

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA
“San Vicente Mártir”

**RELACIÓN ENTRE OBESIDAD ABDOMINAL Y NIVEL DE INFLAMACIÓN
EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
“GRADO EN ENFERMERÍA”**

Presentado por:

D^a MARINA ESCUDERO GARCÍA

Director:

Dr. JOSÉ ENRIQUE DE LA RUBIA ORTI

Valencia, a 11 de mayo de 2020

1. RESUMEN

Introducción. La Esclerosis Múltiple (EM) es la enfermedad crónica neurodegenerativa del sistema nervioso central más prevalente. Es de naturaleza inflamatoria, cursando con pérdida muscular y con ganancia de grasa que, de ser abdominal, podría relacionarse con el aumento de citoquinas proinflamatorias como la Interleuquina-6.

Objetivos. Establecer la relación entre grasa abdominal, nivel de inflamación y valores antropométricos en pacientes con EM, determinando el porcentaje de obesidad abdominal, variables antropométricas (perímetro de la cintura, ÍCT, ÍMC y %MG), niveles séricos de IL-6, comparando IL-6 y antropometría en pacientes con y sin obesidad abdominal y correlacionando IL-6 con antropometría.

Material y métodos. Se ha realizado un estudio descriptivo, analítico, cuantitativo y transversal con 57 pacientes con EM. Las muestras sanguíneas se analizaron mediante técnica ELISA (R&D Systems), y se tomaron medidas antropométricas con una báscula modelo SECA, un tallímetro modelo SECA 220 Hamburg, Germany y un metro estrecho y metálico extensible modelo Lufkin W606PM.

Resultados. Un 87.7% de los 57 pacientes sufren obesidad abdominal y sus valores de inflamación y antropométricos son mayores que los que no la sufren (12.3%): IL-6 (3.79pg/ml vs 1.77pg/ml), perímetro cintura (97.53cm vs 80.90cm), ÍCT (0.59 vs 0.47), ÍMC (28.54 kg/m² vs 22.87kg/m²) y %MG (21.53% vs 16.68%). Además, los valores de IL-6 se correlacionan positivamente (p-valor<0.05) con perímetro cintura (0.028) e ÍCT (0.026), pero no con ÍMC (0.152) y %MG (0.135).

Conclusiones. Existe una correlación positiva entre el nivel de grasa abdominal, el de inflamación, el perímetro de cintura y el ÍCT en pacientes con EM.

Palabras clave: Esclerosis Múltiple, Interleuquina-6, obesidad abdominal, índice cintura/talla, índice de masa corporal y antropometría.

ABSTRACT

Introduction. Multiple Sclerosis (MS) is the most prevalent chronic neurodegenerative disease of central nervous system. It is inflammatory in nature, causing muscle loss and possibly fat gain, which, in the abdominal area, could be related to the high production of proinflammatory cytokines such as Interleukin-6 (IL-6).

Objectives. Establish the relationship between abdominal fat, inflammatory level and anthropometric measurements in MS patients, by establishing the percentage of abdominal obesity, anthropometric measurements (waist perimeter, WtHR, BMI and %FM), serum levels of IL-6, compare IL-6 and anthropometry in patients with and without abdominal obesity, and correlate IL-6 with anthropometry.

Material and methods. It has been done a descriptive, analytical, quantitative and cross-sectional study in which have participated 57 patients with MS. Blood samples were analysed with ELISA technique (R&D Systems), and it has been taken anthropometric measurements with a portable clinical scale SECA model, a stadiometer model SECA 220 Hamburg, Germany, and an inextensible and narrow anthropometric tape model Lufkin W606PM.

Results. An 87.7% of 57 patients suffer abdominal obesity and their inflammation and anthropometric measurements are higher than people without (12.3%): IL-6 (3.79pg/ml vs 1.77pg/ml), waist perimeter (97.53cm vs 80.90cm), WtHR (0.59 vs 0.47), BMI (28.54 kg/m² vs 22.87 kg/m²) and %FM (21.53% vs 16.68%). In addition, IL-6 values correlate positively (p-value <0.05) with the waist perimeter (0.028) and WtHR (0.026), but not with BMI (0.152) and %FM (0.135).

Conclusions. There is a positive correlation between the abdominal fat level, inflammation level, waist perimeter and the WtHR in MS patients.

Key words: Multiple Sclerosis, Interleukin-6, abdominal fat, waist-to-height ratio, body mass index and anthropometry.

2. ÍNDICES

ÍNDICE GENERAL

1. RESUMEN	2
2. ÍNDICES	4
3. MARCO TEÓRICO	7
3.1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE: GENERALIDADES DE LA ENFERMEDAD.....	7
3.2. SIGNOS Y SÍNTOMAS.....	9
3.3. CAUSAS ETIOLÓGICAS	10
3.4. PATOGENIA.....	12
4. HIPÓTESIS	15
5. OBJETIVOS	16
5.1. OBJETIVO GENERAL.....	16
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
6. MATERIAL Y MÉTODOS	17
6.1. SUJETOS.....	17
6.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
6.3. PROCEDIMIENTO.....	18
6.4. TOMA DE MUESTRAS	18
6.4.1. IDENTIFICACIÓN DE MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS	18
6.4.2. ANÁLISIS BIOQUÍMICOS	18
6.4.3. ASPECTOS ÉTICOS	18
7. RESULTADOS	20
7.1. PORCENTAJE DE OBESIDAD ABDOMINAL EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE	20
7.2. CUANTIFICACIÓN DE LOS VALORES ANTROPOMÉTRICOS Y DE IL-6 EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	21
7.3. OBESIDAD ABDOMINAL: VALORES BIOQUÍMICOS Y ANTROPOMÉTRICOS	21
7.4. CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE IL-6 CON LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS ANALIZADAS.....	22
8. DISCUSIÓN	23
9. CONCLUSIONES	26
9.1. CONCLUSIÓN GENERAL	26
9.2. CONCLUSIONES ESPECÍFICAS	26
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
11. ANEXOS	31
11.1. ANEXO 1. PERMISO DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN EN HUMANOS DE LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA.....	31
11.2. ANEXO 2. COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD	32
11.3. ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.....	33

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Valores bioquímicos y antropométricos analizados en la población de estudio. 21

Tabla 2. Comparación de los valores bioquímicos y antropométricos en pacientes con y sin obesidad abdominal 22

Tabla 3. Correlaciones de IL-6 y las variables antropométricas. 22

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Porcentaje de obesidad abdominal de la muestra de pacientes 20

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Ag: Antígeno.

ÁGL: Ácidos Grasos Libres

BHE: Barrera Hematoencefálica.

DE: Desviación Estándar.

EM: Esclerosis Múltiple.

ÍCC: Índice Cintura/Cadera.

ÍCT: Índice Cintura/Talla.

IL-6: Interleuquina-6.

ÍMC: Índice de Masa Corporal.

LCR: Líquido Cefalorraquídeo.

MG: Masa Grasa.

MM: Masa Muscular.

ROS: Especies Reactivas de Oxígeno (Reactive Oxygen Species).

SNC: Sistema Nervioso Central.

3. MARCO TEÓRICO

En este apartado del trabajo se lleva a cabo una actualización del estado actual del conocimiento de la enfermedad, centrada fundamentalmente en justificar el interés de los objetivos planteados en el estudio.

3.1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE: GENERALIDADES DE LA ENFERMEDAD

DESCUBRIMIENTO DE LA ENFERMEDAD

Los primeros reportes sobre la Esclerosis Múltiple (EM) vinieron de la mano de los médicos Robert Carswell y Jean Cruveilhier a principios del siglo XIX. En sus estudios, observaron placas anómalas en los cerebros de algunos pacientes durante su autopsia y Cruveilhier llegó a nombrar la afección como médula con paraplejia. A mediados de siglo, el patólogo alemán Friedrich Theodor von Frerichs correlacionó las lesiones patológicas con los hallazgos clínicos. Describió que la enfermedad era más prevalente en jóvenes, era de progresión lenta, afectaba solamente a un lado del cuerpo y que, a veces, presentaba recurrencias. Posteriormente, su pupilo Valentiner describió casos con episodios y remisiones y con presencia de síntomas cognitivos (1).

No obstante, al que se le atribuye la concepción moderna de la EM es a Jean-Martin Charcot, un neurólogo francés que juntó las investigaciones previas y las propias en una única entidad que denominó en 1868 como Esclerosis en Placas. Sus aportaciones fueron: ampliar y detallar los procesos clínicos y patológicos, establecer el concepto de desmielinización y la forma de recaída, y finalmente implantar por primera vez lo que se conoce como tríada de Charcot (disartria, ataxia y temblor) (2). Como una continuación de su trabajo, Edward Seguin introdujo el término “Esclerosis Múltiple” a finales del siglo XIX (1).

EPIDEMIOLOGÍA

Hoy en día existen aproximadamente 2.5 millones de personas en todo el mundo que sufren EM, y solamente en Europa se registran 700000 casos. La incidencia difiere en función del área geográfica, pues los países con latitudes más altas son los que más casos registran, mientras que los de zonas tropicales, los que menos. En cuanto a prevalencia, el grupo de edad más afectado es el comprendido entre 20 y 40 años, y es

tres veces más frecuente en mujeres que en hombres (3) como es habitual en las enfermedades autoinmunes (4), aunque en ellos el curso de la enfermedad es más severo y discapacitante (5).

DEFINICIÓN Y TIPOS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La EM es la enfermedad inflamatoria crónica del Sistema Nervioso Central (SNC) más prevalente, y con un curso progresivo que afecta tanto a nivel cognitivo como motor (4). Sus principales afecciones sistémicas son resultado de la inflamación, desmielinización y gliosis del SNC (6), sobre todo de la materia blanca, aunque la materia gris también se ve afectada (4).

Existen diferentes subtipos de la enfermedad en función de su curso:

- **Recurrente-remite o RR (80 – 85%):** con periodos de recaídas y otros de mejoría completa (6). Las recaídas van ligadas al aumento de la inflamación sistémica y de la formación de lesiones cerebrales, seguidas de más o menos remisiones. Los primeros síntomas que detectan estos pacientes son los problemas visuales. Normalmente evoluciona al tipo SP al cabo 8 – 20 años (7), lo cual es más frecuente en hombres, aunque este tipo de EM es más prevalente en mujeres. Tiene dos fases: una primera fase temprana de inflamación local, seguida de una segunda caracterizada por una neurodegeneración progresiva. El acúmulo de discapacidades puede resultar en la recuperación incompleta tras cada recaída, por el desarrollo del tipo SP o bien, una combinación de ambas (8).
- **Secundaria progresiva o SP:** se inicia como la primera pero tras cada recaída se produce un deterioro que se irá sumando a las siguientes (6). Si se compara con la RR y la PP, la duración de la enfermedad es mayor (8).
- **Primaria progresiva o PP (10 – 15%):** progresiva sin ataques desde el inicio (6). Se caracteriza por daños neurológicos progresivos (9) desde el inicio de la enfermedad. Se asocia con un peor pronóstico que los tipos RR y SP. Es más común en hombres. Los primeros síntomas que se manifiestan son los déficits motores y su debut es más temprano que el que se da en la RR (8).
- **Progresiva con exacerbaciones (5%) (6).**

3.2. SIGNOS Y SÍNTOMAS

Las consecuencias de este estado de inflamación y neurodegeneración a todos los niveles del SNC y del nervio óptico, varían en función de la carga de placas y su localización temporal y espacial. Presenta episodios de disfunción neurológica total o parcialmente reversibles y sus principales síntomas son (4):

- Deterioro cognitivo: déficits de memoria, estimación visuoespacial deteriorada.
- Astenia.
- Déficits motores: temblor, disartria (3), síntoma de Lhermitte (6).
- Déficits sensoriales cutáneos.
- Disfunción cerebelar: inestabilidad en la marcha, diplopía.
- Deterioro visual: defectos en el campo visual, discromatopsias (3), fenómeno de Uhthoff y pupilas de Marcus Gunn (6).
- Deterioro auditivo.
- Deterioro autonómico: insuficiencia vesical y disfunción eréctil.
- Mialgias (3).
- Pérdida de masa muscular (MM) y ganancia de masa grasa (MG) (10).

Aproximadamente el 15% de los afectados empeoran progresivamente derivando en una discapacidad funcional o cognitiva tras 10-20 años de evolución de la enfermedad (4).

3.3. CAUSAS ETIOLÓGICAS

La causa de la EM es desconocida, se desconoce si su etiología es responsable de un único factor o si es multicausal, aunque lo que sí se ha demostrado es que existen factores de riesgo de diferente índole que pueden aumentar el riesgo de padecer la enfermedad (4).

A. Predisposición genética

El marcador genético asociado a un riesgo tres veces mayor de sufrir EM en caucásicos occidentales es el haplotipo HLA-DRB1*15 (11). Otros factores de riesgo son los antecedentes familiares, dado que aquellas personas cuyos familiares de primer grado sufren EM tienen un riesgo del 2 – 4% de contraer la enfermedad, mientras que el de la población general es de aproximadamente un 0.1%. En el caso de los gemelos monocigóticos, su riesgo es del 30 – 50% (4).

B. Agentes infecciosos

Los agentes infecciosos que más se correlacionan con el desarrollo de la EM son:

- El Virus de Epstein-Barr (VEB). Es el responsable de la mononucleosis y de activar el proceso de base de la EM (6), sobre todo en pacientes pediátricos (3).
- El Virus del Herpes Humano 6 (VHH6).
- La bacteria *Helicobacter pylori*.
- La bacteria *Chlamydophila pneumoniae* (11).

C. Latitud

La latitud es también un factor de riesgo de la EM, puesto que hay mayores tasas de enfermos en países de elevada latitud y menos, en países del área tropical. Este hecho va directamente relacionado con el déficit de vitamina D (3).

D. Vitamina D

El déficit de vitamina D es uno de los factores de riesgo de la EM. Esto es porque esta vitamina influye en la expresión genética, por lo que el haplotipo HLA-DRB1*15 es sensible a ella. De hecho, se ha podido observar que los niños concebidos en meses

del año en los que disminuye la exposición solar, diciembre en países mediterráneos como España y abril en los países del norte de Europa, tienen un mayor riesgo de nacer con EM (11).

Asimismo, la vitamina D también afecta al curso de la enfermedad, puesto que se ha visto que bajos niveles de vitamina D aumentan el número de recaídas y lesiones cerebrales en pacientes con EM (12).

E. Disbiosis intestinal

La microbiota intestinal regula las respuestas inmunes del organismo a través de las interacciones con los linfocitos y células dendríticas en la lámina propia del intestino. La alteración de la composición de estos microorganismos provoca un desbalance entre respuestas inflamatorias y reguladoras del huésped. En el caso de los pacientes con EM existe una disbiosis o alteración de la microbiota intestinal, pues aumenta el número de ciertas especies bacterianas capaces de interactuar con el sistema inmune, aumentar la generación de citoquinas proinflamatorias e incluso producir moléculas miméticas a proteínas que activan linfocitos T y que atacan la mielina de las neuronas o a neurotransmisores que afectan directamente al cerebro, entre otros. Todas estas reacciones a nivel intestinal provocan el mantenimiento del estado de inflamación de la EM e incluso llegan a empeorarlo. No obstante, el cambio a hábitos de vida saludables puede llegar a restablecer una microbiota comensal o beneficiosa, y así poder reducir el nivel de inflamación (13).

F. Tabaco

El hábito tabáquico es uno de los factores de riesgo de la EM. Según un artículo de revisión, diversos estudios concluyeron que tanto los fumadores como los fumadores pasivos tienen un mayor riesgo de padecer EM. Además, los pacientes fumadores padecen una enfermedad más severa y con el tiempo empeoran más rápido que los no fumadores (14).

G. Obesidad

De este factor de riesgo se habla en el apartado 3.4. B.

3.4. PATOGENIA

La patogenia de la enfermedad comprende diversos mecanismos, entre los que se han descrito los siguientes:

A. INFLAMACIÓN

La EM es una enfermedad neurodegenerativa que afecta al cerebro, tronco encefálico, médula espinal y nervio óptico (4). Su etiología se desconoce (15), pero sus principales afecciones son claras: inflamación, desmielinización y gliosis (6).

Se sugiere que lo que desencadena la respuesta inflamatoria es el hecho de que los macrófagos y los linfocitos T (CD4 y CD8 (6)) del organismo reconocen como antígeno (Ag) una proteína que se encuentra predominantemente en la mielina (16), que es una capa lípido-proteica que recubre los axones neuronales (17). Cuando los leucocitos reconocen estos Ags, secretan citoquinas proinflamatorias, como la interleuquina-6 (IL-6), que además de inducir la diferenciación de los linfocitos T, migra a través de la barrera hematoencefálica (BHE), ataca la mielina y produce lesiones inflamatorias que llevan a la desmielinización de las neuronas y la pérdida de los axones. Asimismo, la desregulación de los linfocitos T promueve la expansión de la inflamación (16). Como resultado, se produce la gliosis (una proliferación astrocítica similar a una cicatrización neuronal) en forma de placas a lo largo de la materia blanca.

La mitad de estas lesiones corticales son perivasculares, por lo que afecta tanto la materia blanca como la gris, pero sobre todo a la blanca. Las lesiones causadas en la médula espinal son las que más discapacidad clínica comportan, pues además de haber una desmielinización inflamatoria focal, se produce una degeneración neuroaxonal remota (4).

Al mismo tiempo que se produce esta neurodegeneración, la infiltración de células inmunes, macrófagos y células gliales genera una gran cantidad de radicales libres (superóxido, peróxido de hidrógeno y óxido nítrico), y las células mieloides inducen la síntesis de óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno (ROS). Estos radicales libres aumentan la expresión de genes involucrados en la EM (16).

B. COMPOSICIÓN CORPORAL E INTERLEUQUINA-6. OBESIDAD ABDOMINAL

La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial resultado de las interacciones entre la herencia genética y el entorno. Se define como un acúmulo excesivo o anormal de tejido adiposo que puede llegar a ser perjudicial para la salud (18). Este término de obesidad se establece en unos valores de ÍMC superiores o iguales a 30 (19)(20).

La obesidad está marcada por un estado leve de inflamación llamado inflamación metabólica. Esto se debe a que el tejido adiposo blanco, no sólo es un reservorio de energía, sino que también es capaz de comunicarse con el resto del organismo (SNC y tracto gastrointestinal) (21) con su función endocrina, puesto que es capaz de secretar adipoquinas (22)(23), las cuales son citoquinas con actividad proinflamatoria, trombótica y vasoactiva (18), además de estar involucradas en el metabolismo lipídico, sensibilidad a la insulina y angiogénesis (22). De dichas adipoquinas destaca la IL-6 (24), cuya fuente principal es el tejido adiposo (22).

En respuesta al aumento de citoquinas proinflamatorias, los monocitos séricos se activan, se infiltran en el tejido adiposo expandido, se convierten en macrófagos diferenciados y quedan retenidos (22). Allí, estimulan la secreción de citoquinas dejando una inflamación primaria local. En consecuencia, las citoquinas promueven la producción de proteínas inflamatorias hepáticas que, a su vez, provocan el estado leve de inflamación que se observa en la obesidad (18).

Por otro lado, las adipoquinas también aumentan la lipólisis, por lo que de forma constante se están expulsando ácidos grasos libres (ÁGL) al torrente sanguíneo. Los ÁGL están considerados como un enlace entre la inflamación crónica y la actividad del tejido adiposo, porque son capaces de aumentar las ROS (18). Éstas promueven un entorno de inflamación y actividad vascular, y también la disfunción mitocondrial, que a largo plazo repercute notablemente en la neurodegeneración de la EM (12).

A nivel del sistema nervioso, la obesidad induce la aceleración de desmielinización inflamatoria, con la consecuente neurodegeneración (12). Esto es porque el aumento de la IL-6 disminuye la velocidad de conducción nerviosa, aumenta la neuropatía periférica (24) y se relaciona con la disminución del volumen de la materia gris cerebral (12); de hecho, se han detectado altas concentraciones de IL-6 en el plasma y

el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con EM sobre todo en aquellos con años de evolución, y se ha asociado con una mayor discapacidad (25).

En cuanto al ÍMC, también se ha relacionado con un aumento de la susceptibilidad de la EM (26), pues su incremento implica tanto un aumento de IL-6, y por tanto de la inflamación (24), como un aumento de las comorbilidades (dolor de espalda, depresión, ansiedad y artritis son las más prevalentes y limitantes); y cuantas más comorbilidades, mayor es el nivel de discapacidad y peor salud mental y física conllevan (27).

Asimismo, varios estudios reportan que sufrir obesidad durante la adolescencia dobla el riesgo de sufrir EM (28)(29)(30). De hecho, presentar obesidad y el haplotipo HLA-DRB1*15 aumenta 9 veces el riesgo de EM, mientras que en personas con normopeso y este gen, sólo tienen 3 veces más riesgo de sufrir la enfermedad (28).

Por otra parte, en los pacientes con EM, independientemente del tipo y la severidad de la enfermedad, hay un aumento del porcentaje de MG y una disminución del de MM, además de una disminución de la fuerza en las extremidades (10)(31). Asimismo, una mayor proporción de MG tiene un impacto significativamente negativo en la movilidad funcional y las habilidades motoras en los pacientes con EM. De hecho, se ha visto que una terapia de ejercicio físico en personas con esta enfermedad, no sólo mejora la movilidad funcional y la capacidad aeróbica, sino que también tiene un impacto positivo en la memoria visuoespacial, fatiga y calidad de vida (32). Por tanto, la rehabilitación focalizada en preservar y/o recuperar la condición física es muy significativa en estos pacientes (10).

Finalmente cabe destacar que cuando la obesidad es predominantemente abdominal, aumenta la grasa subcutánea y la visceral, cuyos adipocitos son metabólicamente más activos, liberan más citoquinas proinflamatorias y ÁGL, y provocan un mayor estado de inflamación (con mayores niveles de IL-6) (18)(33). De hecho, se ha relacionado el índice cintura/talla (ÍCT) con la EM (34). Este ÍCT es la herramienta no invasiva más rápida y fiable de medir la grasa abdominal, e indica que valores mayores a 0.5 implica un riesgo para la salud, sin importar el sexo, la etnia o la edad (35).

4. HIPÓTESIS

Existe una relación entre el nivel de obesidad abdominal tanto con variables antropométricas relacionadas con la obesidad, como con el grado de inflamación asociado a los valores de IL-6 en pacientes con EM.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

- Establecer la relación entre la grasa abdominal, el nivel de inflamación y los valores antropométricos en pacientes con EM.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer las diferencias en los niveles de IL-6 en sangre en pacientes con EM en función de la existencia o no de obesidad abdominal.
- Establecer las diferencias en las variables antropométricas analizadas en función de la existencia o no de obesidad abdominal.
- Correlacionar los niveles de IL-6 con las variables antropométricas en pacientes con EM.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. SUJETOS

Los sujetos se han obtenido a través de asociaciones de EM que fueron informados y querían participar en el estudio. Se presentaron voluntariamente 71 pacientes para participar en el estudio, a los que se les aplicó los siguientes criterios de selección: como criterios de inclusión que fueran mayores de 18 años, diagnosticadas de EM como mínimo 6 meses atrás y que estuviesen en tratamiento con glatiramer acetato e interferón- β . Y en cuanto a los criterios de exclusión, estos fueron: mujeres embarazadas o en proceso de lactancia, pacientes con traqueotomía, estoma o con síndrome de intestino corto, demencia, evidencia de abuso de alcohol y/o drogas; infarto de miocardio, fallo cardíaco, disritmia cardíaca, síntomas de angina de pecho u otras afecciones cardíacas; patología renal con valores de creatinina dos veces mayor a lo normal, con marcadores hepáticos tres veces mayor a lo normal o con enfermedad hepática crónica; pacientes con patologías metabólicas, acromegalia, síndrome de ovario poliquístico o pacientes incluidos en otros estudios de investigación con tratamiento experimental.

6.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha llevado a cabo mediante el programa SPSS v.23 (Corporación IBM, Armonk, Nueva York, EE.UU.). El primer paso fue estimar la distribución de las variables investigadas a través de métodos estadísticos para evaluar la normalidad, incluyendo la prueba de Kolmogorov – Smirnov. Este análisis demostró una distribución anormal entre las variables estudiadas en la escala. Así, se ha empleado la prueba U de Mann-Whitney para el análisis de datos numéricos, y el coeficiente de correlación de Spearman para encontrar la posible correlación entre las variables. Se ha considerado significativo un p-valor por debajo de 0.5. Los datos están representados en forma de media numérica o de porcentajes con una \pm desviación estándar (DE).

6.3. PROCEDIMIENTO

Tras la obtención de la muestra, los voluntarios y sus familias recibieron un informe detallado del estudio, lo aceptaron y después firmaron un consentimiento informado.

6.4. TOMA DE MUESTRAS

6.4.1. IDENTIFICACIÓN DE MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Como medidas antropométricas a valorar, se tomaron el peso de los pacientes, el perímetro de su cintura, cadera y la talla, mediante las técnicas detalladas en el protocolo de la Sociedad Internacional para el Avance de la Kinantropometría o ISAK en inglés (36), por una antropometrista nivel ISAK 1 certificada. Como instrumentos de medida se usó una báscula modelo SECA con una capacidad de 150 – 200kg y una precisión de 100g, un tallímetro modelo SECA 220 Hamburg, Germany con una precisión de 0.1cm, y un metro estrecho y metálico extensible modelo Lufkin W606PM con una precisión de 0.2mm.

6.4.2. ANÁLISIS BIOQUÍMICOS

Las muestras sanguíneas fueron recogidas en la vena antecubital con el estómago vacío de los pacientes y mediante BD Vacutainer® Plus Blood Collection Tubes (ref. 367815). Las muestras se guardaron 30 minutos en una habitación aclimatada para su coagulación. La parte coagulada se separó centrifugando las muestras a 4000 rpm (revoluciones por minuto) durante 10 minutos en una centrifugadora refrigerada. Después, el sobrenadante se separó en alícuotas de 0.5ml y se congeló a -80°C. Por último, tras descongelarse el suero, se analizó la concentración de IL-6 mediante la técnica ELISA indirecto (R&D Systems).

6.4.3. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue desarrollado de acuerdo con la Declaración de Helsinki (37), junto con la previa autorización del protocolo por el Comité de Investigación en Humanos de la Universidad Católica de Valencia del Comité de Ética de Investigación Experimental (procedimiento número H1512345043343). A los

participantes se les dio un consentimiento informado por escrito después de haberles informado sobre el procedimiento y naturaleza del estudio.

7. RESULTADOS

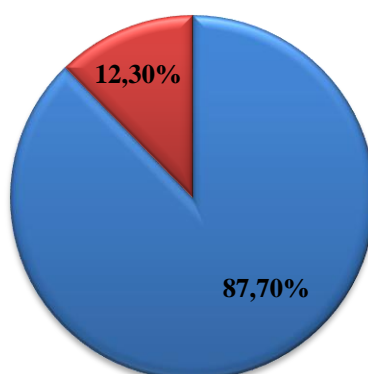
Este estudio analizó una muestra final de 57 pacientes con EM con una media de edad de 47.04 años, de los cuales el 66.7% fueron mujeres y el 33.3% hombres, siendo 37 de ellos afectados por EM remitente-recurrente y 14 por EM secundaria progresiva, y con una capacidad funcional de $3,86 \pm 2,0$ en el test EDSS. Estos datos sociodemográficos son representativos de lo que se acepta en la actualidad para la enfermedad.

7.1. PORCENTAJE DE OBESIDAD ABDOMINAL EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

A continuación, en la Figura 1, se puede ver la distribución de los pacientes con y sin obesidad abdominal.

Figura 1. Porcentaje de obesidad abdominal de la muestra de pacientes.

Obesidad abdominal de los pacientes



■ Con obesidad abdominal ■ Sin obesidad abdominal

7.2. CUANTIFICACIÓN DE LOS VALORES ANTROPOMÉTRICOS Y DE IL-6 EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Los valores de la citoquina IL-6 y de las variables antropométricas: peso, talla, ÍMC, perímetro de cintura, perímetro cadera, ÍCC e ÍCT (Tabla 1).

Tabla 1. Valores bioquímicos y antropométricos analizados en la población de estudio.

VARIABLES	MEDIA	DE
IL-6 (pg/ml)	3,43	3,27
Peso (kg)	69,94	15,04
Talla (cm)	165,26	7,91
ÍMC (kg/m²)	25,70	5,31
Perímetro cintura (cm)	95,40	11,81
Perímetro cadera (cm)	104,14	12,56
ÍCC	0,92	0,09
ÍCT	0,58	0,08

IL-6: Interleuquina-6; ÍMC: Índice de Masa Corporal; ÍCC: Índice Cintura/Cadera; ÍCT: Índice Cintura/Talla; DE: Desviación Estándar.

7.3. OBESIDAD ABDOMINAL: VALORES BIOQUÍMICOS Y ANTROPOMÉTRICOS

En relación con la obesidad abdominal (Tabla 2), los niveles medios de IL-6 en suero sanguíneo son significativamente superiores en presencia de obesidad abdominal. A nivel antropométrico, los valores de ÍMC, porcentaje de MG, perímetro de cintura, ÍCC e ÍCT son significativamente superiores en pacientes con obesidad abdominal con respecto a los que no la presentan; mientras que no hay diferencias en cuanto al perímetro de cadera ni en función del peso o la talla.

Tabla 2. Comparación de los valores bioquímicos y antropométricos en pacientes con y sin obesidad abdominal.

	SIN OBESIDAD ABDOMINAL N = 7	CON OBESIDAD ABDOMINAL N = 50	<i>p</i>
	Recuento	Recuento	
IL-6 (pg/ml)	1,77	3,79	0,037*
Peso (kg)	67,86	77,66	0,120
Talla (cm)	172,80	165,47	0,097
ÍMC (kg/m²)	22,87	28,54	0,017*
Perímetro de cintura (cm)	80,90	97,53	0,001*
Perímetro de cadera (cm)	100,00	104,74	0,501
ÍCC	0,82	0,94	0,019*
ÍCT	0,47	0,59	0,000*
%MG	16,68	21,36	0,040*

IL-6: Interleuquina-6; ÍCC: Índice Cintura/Cadera; ÍCT: Índice Cintura/Talla; %MG: porcentaje de Masa Grasa; *p*: p-valor (U de Mann-Whitney) estadísticamente significativo cuando $p < 0.05$ (*).

7.4. CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE IL-6 CON LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS ANALIZADAS

En cuanto a las correlaciones de los valores de IL-6 como marcador de inflamación, con los parámetros antropométricos analizados, se observó una correlación positiva con: perímetro de cintura e ÍCT; de modo que a mayores niveles de la IL-6 en suero, mayores eran los valores de estas variables. Por otro lado, a pesar de que se aprecia una tendencia positiva, no se produce correlación significativa con: ÍMC, ÍCC, perímetro de cadera, y porcentaje de MG (Tabla 3).

Tabla 3. Correlaciones de IL-6 y las variables antropométricas.

		ÍMC	PERÍMETRO DE CINTURA	PERÍMETRO DE CADERA	ÍCC	ÍCT	%MG
IL-6 (pg/ml)	Coefficiente	0,217	0,407	0,194	0,291	0,413	0,235
	<i>p</i>	0,152	0,028*	0,313	0,125	0,026*	0,135

ÍMC: Índice de Masa Corporal; ÍCC: Índice Cintura/Cadera; ÍCT: Índice Cintura/Talla; %MG: porcentaje de Masa Grasa; Coeficiente: coeficiente de correlación de Spearman; *p*: p-valor estadísticamente significativo $p < 0.05$ (*).

8. DISCUSIÓN

La obesidad es un factor desencadenante y de agravamiento de la EM (28)(29)(30), por este motivo este trabajo se centra en la interacción entre la obesidad, en concreto la abdominal por su impacto directo en la producción de citoquinas, y el estado inflamatorio (IL-6) que ésta conlleva en la EM. El aumento del porcentaje de MG, pero sobre todo de la grasa abdominal, aumenta los niveles del marcador de inflamación IL-6 (22) (una citoquina capaz de atravesar la BHE y agravar la desmielinización neuronal y la gliosis en el SNC (16)).

Obesidad abdominal y valores antropométricos. De los pacientes del estudio, el 87.7% sufren obesidad abdominal y, a su vez, tienen valores antropométricos más elevados. De modo que, conforme aumentan los valores de las variables antropométricas analizadas, también lo hace el grado de obesidad general y abdominal. De hecho, los valores de ÍMC, perímetro de cintura, ÍCC, ÍCT y porcentaje de MG son más altos significativamente en los pacientes que presentan obesidad abdominal.

No obstante, el valor antropométrico más fiable para determinar la obesidad abdominal es el ÍCT (19)(35)(32), por lo que tanto éste como el perímetro de la cintura son los valores que más directa y objetivamente determinan el grado de obesidad abdominal. Y en este sentido, nuestros resultados coinciden con los observados en otros trabajos, donde se observó que los enfermos con EM presentan valores elevados en el ÍCT (34)(32).

Nivel de inflamación. Al igual que en otros estudios analizados (18)(24)(33), los valores de IL-6 son mucho mayores en aquellos pacientes con obesidad abdominal, pues la grasa abdominal es metabólicamente más activa y libera más citoquinas proinflamatorias como la IL-6 (18)(33). Esto es representativo en la EM dado el papel desmielinizante y neurodegenerativo de esta citoquina (16). El estudio de Rodríguez-Cerdeira C., et al. (18) sobre psoriasis y obesidad afirma que aquellos pacientes con una psoriasis más severa, son aquellos con obesidad abdominal, puesto que ambas enfermedades se caracterizan por un estado de inflamación crónico. Y además, aquellos con obesidad abdominal tienen valores más elevados de citoquinas proinflamatorias como la IL-6; Bawadi H., et al. (24) afirman que los pacientes con diabetes tipo II con una mayor cantidad de grasa abdominal, tanto los que tenían un buen control glucémico como los que no, tenían valores muy elevados de IL-6; y Jonas MI., et al. (33) concluyen que

se detectan valores más elevados de IL-6 en pacientes con obesidad y con mayor grasa abdominal subcutánea.

Niveles de inflamación y valores antropométricos. Existe una correlación positiva entre la IL-6 y el perímetro de cintura y el ÍCT, es decir, las personas que presentan mayores niveles de IL-6 en sangre también son las que tienen mayores valores en estas dos variables antropométricas.

Por otra parte, esta correlación no se ha visto de modo significativo para las variables ÍMC, perímetro de cadera, el ICC y el porcentaje de MG. Esto difiere con los resultados obtenidos por otros autores (24), en los que sí se ha observado concretamente correlación de IL-6 e ÍMC. La explicación puede ser que en dicho estudio solo se analizó el ÍMC como medida antropométrica, pero no se especifican otras medidas más concretas. En este sentido, al igual que afirman otros estudios (32)(38), el ÍMC es un indicador utilizado para determinar el estado de salud de la población general, pero no especifica la distribución de MG y MM, por lo que no determina la cantidad de grasa abdominal y además, en el caso de los pacientes con EM, subestima el verdadero porcentaje de MG. Matusik E, et al. (32) afirman que tener solamente en cuenta el ÍMC puede causar una subestimación en la adiposidad de los pacientes con EM si se compara con el gold standard del análisis de composición corporal DXA (absorciometría de rayos X de energía dual); de igual manera, Pilutti LA, et al. (38), concluyen que utilizar el ÍMC para determinar la obesidad en pacientes con EM subestima el verdadero grado de adiposidad de estos pacientes.

En cuanto a la correlación IL-6 con el perímetro de cadera, el ICC y el porcentaje de MG, no se conocen otros estudios que analicen esta relación, de modo que no se pueden discutir nuestros resultados, pero se sugiere que la distribución de la MG es determinante en cuanto a liberación de IL-6, y eso podría explicar que la citoquina sí se relacione con el ÍCT y perímetro de cintura que están más asociados directamente a grasa abdominal, y no de modo tan directo con la grasa almacenada en otras zonas del cuerpo. Sin embargo, la falta de estudios hace necesario que se profundice más en este hecho.

Limitaciones. Este estudio presenta como limitaciones que el número de pacientes que han formado parte de la muestra poblacional no es muy elevado; además solamente son de nacionalidad española. Debido a esto, consideramos que sería interesante ampliar el estudio con más pacientes españoles para confirmar y analizar de modo más profundo

nuestros resultados, y de otros países tratando de establecer la variable geográfica que tiene un impacto en la prevalencia de la enfermedad como se describe en el marco teórico de nuestro estudio.

9. CONCLUSIONES

Las conclusiones del estudio, respondiendo directamente a los objetivos planteados y partiendo de la hipótesis de partida, son las siguientes:

9.1. CONCLUSIÓN GENERAL

- Existe relación entre la grasa abdominal, el nivel de inflamación y los valores antropométricos en pacientes con EM; de modo que se observa en los pacientes que, a mayor grasa abdominal, mayores valores en las variables antropométricas y mayor nivel de inflamación.

9.2. CONCLUSIONES ESPECÍFICAS

- Los valores de IL-6 son más elevados en los pacientes de EM con obesidad abdominal.
- Las variables antropométricas muestran mayores valores en los pacientes con obesidad abdominal.
- Existe una relación entre el nivel de IL-6 en sangre y los valores de las variables antropométricas: perímetro de cintura e ÍCT, de manera que, a mayores niveles de la citoquina, mayores valores antropométricos. Sin embargo, no se ha visto relación con las variables de perímetro de cadera, ÍMC, ÍCC y %MG.

Estas conclusiones confirman la hipótesis de partida.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. S.L.U 2020 Viguera Editores. Aspectos históricos de la esclerosis múltiple: Neurología.com [Internet]. [citado 16 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.neurologia.com/articulo/2001313>
2. Covo P. Introducción a la historia de la esclerosis múltiple. Acta Neurológica Colomb. 31 de marzo de 2015;31(1):119-24.
3. Baloyannis SJ. Introductory Chapter. Mult Scler [Internet]. 29 de enero de 2020 [citado 19 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/multiple-sclerosis/introductory-chapter-multiple-sclerosis>
4. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 11 de enero de 2018;378(2):169-80.
5. Saadat P, Hojjati SMM, Khatir AA, Ahangar AA, Naghshineh H. Epidemiology of Multiple Sclerosis: A Narrative Review. 8(4):8.
6. Agudelo LFG. Criterios diagnósticos para esclerosis múltiple. Una revisión desde Charcot hasta los nuevos criterios de McDonald. Med UPB. 2011;30(1):76-83.
7. Enders M, Heider T, Ludwig A, Kuerten S. Strategies for Neuroprotection in Multiple Sclerosis and the Role of Calcium. Int J Mol Sci. enero de 2020;21(5):1663.
8. Rzepiński Ł, Zawadka-Kunikowska M, Maciejek Z, Newton JL, Zalewski P. Early Clinical Features, Time to Secondary Progression, and Disability Milestones in Polish Multiple Sclerosis Patients. Medicina (Mex) [Internet]. 31 de mayo de 2019 [citado 16 de abril de 2020];55(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6630976/>
9. Riccio P, Rossano R. Nutrition Facts in Multiple Sclerosis. ASN NEURO [Internet]. 9 de febrero de 2015 [citado 27 de marzo de 2020];7(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4342365/>
10. Wens I, Dalgas U, Vandenaabeele F, Krekels M, Grevendonk L, Eijnde BO. Multiple Sclerosis Affects Skeletal Muscle Characteristics. PLoS ONE [Internet]. 29 de septiembre de 2014 [citado 27 de marzo de 2020];9(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4180259/>
11. S.L.U 2020 Viguera Editores. Mes de nacimiento, HLA-DRB1 y riesgo de esclerosis múltiple en la descendencia: Neurología.com [Internet]. [citado 23 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.neurologia.com/articulo/2016114>
12. Mowry EM, Azevedo CJ, McCulloch CE, Okuda DT, Lincoln RR, Waubant E, et al. Body mass index, but not vitamin D status, is associated with brain volume change in MS. Neurology. 11 de diciembre de 2018;91(24):e2256-64.

13. Pröbstel A-K, Baranzini SE. The Role of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis Risk and Progression: Towards Characterization of the “MS Microbiome”. *Neurotherapeutics*. enero de 2018;15(1):126-34.
14. Wang Z, Xie J, Wu C, Xiao G. Correlation Between Smoking and Passive Smoking with Multiple Sclerosis and the Underlying Molecular Mechanisms. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 31 de enero de 2019;25:893-902.
15. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. marzo de 2018 [citado 19 de marzo de 2020];8(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5830904/>
16. Abbasi-Kangevari M, Ghamari S-H, Safaeinejad F, Bahrami S, Niknejad H. Potential Therapeutic Features of Human Amniotic Mesenchymal Stem Cells in Multiple Sclerosis: Immunomodulation, Inflammation Suppression, Angiogenesis Promotion, Oxidative Stress Inhibition, Neurogenesis Induction, MMPs Regulation, and Remyelination Stimulation. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [citado 26 de marzo de 2020];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00238/full>
17. Peña OYE. FACULTAD DE CIENCIAS INSTITUTO DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO. :131.
18. Rodríguez-Cerdeira C, Cordeiro-Rodríguez M, Carnero-Gregorio M, López-Barcenas A, Martínez-Herrera E, Fabbrocini G, et al. Biomarkers of Inflammation in Obesity-Psoriatic Patients. *Mediators Inflamm* [Internet]. 28 de mayo de 2019 [citado 20 de marzo de 2020];2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6558610/>
19. Kathleen Mahan L, Raymond JL. Krause *Dietoterapia* [Internet]. 14^a. Barcelona, España: Elsevier España; 442 p. Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/16Ux4lNyhymopkAacIcxzDd9Fjd0tn99N/view>
20. Arrizabalaga JJ, Calañas-Continente A, Vidal J, Masmiquel L, Díaz-Fernández MJ, García-Luna PP, et al. *Guía de práctica clínica para el manejo del sobrepeso y la obesidad en personas adultas*. :42.
21. Heber D. An integrative view of obesity. *Am J Clin Nutr*. enero de 2010;91(1):280S-283S.
22. Sindhu S, Thomas R, Shihab P, Sriraman D, Behbehani K, Ahmad R. Obesity Is a Positive Modulator of IL-6R and IL-6 Expression in the Subcutaneous Adipose Tissue: Significance for Metabolic Inflammation. *PLoS ONE* [Internet]. 22 de julio de 2015 [citado 20 de marzo de 2020];10(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4511728/>
23. Guerrero-García J de J, Carrera-Quintanar L, López-Roa RI, Márquez-Aguirre AL, Rojas-Mayorquín AE, Ortuño-Sahagún D. Multiple Sclerosis and Obesity: Possible Roles of Adipokines. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2016 [citado 6 de abril de 2020];2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5046034/>

24. Bawadi H, Katkhouda R, Tayyem R, Kerkadi A, Raad SB, Subih H. <p>Abdominal Fat Is Directly Associated With Inflammation In Persons With Type-2 Diabetes Regardless Of Glycemic Control – A Jordanian Study</p> [Internet]. Vol. 12, Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. Dove Press; 2019 [citado 27 de marzo de 2020]. p. 2411-7. Disponible en: <https://www.dovepress.com/abdominal-fat-is-directly-associated-with-inflammation-in-persons-with-peer-reviewed-fulltext-article-DMSO>
25. Stelmasiak Z, Koziol-Montewka M, Dobosz B, Rejdak K, Bartosik-Psujek H, Mitosek-Szewczyk K, et al. Interleukin-6 concentration in serum and cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Med Sci Monit.* junio de 2000;6:1104-8.
26. Gianfrancesco MA, Glymour MM, Walter S, Rhead B, Shao X, Shen L, et al. Causal Effect of Genetic Variants Associated With Body Mass Index on Multiple Sclerosis Susceptibility. *Am J Epidemiol.* 1 de febrero de 2017;185(3):162-71.
27. Marck CH, Neate SL, Taylor KL, Weiland TJ, Jelinek GA. Prevalence of Comorbidities, Overweight and Obesity in an International Sample of People with Multiple Sclerosis and Associations with Modifiable Lifestyle Factors. *PLoS ONE* [Internet]. 5 de febrero de 2016 [citado 2 de abril de 2020];11(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4743906/>
28. Huitema MJD, Schenk GJ. Insights into the Mechanisms That May Clarify Obesity as a Risk Factor for Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2018 [citado 6 de abril de 2020];18(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5845596/>
29. Hedström AK, Lima Bomfim I, Barcellos L, Gianfrancesco M, Schaefer C, Kockum I, et al. Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology.* 11 de marzo de 2014;82(10):865-72.
30. Gianfrancesco MA, Barcellos LF. Obesity and Multiple Sclerosis Susceptibility: A Review. *J Neurol Neuromedicine.* 2016;1(7):1-5.
31. Wingo BC, Young H-J, Motl RW. Body composition differences between adults with multiple sclerosis and BMI-matched controls without MS. *Disabil Health J.* 1 de abril de 2018;11(2):243-8.
32. Matusik E, Augustak A, Durmala J. Functional Mobility and Basic Motor Skills in Patients with Multiple Sclerosis and Its Relation to the Anthropometrical Status and Body Composition Parameters. *Medicina (Mex)* [Internet]. 4 de diciembre de 2019 [citado 14 de abril de 2020];55(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6956185/>
33. Jonas MI, Kurylowicz A, Bartoszewicz Z, Lisik W, Jonas M, Wierzbicki Z, et al. Interleukins 6 and 15 Levels Are Higher in Subcutaneous Adipose Tissue, but Obesity Is Associated with Their Increased Content in Visceral Fat Depots. *Int J Mol Sci.* 28 de octubre de 2015;16(10):25817-30.

34. Delikanlı Akbay G, Karakullukçu E, Akyol Mutlu A, Besler HT. Determination of Lipid Profile and Anthropometric Measurements of Multiple Sclerosis Patients: A Controlled Descriptive Study. *Turk J Neurol*. 24 de diciembre de 2019;25(4):218-28.
35. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev*. diciembre de 2010;23(2):247-69.
36. Sociedad Internacional para el Avance de la Kinantropometría. Estándares Internacionales para la Valoración Antropométrica. Primera. Sidney: USNW; 2001. 19-76 p.
37. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 27 de noviembre de 2013;310(20):2191-4.
38. Pilutti LA, Motl RW. Body Mass Index Underestimates Adiposity in Persons With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1 de marzo de 2016;97(3):405-12.

11. ANEXOS

11.1. ANEXO 1. PERMISO DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN EN HUMANOS DE LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA

UNIVERSITAT
DE VALÈNCIA **Vicerectorat
d'Investigació i Política Científica**

D. José María Montiel Company, Profesor Contratado Doctor Interino del departamento de Estomatología, y Secretario del Comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universitat de València,

CERTIFICA:

Que el Comité Ético de Investigación en Humanos, en la reunión celebrada el día 4 de diciembre de 2017, una vez estudiado el proyecto de investigación titulado:

"Impacto de los cuerpos cetónicos y epigalocatequina galato en la esclerosis múltiple", número de procedimiento H1512345043343,

cuyo responsable es José Enrique de la Rubia Ortí, ha acordado informar favorablemente el mismo dado que se respetan los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y cumple los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Valencia, a catorce de diciembre de dos mil diecisiete.



11.2. ANEXO 2. COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD

COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD

FACULTAD DE ENFERMERÍA NUESTRA SRA. DE LOS DESAMPARADOS. UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA SAN VICENTE MÁRTIR

Yo Marina Escudero García con DNI 73590114-G, estudiante de **GRADO EN ENFERMERÍA** en la Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, en virtud del art. 10 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, del art.16 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y del art. 23 de la Ley 1/2003, de 28 de enero, de derechos e información al paciente de la Comunidad Valenciana, me comprometo a guardar secreto profesional y la máxima confidencialidad sobre la información y datos de carácter personal a los que tenga acceso como consecuencia del desempeño de mis funciones en los PROYECTOS DE INVESTIGACION.

El TFG es un trabajo protegido por la Ley de Propiedad Intelectual. En consecuencia, la titularidad de los derechos de propiedad intelectual o industrial corresponderá al alumno que lo haya realizado y al director /o codirector (si lo hubiere), en los términos y con las condiciones previstas en la legislación vigente. Artículo 2.3. Ref. Normativa Trabajo Fin de Grado.CG15.04.11

Me comprometo a comunicar a la Facultad de Enfermería toda derivación de producción científica resultante de los proyectos realizados como estudiante de la Facultad de Enfermería, haciendo uso de la normativa de filiación de la UCV (Facultad de Enfermería. Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir. C/Espartero 7, 46007, Valencia. España), presentados siempre bajo la aprobación del tutor/director de dicho proyecto.

Estas obligaciones subsistirán aún después de finalizadas los estudios de investigación realizados. Entiendo que faltar a esta cláusula de confidencialidad supone una falta grave con las consecuentes medidas que la Universidad considere oportunas.

Permito que la Facultad de Enfermería pueda hacer uso de mis datos personales para realizar el seguimiento de la producción científica derivada del proyecto de investigación realizado.

Mediante la firma del presente escrito, declaro haber leído y comprendido lo que en él se detalla.

Fecha:14/10/2019

Firma:



11.3. ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

Título de la investigación: **Impacto de los cuerpos cetónicos y epigalocatequina galato en la Esclerosis Múltiple**

1. Introducción:

Nos dirigimos a usted para **invitarle a participar en un proyecto de investigación** que estamos realizando en distintos centros. Su participación es importante para obtener el conocimiento que necesitamos, pero antes de tomar una decisión debe:

- Leer este documento entero
- Entender la información que contiene el documento
- Hacer todas las preguntas que considere necesarias
- Consultar con su médico-persona de confianza
- Tomar una decisión meditada
- Firmar el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

Si decide **participar de manera voluntaria** se le entregará una copia de este documento y del consentimiento firmado. Por favor, consérvelos por si lo necesitara en un futuro.

2. ¿Por qué se le pide participar?

Se le solicita su colaboración porque usted pertenece al colectivo de pacientes diagnosticados de Esclerosis Múltiple.

En total en el estudio participarán unos 70 pacientes con sus mismas características.

3. ¿Cuál es el objeto de este estudio?

El objetivo es medir el impacto de la intervención en diferentes parámetros físicos y bioquímicos, mediante la monitorización de diferentes indicadores.

Recuerde que su **participación es voluntaria y si decide no participar esto no afectará a su asistencia o a su relación con el investigador y su equipo.**

5. ¿Qué riesgos o molestias supone?

Esta investigación no supone ningún tipo de riesgo para usted.

6. ¿Se me informará de los resultados del estudio?

Usted tiene derecho a conocer los resultados del presente estudio, tanto los resultados generales como los derivados de sus datos específicos. También tiene derecho a no conocer dichos resultados si así lo desea. Por este motivo en el documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En caso de que desee conocer los resultados, el investigador le hará llegar los resultados.

En ocasiones al realizar un proyecto de investigación se encuentran hallazgos inesperados que pueden ser relevantes para la salud del participante. En el caso de que esto ocurra nos pondremos en contacto con usted para que pueda acudir a su médico habitual.

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del PROYECTO **Impacto de los cuerpos cetónicos y epigalocatequina galato en la Esclerosis Múltiple**

Yo, (Nombre y apellidos del participante)

He leído el documento de información que se me ha entregado.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Por lo que se refiere a la confidencialidad el cuestionario es totalmente anónimo. Se seguirá en todo momento los requisitos que establece la Ley Orgánica de Protección de Datos (Ley 15/1999 de 13 de diciembre).

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda)

Firma del participante:

Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:

Fecha:

Investigador principal: José Enrique de la Rubia

Datos de contacto: joseenrique.delarubi@ucv.es