ____

Dirección__Av. Universidad #940. Cd. Universitaria, CP. 20131.

17.- Forma de consentimiento del paciente

Se me ha informado en qué consiste el estudio titulado “Tratamiento no invasivo con un análogo sintético de la GnRH en pacientes con lesión traumática de médula espinal”, al cual se me ha invitado a participar de manera voluntaria como paciente.

Doy mi consentimiento de manera voluntaria para que el protocolo de investigación se me aplique en el entendido de que es un tratamiento farmacológico no invasivo sabiendo los riesgos y beneficios que ello conlleva. Mi participación en este estudio será durante 6 meses a reserva de que por alguna razón yo decida suspenderlo.

Autorizo para que los datos que se obtengan sean revisados por autoridades sanitarias o comités de bioética y al responsable del estudio para que sean presentados en publicaciones o foros científicos, manteniendo mi nombre de manera confidencial.

He recibido copia impresa de todo el documento y las dudas que me han surgido han sido respondidas de manera adecuada.

Nombre del paciente_____

Firma del paciente_____ Fecha_____

Teléfono_____

Correo electrónico_____

Dirección_____

Nombre del primer testigo _____
Firma del testigo _____ Fecha _____
Teléfono _____
Correo electrónico _____
Dirección _____

Nombre del segundo testigo _____
Firma del testigo _____ Fecha _____
Teléfono _____
Correo electrónico _____
Dirección _____

