

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA
“San Vicente Mártir”

**EFEECTO DE LOS CUERPOS CETÓNICOS Y EGCG EN
EL PORCENTAJE DE MASA MUSCULAR Y
RESISTENCIA DE MARCHA, DE ENFERMOS DE
ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

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

Presentado por:

INMACULADA TOMÁS GÓRRIZ

Director/a:

Dr. JOSE ENRIQUE DE LA RUBIA ORTI

Valencia, a 11 de mayo de 2020

Agradecimientos

Aprovecho este apartado para dar por finalizado mi trabajo de fin de grado y mi etapa como estudiante de enfermería. Ha sido un largo recorrido en el que no solo he adquirido una gran cantidad de conocimientos, sino que también he crecido a nivel personal.

He conocido a personas que me han acompañado durante este camino y se han convertido en esenciales para mí.

Me gustaría darles las gracias a mi familia, pareja y amigos por sus consejos, por confiar en mí y apoyarme en esta etapa académica que hoy termina, y a mi tutor por darme las herramientas y ser mi guía para poder realizar mi TFG.

Resumen

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente en adultos jóvenes que en la actualidad no tiene cura. Debido a una reacción inmunológica, se produce una neuroinflamación y disminución de la eficiencia energética mitocondrial, dando lugar a la disminución en la producción de ATP y a un estrés oxidativo produciendo un daño neuronal relacionado con la pérdida de masa muscular. Con la administración de cuerpos cetónicos, concretamente, β -hidroxibutirato (BHB), junto con el polifenol Epigallocatequina galato (EGCG), se disminuye la inflamación que causas los síntomas de la enfermedad y aumenta el porcentaje de masa muscular dando lugar a mejora motora.

Objetivo: el objetivo de esta intervención fue establecer el impacto de la asociación de los cuerpos cetónicos y EGCG en la mejora motora, aumento de masa muscular y mejora en la resistencia de la marcha.

Material y métodos: se realizó un estudio cuasiexperimental durante cuatro meses con 27 pacientes con EM que recibieron una dieta isocalórica junto con 800 mg de EGCG y 60 ml de aceite de coco. Antes y después de la intervención, se realizaron mediciones antropométricas y de la capacidad de resistencia con la prueba de caminata de 2 minutos (2mWT), así como se midieron los niveles de BHB en sangre mediante extracciones sanguíneas en ayunas.

Resultados: se logró un aumento de los BHB en sangre y del porcentaje de masa muscular, así como un incremento de 22 metros recorridos en el test de la marcha.

Conclusiones: Un incremento de cuerpos cetónicos en sangre suplementados con altos niveles de EGCG pueden provocar una mejoría en la función motora demostrada con la mejor respuesta en la resistencia de la marcha y un aumento en la masa magra, teniendo un impacto en la regeneración muscular de pacientes con EM.

Palabras clave

Esclerosis múltiple; cuerpos cetónicos; epigallocatequin galato; masa muscular; resistencia.

Abstract

Multiple Sclerosis (MS) is the most common non-treatable neurodegenerative disease among young adults. Due to an immune reaction, it causes neuroinflammation and diminished mitochondrial energetic efficiency, which in turn causes a decrease in ATP production and oxidative stress, producing neuronal damage linked to muscle mass loss. Giving ketone bodies, specifically B-hydroxybutyrate (BHB) to patients with MS also with Epigallocatechin gallate (EGCG), diminishes inflammation which causes the symptoms of the diseases and also increases muscle mass percentage giving rise to motor improvement.

Objective: the main objective of this intervention was to establish the impact of the association of ketone bodies and EGCG on muscle mass increase and treadmill endurance.

Material and methods: A quasi-experimental study was performed during 4 months with 27 patients with MS whom received an isocaloric diet with 800 mg of EGCG and 60mL of coconut oil. Before and after the intervention, anthropometric and endurance measures using the 2-minute walking test (2mWT) were taken, and BHB blood levels was measured on fasting participants.

Results: An increase in ketone body (BHB) blood levels and muscle mass percentage as well as an increase of 22 meters in walking test were achieved.

Conclusions: An increase in blood ketone body levels in supplementation with high doses of EGCG could improve motor function proven by better endurance on walking test and also an increase in muscle mass, having an impact on muscle mass regeneration on MS patients.

Key words

Multiple sclerosis; ketone bodies; epigallocatechin gallate; muscle mass; resistance.

Índice general:

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Justificación del estudio.....	1
1.2 ¿Por qué la profesión enfermera?	1
2. MARCO TEÓRICO	2
2.1. Quien la descubrió.....	2
2.2. ¿Qué es la esclerosis múltiple (EM)?	2
2.3 Epidemiología.....	3
2.3.1 <i>Incidencia</i>	3
2.3.2 <i>Prevalencia</i>	3
2.4 Etiología	5
2.5 Signos y síntomas	5
2.5.1 Resistencia física.....	8
2.6 Mecanismos patogénicos.....	8
2.7 Alternativas terapéuticas	9
2.7.1 <i>Cuerpos cetónicos</i>	9
2.7.2 <i>Epigallocatequina galato (EGCG)</i>	10
3. HIPÓTESIS	11
4. OBJETIVOS	12
5. MATERIAL Y MÉTODO.....	13
5. RESULTADOS	16
6. DISCUSIÓN	18
7. CONCLUSIONES	21
BIBLIOGRAFÍA:.....	22

Índice de gráficas, imágenes y tablas

Índice de gráficas

Gráfica 1. Casos de esclerosis múltiple (EM) en España, Europa y a nivel mundial y prevalencia en España y Europa en 2019	4
Gráfica 2. Estudios de incidencia y de prevalencia en España desde 2002 hasta la actualidad	4

Índice de imágenes

Imagen 1. Formas de evolución de la esclerosis múltiple (EM)	6
Imagen 2. Relación del insomnio con la depresión en la esclerosis múltiple (EM)	7
Imagen 3. Mecanismo patogénico en esclerosis múltiple (EM).....	9
Imagen 4. Cambios en porcentaje muscular y resistencia	17

Índice de tablas

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población de estudio.....	16
Tabla 2. Cambios en los niveles de beta- hidroxibutirato(BHB)	16
Tabla 3. Comparaciones resultados prueba de caminata de 2 minutos pre y post (test de Wilcoxon) y cambios en los niveles de músculo.....	17

Abreviaturas

AcAC: acetoacetato.

AG: ácido graso.

ATP: trifosfato de adenosina.

BHB: β -hidroxibutirato

BHE: Barrera Hematoencefálica.

DC: dieta cetogénica.

DM: Diabetes mellitus.

EGCG: galato epigallocatequina.

EM: Esclerosis múltiple.

EMPP: Esclerosis múltiple progresiva primaria.

EMRR: Esclerosis múltiple recurrente-remitente.

EMSP: Esclerosis múltiple secundaria progresiva.

HC: Hidratos de carbono

SNC: Sistema Nervioso Central.

SSRI: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

TGCM: triglicéridos de cadena media.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Justificación del estudio

La realización de este trabajo se basa principalmente en el enorme impacto en los enfermos que la sufren, tanto a nivel emocional como físico. La Esclerosis Múltiple (EM) afecta tanto a las personas que la padecen como a sus familiares. Se trata de una enfermedad incapacitante que no tiene cura y que causa elevados costes sanitarios y, por tanto, su investigación es de gran relevancia para poder mejorar la calidad de vida de estas personas.

1.2 ¿Por qué la profesión enfermera?

La profesión enfermera está capacitada para realizar este tipo de trabajos ya que, a lo largo de la carrera, se adquiere la base y los conocimientos necesarios para ello. Estas competencias se basan principalmente en la obtención y manejo de muestras biológicas, en la valoración de pruebas funcionales y en la capacidad para determinar cambios de tipo bioquímico y clínico.

Todo esto se ve facilitado por el contacto diario de los enfermeros con el paciente, lo que facilita la interpretación de los resultados de un estudio clínico de las características del actual.

2. MARCO TEÓRICO

En este apartado se lleva a cabo una actualización del estado del arte de la enfermedad, que trata de justificar los objetivos planteados en el siguiente apartado.

2.1. Quién la descubrió

La EM es descubierta a mediados del S. XIX por dos investigadores: Robert Carswell y Jean Cruveilhier. Más tarde, la desmielinización y la astrocitosis fue descrita por Fromann en 1864; sin embargo, las primeras descripciones que detallan la enfermedad, válidas hasta hoy, son atribuidas a Jean-Martin Charcot. En 1866, Charcot publica su conocido trabajo en el que se describe una nueva enfermedad que anteriormente era confundida con la parálisis.^{1,2}

2.2. ¿Qué es la esclerosis múltiple (EM)?

La EM es la enfermedad más frecuente del sistema nervioso central (SNC) en adultos jóvenes, que daña tanto al cerebro como a la médula espinal.^{3,4} Es una enfermedad crónica autoinmune, inflamatoria y degenerativa que afecta a la sustancia blanca del SNC.³

La sustancia que rodea a las fibras nerviosas y que permite la conducción de los estímulos nerviosos es la mielina. En la EM, se produce una desmielinización de los axones de las neuronas por focos de inflamación (placas), lo que da lugar a la interrupción de la transmisión de los estímulos nerviosos y, en consecuencia, a diversas manifestaciones.⁵

Debido a que su causa es desconocida, el tratamiento que reciben los pacientes con EM se basa en mejorar la sintomatología, frenar su evolución y paliar los episodios agudos.⁶

Es una afección altamente incapacitante que afecta tanto a niveles personales como a económicos y sociales. Tiene un gran impacto en el ámbito laboral y afecta a la calidad de vida tanto de las personas que la sufren como de sus familiares.⁷

2.3 Epidemiología

En los últimos años, ha aumentado el número de casos de EM. Según datos epidemiológicos recientes, se ha visto que hay mayor incidencia en mujeres⁷; y aunque la enfermedad puede iniciarse en la infancia, la mayoría de los casos suele darse principalmente en adultos jóvenes.⁵

El número de casos de EM también varía según la zona geográfica, que podemos clasificar de la siguiente manera:⁸

- Zonas de alto riesgo: con tasas superiores a 30 casos por 100.000 habitantes.
 - o Comprende: Norteamérica, centro y norte de Europa y sur de Australia y Nueva Zelanda.
- Zonas de riesgo medio: las tasas son entre 5 y 30 casos por 100.000 habitantes.
 - o Comprende: Europa mediterránea, sur de EEUU y norte de Australia y Nueva Zelanda
- Zonas de bajo riesgo: donde las tasas son inferiores a 5 casos por 100.000 habitantes.
 - o Comprende: países asiáticos, África y Latinoamérica

2.3.1 Incidencia

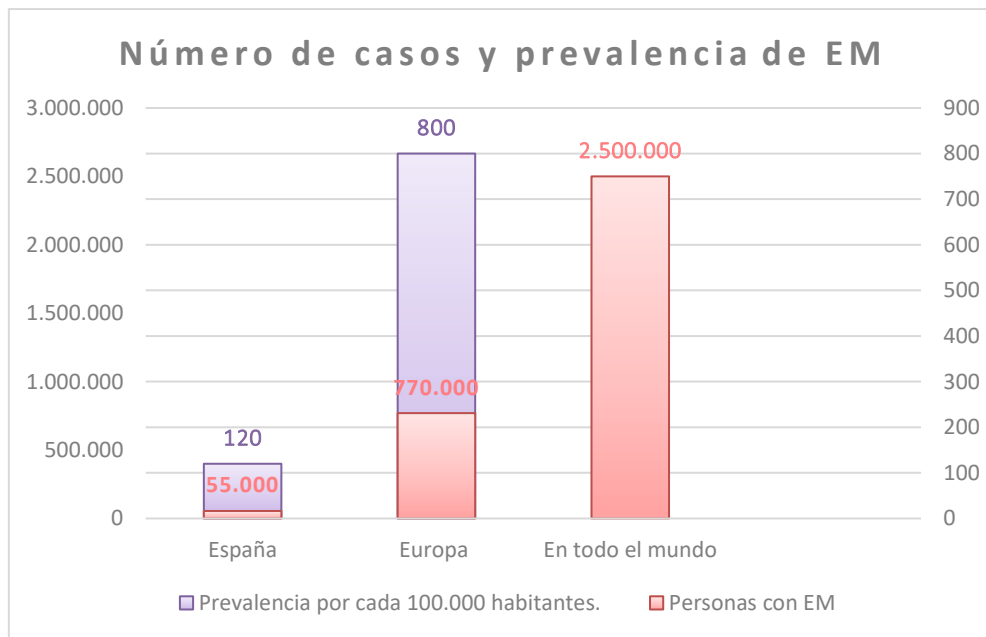
El número de casos nuevos al año se está incrementando en los últimos tiempos. En las décadas entre 1951 y 1986, ha habido un gran aumento, especialmente en el hemisferio Norte y mínima a nivel del Ecuador.^{3,9}

La media de la incidencia en España es de 4,2 casos anuales por 100.000 habitantes⁴, y en Europa, de 2 a 10 por cada 100.000 habitantes.¹⁰

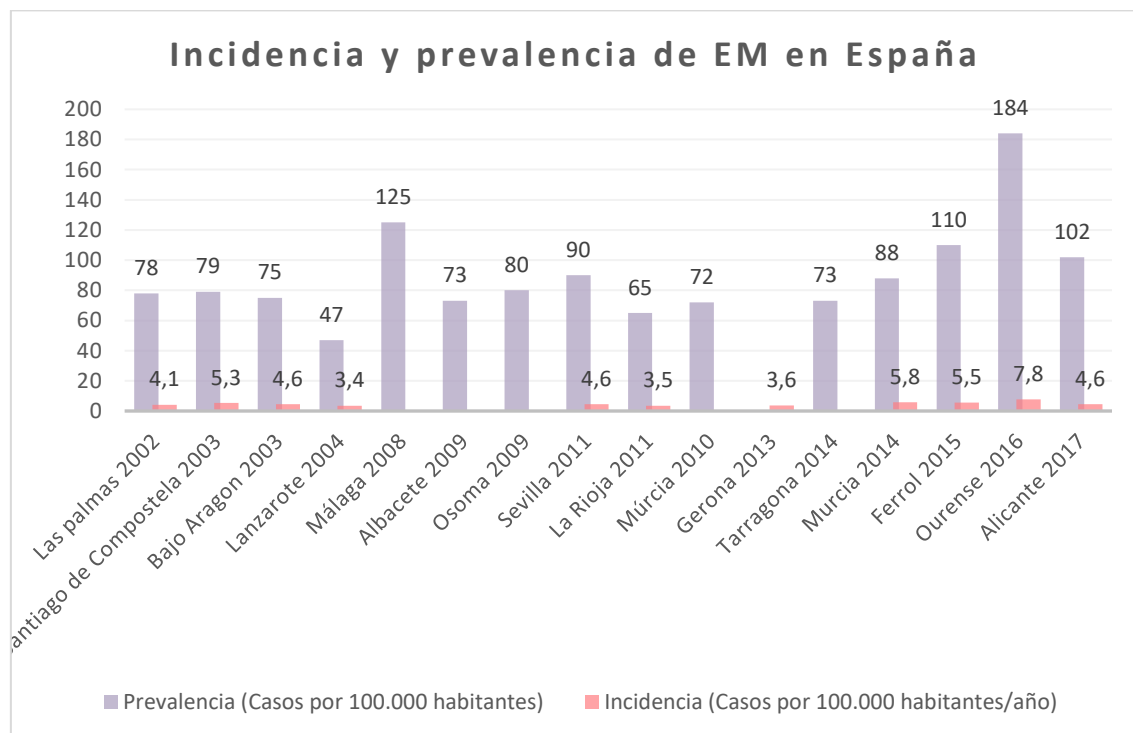
2.3.2 Prevalencia

La prevalencia varía según la zona geográfica, aunque debido a la mayor supervivencia de los pacientes, ha ido en aumento.³ A nivel mundial, aproximadamente 2.500.000 personas padecen EM, de las cuales, 770.000 la padecen en Europa y 55.000 en España. La prevalencia en España es de 120 por cada 1000.000 habitantes¹¹ y en Europa es de 800 de cada 100.000 habitantes.¹⁰

Gráfica 1. Casos de esclerosis múltiple (EM) en España, Europa y a nivel mundial y prevalencia en España y Europa en 2019 ^{9,10}



Gráfica 2. Estudios de incidencia y de prevalencia en España desde 2002 hasta la actualidad ⁴



2.4 Etiología

La causa de la EM es desconocida.³ Se trata de una enfermedad en la que intervienen diversos factores, como ambientales, genéticos e inmunológicos, de modo que la sola presencia de un factor puede resultar insuficiente. En este sentido, la interacción de varios factores potencia el efecto para desarrollar EM.⁵

Aunque la EM afecte a personas en todo el mundo, se ha visto que hay mayor incidencia en países del norte de Europa y del norte de América, y menor incidencia en zonas tropicales y subtropicales. También se ha observado una asociación con el déficit de vitamina D y el tabaquismo.^{5,7}

Con respecto a los factores genéticos, mediante estudios realizados por MacKay en los años 60 y posteriormente reafirmados por Sadovnick en 1988, se ha visto que se multiplica el riesgo por 20, en personas con familiares de primer grado de consanguinidad. A medida que la relación es más cercana, mayor riesgo de padecer la enfermedad.⁵

Además, hay una serie de genes que aumentan el riesgo de padecer EM, como el antígeno leucocitario humano (HLA) especialmente de clase II, o los genes IL7RA e IL2RA entre otros. En Colombia un grupo de investigadores ha demostrado el aumento de incidencia en personas con un desequilibrio en el ligamiento al HLA-DQ α . También se ha identificado una “concordancia del 25,3% en gemelos monocigóticos, 5,4% en dicigóticos y 2,9% en hermanos no gemelos”.⁵

2.5 Signos y síntomas

La mayor parte de los pacientes manifiestan brotes agudos o recidivas consecuencia de la pérdida axonal o inflamación¹⁰. Entre un brote y el siguiente, pueden pasar días, meses o años y luego éstos tienden a la remisión total o parcial; es lo que se conoce como EM recurrente-remitente (EMRR).⁶

Cerca del 80-85% de personas con EM tienen EMRR al inicio, y aproximadamente dos tercios pueden desarrollar EM secundaria progresiva (EMSP). Con este patrón, el paciente sufre un deterioro gradual de discapacidad sin relación con los brotes, que se vuelven menos frecuentes o se detienen por completo.^{6,7,10} Otros pacientes, alrededor del 10% con EM tienen EM progresiva primaria (EMPP)¹⁰, que se caracteriza porque la discapacidad neurológica empeora desde el principio, sin sufrir recaídas y remisiones.^{6,7} En la imagen 1 se recoge todos estos patrones de evolución.

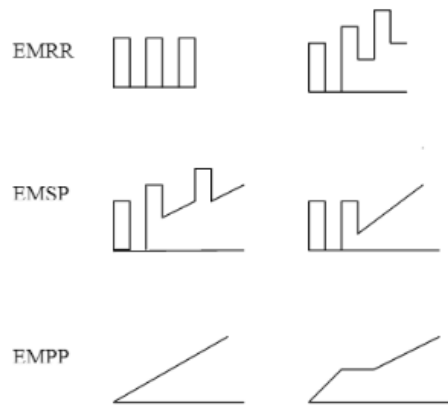
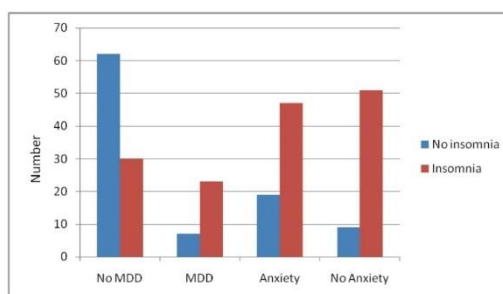


Imagen 1. Formas de evolución de la esclerosis múltiple (EM) ⁶

Síntomas de la EM:

- I. Síntomas cognitivos incluyendo memoria: “El deterioro cognitivo afecta al 43-70% de las personas con EM y puede afectar su capacidad para realizar actividades cotidianas” ¹². Este deterioro se ha relacionado con la atrofia en la médula espinal, cerebelo y corteza cerebral debido a la desmielinización en el cerebro, por lo que hay una necesidad de fomentar la remielinización mediante factores neuroprotectores. ¹⁴
- II. Disfunción sexual, vesical e intestinal: afecta al 50% de personas con EM. Existe una relación entre la fatiga y la incontinencia urinaria y fecal, y el estreñimiento. Además, pacientes con mayor discapacidad, presentan mayor riesgo de padecer problemas de vejiga e intestinales. ^{13,14}
- III. Dolor: afecta entre 11-37%, perjudica en gran medida a la calidad de vida de los pacientes. En la EM encontramos neuralgia del trigémino, el provocado por la neuritis óptica y el signo de Lhermitte doloroso, dolor lumbar, en las extremidades inferiores...etc. ¹⁴
- IV. Problemas de visión: en el 20% de los casos. Se produce pérdida de visión a menudo con dolor al mover los ojos (neuritis óptica), visión doble y visión borrosa. ¹⁴
- V. Trastornos del sueño: afecta a un 70% de los pacientes con EM. El insomnio está asociado a la depresión y ansiedad, y los despertares nocturnos a los problemas de la deglución, por lo que, mejorando el insomnio, puede mejorar la respuesta al tratamiento de la depresión. ¹⁵ (Imagen 2)



MDD= Major Depressive Disorder

Imagen 2. Relación del insomnio con la depresión en la esclerosis múltiple (EM)¹⁵

- VI. Función respiratoria: se produce depresión y complicaciones respiratorias.¹⁴
- VII. Depresión y ansiedad: la prevalencia de síntomas depresivos es del 8-55% de los cuales un 25% sufre depresión mayor. Puede ser debido al daño que se produce en el cerebro, a los cambios en el sistema inmunológico, a los efectos secundarios de algunos fármacos o a los cambios de vida.¹⁵
- VIII. Problemas en la deglución: disfagia por los daños a los nervios que ejecutan este movimiento.¹⁴

Principales síntomas de la EM en relación con variables antropométricas y resistencia física:

I. Problemas musculares

- *Movilidad y fatiga:* afecta al 60-100% de los pacientes con EM. Uno de los problemas más comunes en la EM es el trastorno de la marcha debido a la debilidad muscular.¹⁴

Las personas con EM tienen una disminución del 40% en la capacidad mitocondrial muscular debido al desuso.¹⁶ El músculo es más pequeño y las fibras del músculo están alteradas. El desuso a corto plazo puede producir fatiga, pero a largo plazo da lugar a fatiga y debilidad más extremas por una mayor atrofia.¹⁷

- *Espasticidad:* afecta al 80% de las personas con EM. Los espasmos son movimientos involuntarios y dolorosos que pueden afectar a cualquier zona del cuerpo. Se suele producir sensación de rigidez principalmente en las piernas, que provoca dificultades en la marcha hasta un endurecimiento en todos los músculos del cuerpo que provoca que la persona no pueda moverse.

Estreñimiento, infecciones, dolor o úlceras por presión (UPP), pueden favorecer la espasticidad. ^{6,14}

- *Temblores y falta de coordinación (ataxia)*: los temblores se producen entre el 36-81%, y la ataxia entre un 37-78%. Los temblores normalmente afectan a las extremidades y la ataxia al movimiento en sí. ¹⁴
- *Vértigo y pérdida de equilibrio*: afecta entre un 7 y un 27%. ¹⁴

2.5.1 Resistencia física

Este deterioro motor y muscular tiene una consecuencia directa en la resistencia física de estos pacientes que está directamente relacionado con la calidad de vida y con la progresión de la enfermedad. ¹⁸

Esta debilidad y disminución de resistencia física causada por el deterioro motor, da lugar a consecuencias directas como fatiga, provocando un aumento del sedentarismo, y en consecuencia, un incremento de las complicaciones relacionadas con la enfermedad como el sobrepeso, depresión, dolor o disminución de masa muscular. ¹⁹

2.6 Mecanismos patogénicos

En la EM, debido a una reacción inmunológica, se produce la destrucción de la mielina que recubre las neuronas, dando lugar a la inflamación y lesión axonal de manera irreversible, produciendo la pérdida de la función neurológica y discapacidad clínica. ^{7, 15, 20, 22}

Este daño neuronal se produce por diversas causas: I) por un proceso inflamatorio que se produce por la activación de los linfocitos T que atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE), II) por un excesivo incremento de la acumulación de Ca⁺ intraaxonal, y III) por una alteración energética debido a una disminución de la eficiencia energética mitocondrial, que da lugar a la disminución en la producción de ATP y a un aumento en la generación de los radicales libres de oxígeno y nitrógeno que conducen a un estrés oxidativo, el cual es decisivo en el daño cerebral y la progresión de la enfermedad. ^{22,23} (Imagen 3)

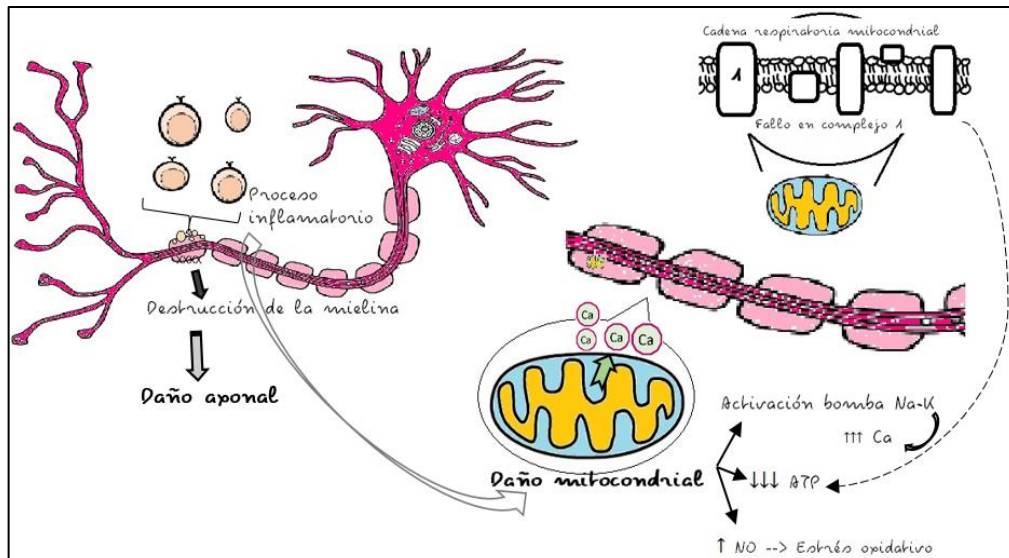


Imagen 3. Mecanismo patogénico en esclerosis múltiple (EM). Fuente: elaboración propia

2.7 Alternativas terapéuticas

Hoy en día los tratamientos médicos se basan en inmunomoduladores que provocan efectos secundarios además de falta de eficacia, por lo que en este trabajo se plantean otras terapias alternativas, en función de su actividad contrastada a nivel fisiológico.

2.7.1 Cuerpos cetónicos

Los cuerpos cetónicos son componentes químicos procedentes del metabolismo hepático, siendo estos la acetona, el acetoacetato (AcAc) y β -hidroxibutirato (BHB). El AcAc se sintetiza a partir del Acetil-CoA proveniente del piruvato y del metabolismo de ácidos grasos (cetogénesis). Del AcAc, que es el principal cuerpo cetónico, se obtienen los otros dos.^{24, 25} El BHB se exportan a todos los tejidos, incluyendo el cerebro, y una vez en los tejidos, serán oxidados en las mitocondrias extrahepáticas, mediante un proceso llamado cetólisis, con la posterior obtención de adenosín trifosfato (ATP).²⁶ En la EM, se encuentra afectado el complejo I dentro de la cadena respiratoria mitocondrial, causando una disminución en la producción de ATP. El BHB atenúa este efecto y preserva los niveles de ATP²⁷, por lo que la dieta cetogénica es una terapia complementaria nutricional neuroprotectora, ya que produce un aumento en la producción de ATP de las mitocondrias del cerebro y de la médula espinal, ofreciendo al SNS una fuente de energía muy importante, y desplazando a la glucosa como combustible principal en favor de los ácidos grasos.²⁶ Este cambio ralentiza la progresión de la enfermedad y del deterioro motor, y, además, disminuye la secreción de insulina postprandial y el grado de inflamación, lo que se asocia una mejora en el nivel de estrés oxidativo. Además, la

restricción en la ingesta de hidratos de carbono (HC), provoca la producción de cuerpos cetónicos a partir de grasas internas o externas, facilitando la regeneración de axones desmielinizados.²⁸

2.7.2 *Epigallocatequina galato (EGCG)*

Galato de epigallocatequina o Epigallocatequina-3-galato (EGCG) es un polifenol, también llamado catequina, procedente del té verde. La EGCG tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, así como neuroprotectoras, ya que induce a la regeneración axonal y de mielina.²⁹

Se ha demostrado que EGCG reduce el desgaste en enfermedades crónicas o neurodegenerativas.³⁰ Hay estudios que respaldan la reducción del desgaste muscular y la sensibilidad en personas con Diabetes Mellitus (DM) tipo II,³¹ el uso de catecolaminas para prevenir cánceres³², o la mejora en la regeneración de lesiones del nervio ciático por constricciones crónicas y mejora en la recuperación funcional³³. En cuanto a enfermedades neurodegenerativas, el EGCG tiene un efecto neuroprotector en enfermedades como Alzheimer o Parkinson por la disminución del daño neuronal³⁰. Estas patologías se producen por el estrés oxidativo en el cerebro, por lo que el EGCG puede ser crucial debido a su importante acción antioxidante³⁴.

Respecto a la EM, se ha visto que EGCG puede influir en la regeneración muscular debido al aumento de la manifestación de una proteína asociada al crecimiento, por lo tanto, se contempla la mejora en el deterioro de la función en el músculo esquelético.²⁹ Cuando se produce la inflamación en la EM, se encuentran disminuidos los niveles de antioxidantes y hay un exceso de radicales libres de O₂ y N, lo que produce daño en la mielina, por tanto, la administración de antioxidantes como EGCG podría mejorar los síntomas la enfermedad. Este estrés oxidativo es causante del desuso de las extremidades, lo que deriva en atrofia muscular, por lo que la suplementación con antioxidantes, especialmente durante los brotes y recidivas de inflamación en la EM, podría también proteger contra la atrofia muscular.³⁵ El consumo diario de té verde con dosis de EGCG entre los 100 y los 460 mg/día ha demostrado ser efectivo para la disminución de masa grasa y peso corporal.^{11,36} El empleo de triglicéridos de cadena media (TGCM), que se encuentran en gran cantidad en el aceite de coco, produce un aumento en plasma de cuerpos cetónicos, que podrían ayudar a mejorar el nivel energético, aumentar la saciedad y disminuir la inflamación, y al complementarlo con EGCG, incrementar la capacidad de resistencia y la oxidación de ácidos grasos.^{37,38}

3. HIPÓTESIS

La hipótesis que se plantea es la siguiente: Dieta cetogénica junto con EGCG mejoran la resistencia y capacidad regenerativa del musculoesquelético en pacientes con EM.

4. OBJETIVOS

En base al marco teórico, los objetivos que se proponen son:

4.1 Objetivo principal

- Establecer el impacto de la asociación de los cuerpos cetónicos y EGCG, en la mejora motora.

4.2 Objetivos secundarios

- Valorar la mejora en la resistencia de marcha.
- Determinar el aumento de masa muscular.

5. MATERIAL Y MÉTODO

4.1 Diseño del estudio

Es un estudio prospectivo, mixto y cuasiexperimental a través de un ensayo clínico.

4.2 Criterios de inclusión y exclusión de pacientes

Se han obtenido las muestras de 35 personas pertenecientes a asociaciones de EM asignadas según los siguientes criterios:

4.2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años diagnosticados de EM desde hace 6 meses o más
- Pacientes tratados con Acetato de glatiramero e interferón beta.

4.2.2 Criterios de exclusión

- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes con síndrome de intestino corto, gastroestomizados o traqueometizados.
- Pacientes demenciados.
- Enfermos alcohólicos o drogadictos.
- Pacientes con cualquier afección cardíaca, como infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, disritmias o angina de pecho.
- Enfermos renales con marcadores de creatinina superiores dos veces a los normales o con marcadores hepáticos superiores tres veces a los normales o con cualquier patología hepática.
- Pacientes con hipertiroidismo.
- Pacientes con acromegalia.
- Pacientes con síndrome del ovario poliquístico.
- Enfermos de EM incluidos en otras investigaciones.

4.3 Procedimiento

Una vez obtenida la muestra, se informó a los pacientes y sus familiares sobre las propiedades de la dieta cetogénica y la necesidad de realizarla durante los cuatro meses

de duración de la intervención, así como de no cambiar sus hábitos de vida durante la prueba. Se realizaron llamadas telefónicas continuas para resolver dudas o problemas, así como para confirmar el cumplimiento del tratamiento. Los pacientes firmaron un consentimiento informado.

4.4 Intervención.

Se elaboró una dieta adaptada según las necesidades individuales de cada paciente, utilizando el software dietético nutricional “Alimentación y Salud” versión 2.0® (Universidad de Granada). La dieta era isocalórica y repartida en 5 ingestas al día: desayuno, media mañana, comida, merienda y cena. Los porcentajes de los macronutrientes fueron 10% proteínas, 40% de HC y 40% de lípidos. En todas las dietas se evitaron alimentos ultraprocesados y con elevadas cantidades de azúcares simples de rápida asimilación, grasas no saludables, aditivos, grandes cantidades de sal y alcohol, como postres, refrescos, embutidos, bollería... etc.

Se incluyeron alimentos ricos en proteínas de alto valor biológico de origen animal y vegetal, cocinados saludablemente, como carnes magras, pescados, huevos, lácteos y derivados. También, legumbres, frutas, hortalizas, frutos secos y cereales integrales para asegurar la ingesta de vitaminas, minerales, fibra, e HC de absorción lenta. Se aportó un total de 232,41mg de colesterol y 38,74g de fibra diariamente.

Respecto a los ácidos grasos (AG) se distribuyeron en un 65,69% de AG saturados, 19,64% de AG monoinsaturados y 14,77% de AG poliinsaturados. Por último, se aportó 60 ml de aceite de coco diario (30 ml en el desayuno y 30 ml en la comida) con el objetivo de alcanzar un estado cetogénico, obteniendo 91,84% de AG saturados, 6,23% de AG monoinsaturados y 1,93% de AG poliinsaturados.

4.5 Mediciones

Se realizaron mediciones a los pacientes de EM a los 0 y a los 4 meses del inicio de la intervención para determinar los posibles cambios a nivel de mejora motora, por el mismo investigador asignado a cada paciente.

4.5.1 Medida del porcentaje de músculo:

La determinación del porcentaje muscular se realizó siguiendo el protocolo establecido por *The International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK)* ³⁹ por

una antropometrista con nivel ISAK 3.

4.5.2 Medida de la resistencia

Se midió la capacidad de resistencia, mediante la prueba de caminata de 2 minutos o 2 mWT. Es una versión corta de una prueba de tolerancia al ejercicio, e informa la distancia en metros durante un paseo de 2 minutos. El objetivo de la prueba es caminar lo más lejos posible durante ese tiempo.^{40,41,42}

4.5.3 Determinación de los cuerpos cetónicos en sangre

Se realizaron analíticas a las 11 a.m. en ayunas, realizando la extracción sanguínea en vena periférica antecubital. Las muestras se recogieron en tubos de suero BD Vacutainer Plus (ref.367815). A continuación, las muestras se dejaron durante 30 minutos para que coagularan. La parte coagulada, se centrifugó a 400 g durante 30 minutos en una centrifugadora refrigerada. Después, el suero sanguíneo se congeló y almacenó a -80° C. Por último, los niveles de BHB se midieron con un kit comercial (Randox Laboratories, Crumlin, Reino Unido).

4.5.4 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con la herramienta SPSS v.23 (IBM Corporation, Armonk, NY, EE. UU.). A través de métodos estadísticos, se evaluó la normalidad, incluida la prueba de Kolmogorov-Smirnov para estimar la distribución de las variables investigadas. La prueba de U de Mann-Whitney y la prueba de rango con signo de Wilcoxon evaluaron las diferencias pre-post. Los datos categóricos se analizaron con una prueba de chi-cuadrado. Este análisis demostró la distribución anormal de las variables estudiadas.

4.6 Consideraciones éticas.

El estudio se desarrolló de acuerdo con la Declaración de Helsinki con la aprobación previa del protocolo por el Comité de Investigación Humana de la Universidad de Valencia del Comité de Ética de Investigación Experimental (número de procedimiento H1512345043343). Los participantes recibieron un consentimiento informado por escrito, después de ser informados de manera oral y escrita del estudio, incluyendo todos los procedimientos a los que serían sometidos.

5. RESULTADOS

Finalmente, la muestra poblacional tras aplicar los criterios de selección descritos anteriormente fue de 27 pacientes, cuyas características sociodemográficas se muestran en la tabla 1. Esta población fue representativa en cuanto a los porcentajes de los diferentes tipos de esclerosis, media de edad y porcentaje de sexo de lo que se asume actualmente para la enfermedad.

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población de estudio.

Medida		Frecuencia	%
Tipo de EM	EM progresiva primaria	1	3,7%
	EM recurrente-remitente	20	74,1%
	EM progresiva secundaria	6	22,2%
Género	Hombres	5	18,5%
	Mujer	22	81,5%
		Media	SD
Años de edad		44,56	11,27
Tiempo desde el diagnóstico de EM (años)		12	10

SD: desviación estándar. EM: Esclerosis múltiple

Tras la intervención de 4 meses, los resultados obtenidos en el estudio muestran que hay un aumento significativo de los cuerpos cetónicos (BHB) en sangre (Tabla 2).

Tabla 2. Cambios en los niveles de beta- hidroxibutirato (BHB)

Medida	Prueba previa		Post-prueba		Z	P
	Media	SD	Media	SD		
BHB (Mmol / L)	0,06	0,04	0,10	0,10	-2,005	0,045 *

SD: desviación estándar; Z: prueba de rango con signo de Wilcoxon; BHB: beta-hidroxibutirato; * $p < 0,005$.

En cuanto al test de la marcha, se obtuvieron diferencias significativas entre el antes y después de la intervención, lo que se cuantifica en un aumento de 22 metros recorridos de más, respecto a los que los pacientes del estudio recorrieron a tiempo cero (antes del inicio del tratamiento). Por otra parte, la masa muscular (porcentaje de masa muscular) también aumentó tras el tratamiento de modo significativo (Tabla 3; Imagen4).

Tabla 3. Comparaciones resultados prueba de caminata de 2 minutos pre y post (test de Wilcoxon) y cambios en los niveles de músculo

Medida	Prueba previa		Post-prueba		Z	P
	Media	SD	Media	SD		
2MWT	114,26	38,05	136,04	40,92	-4,076 ^b	0,001 ^{***}
Músculo %	39,39	2,88	40,22	2,86	-2,955	0,003 ^{**}

2MWT: prueba de caminata de 2 minutos; SD: desviación estándar; Z: prueba de rango con signo de Wilcoxon; BHB: beta-hidroxibutirato; * $p < 0,005$.

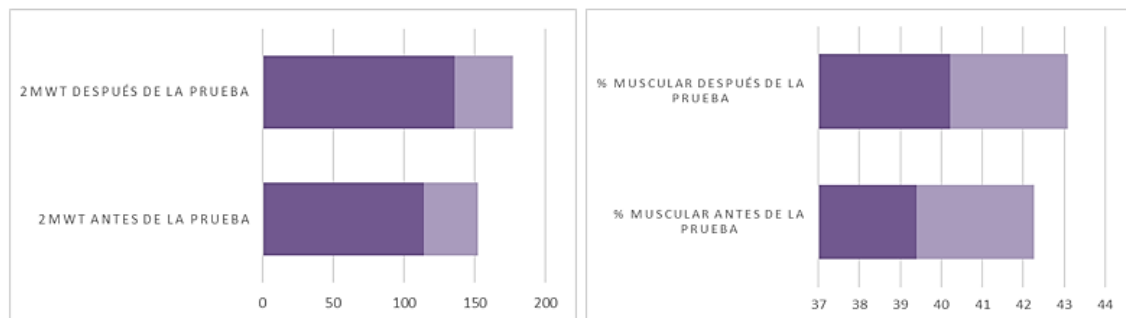


Imagen 4. Cambios en porcentaje muscular y resistencia. Fuente: elaboración propia

6. DISCUSIÓN

En vista de la pérdida de la función neurológica, discapacidad clínica y, en consecuencia, de la disminución de la masa muscular de los pacientes con EM, en el presente estudio, se ha administrado un tratamiento dietético con el objetivo de producir un aumento de cuerpos cetónicos en sangre al administrar elevados niveles de aceite de coco en combinación con EGCG durante 4 meses, debido al efecto neuroprotector del BHB observado en estudios como el de Stonony Plant de 2015²⁷ donde se observó que dichos cuerpos cetónicos provocan una disminución en la progresión de la enfermedad y del deterioro motor y además ese efecto se asocia a la actividades de EGCG que también tiene efectos neuroprotectores.³⁰

Nuestra intervención dietética se ha basado en aceite de coco como fuente grasa principal, junto a verduras ricas en fibra, fuentes proteicas y carbohidratos de bajo índice glucémico, eliminando de la dieta azúcares simples y carbohidratos de alto índice glucémico. Al contrario de las dietas cetogénicas tradicionales, que restringen los HC a <50g/d, nuestra dieta persigue un estilo mediterráneo y conlleva un mayor aporte de HC. Así, la presencia de cuerpos cetónicos en sangre que aumenta desde 0.06 a 0.1mmol/l, se consigue gracias al aceite de coco, que produce una elevación en plasma de BHB debido a su composición rica TGCM.

Esta intervención está en la línea de los seguidos por otros estudios, en los que también se administró dietas de características similares, produciendo igualmente un aumento de los cuerpos cetónicos en sangre.^{37,38} Concretamente en cuanto a los HC, un metabolismo glucémico disfuncional provoca daño mitocondrial y en consecuencia, aumenta la progresión de la enfermedad por la atrofia axonal que produce la disminución de la disponibilidad de ATP como se ha publicado en estudios como el de Correale et al de 2006.²²

Respaldándonos en otros autores, hemos visto como en la EM se encuentra afectado el complejo I de la cadena mitocondrial, lo que produce una disminución en la disponibilidad de ATP dando lugar a la atrofia axonal y, por tanto, a la degeneración.²⁷ Como las cetonas favorecen la producción de ATP en las mitocondrias del cerebro y médula espinal ejerciendo un papel neuroprotector, nuestro tratamiento podría mejorar esta deficiencia. De hecho, dietas que producen un aumento de los cuerpos cetónicos, como la empleada en el presente estudio, han sido utilizadas para mejorar los síntomas de

enfermedades neurodegenerativas que no pueden ser tratadas con medicamentos farmacológicos, como en epilepsia infantil, enfermedad de Huntington, ELA, Alzheimer o Parkinson. Además, podemos observar cómo estas dietas ricas en grasas y bajas en HC son una herramienta útil que contribuye a la pérdida de peso y mejora del IMC sin consecuencias fisiológicas negativas.⁴³

Se ha observado que en enfermedades neurodegenerativas se produce un daño oxidativo provocando la muerte neuronal, por lo que incluyendo una dieta saludable y rica en TGCM, se obtienen beneficios antioxidantes directamente relacionados con la disminución de los marcadores inflamatorios, favoreciendo la regeneración axonal para paliar los síntomas que provocan estas enfermedades, como se ha visto en el estudio de Caplliure-Llopis, et al., 2019.⁴⁴

Con todo lo explicado anteriormente, respecto a las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, y siguiendo estudios de la misma línea de investigación (Benlloch, et al., 2019⁴⁵, y Caplliure-Llopis, et al., 2019⁴⁴), la modificación en la dieta de estos pacientes podría haber producido un aumento en la saciedad y disminución del hambre y por tanto, nos da que pensar que esto provocaría una disminución en el IMC, lo que beneficiara a estos pacientes para mejorar su perfil antropométrico, disminución de grasa corporal y mejora motora o musculo esquelética, lo que se refleja en un incremento de la resistencia de marcha ya observada en otros estudios.^{44 - 46}

Sin embargo, aunque nuestros resultados coinciden con un gran número de estudios, hay otros en los que no se ha visto mejoría clínica, como en el caso del estudio de Lee, et al., 2020.⁴⁷

En referente a la catequina EGCG, ha demostrado su utilidad a la hora de mejorar el perfil antropométrico, al conseguir disminuir del porcentaje de masa grasa y aumentar el de masa magra, lo que favorece un incremento del tamaño del músculo y mejora motora, favoreciendo la capacidad funcional, fatiga motora y resistencia en la marcha ya observado en el estudio de Benlloch, et al 2019.⁴⁵ Su uso a grandes dosis puede ejercer un papel regenerativo y neuroprotector en enfermedades neurodegenerativas por su acción oxidativa y antiinflamatoria³⁰ por lo que la administración de EGCG implicaría mejoras motoras, así como progresos en la actividad locomotora como los observados en el presente estudio, donde evidenciamos un aumento en la distancia recorrida de 22m en la prueba de caminata de 2 minutos²⁹. El EGCG promueve la oxidación de los ácidos grasos, así con su administración de altas dosis de EGCG, fomentamos la oxidación para mejorar la capacidad de resistencia muscular. En este sentido, en la revisión de García-Martínez

y Portillo-Chafé, de 2019 se evidencia como el consumo de estos antioxidantes que encontramos en el té verde es efectivo para la reducción de grasa corporal, así como proteger contra la atrofia motora.³⁶

Por lo tanto, de acuerdo con nuestros objetivos, hemos podido observar como la suplementación de EGCG y cuerpos cetónicos son eficaces para obtener una mejora motora y resistencia de marcha, así como aumentar la masa muscular en pacientes con EM. Sin embargo, el presente estudio tiene limitaciones como una muestra pequeña o como la falta de una comparativa por tipos de EM, de modo que se debe seguir investigando el uso de estas terapias complementarias profundizando en sus beneficios fisiopatológicos en la enfermedad.

7. CONCLUSIONES

Respondiendo directamente a los objetivos del estudio, y teniendo como premisa la hipótesis de partida, las conclusiones del estudio son las siguientes:

- La asociación de los cuerpos cetónicos y EGCG parece producir una mejora en la función motora en los pacientes con EM.
- Esta mejora motora se puede determinar con una mejor respuesta en la resistencia de la marcha tras la intervención
- A su vez, la mejora motora podría responder a un incremento en la masa magra obtenido tras el tratamiento.

Estas conclusiones confirman la hipótesis de partida, de modo que el incremento de cuerpos cetónicos en sangre suplementados con altos niveles de EGCG pueden tener un impacto en la regeneración muscular de pacientes con EM.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Moreira, M., Tilbery, C., Lana-Peixoto, M., Mendes, M., Kaimen-Maciel, D. and Callegaro, D. (2002). Aspectos históricos de la esclerosis múltiple. Brasil: Dr. Marcos Aurélio Moreira., pp.378-383. Available at: <https://www.guiadisc.com/wp-content/uploads/2012/12/aspectos-historicos-de-la-esclerosis-multiple.pdf>.
2. L. Guerrero Á. Charcot: historia de un descubrimiento. Revista española de esclerosis múltiple. 2009 ;11:11-15. Available from: https://lasdosisdeana.files.wordpress.com/2016/12/v1_11jun09_2.pdf
3. García-Cano, B. and García-Cano, F. (2017). Epidemiología de la esclerosis múltiple: revisión bibliográfica. Hygia de enfermería: revista científica del colegio, 94, pp.24-26. Available at: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6450808>.
4. Pérez Carmona, N., Fernández Jover, E. and Sempere, A. (2019). Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. *Revista de neurología*, 69 (1), pp.32-38. Available at: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6982338>
5. Mejía-Buriticá, L., Agudelo-Restrepo, C., Gómez-Hoyos, J. and Cabrera-Hemer, D. (2009). Genética de la esclerosis múltiple: Una perspectiva epidemiológica y molecular. Archivosdemedicina.com. Available at: <http://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/gentica-de-la-esclerosis-multiple-una-perspectiva-epidemiologica-y-molecular.php?aid=979>
6. Multiple sclerosis in adults: management. Centro Nacional de Información Biotecnológica. Biblioteca Nacional de Medicina de EE. 2014. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552607/>
7. Seckler M, Ana. Estudio Inmunológico en la Esclerosis Múltiple Familiar: citocinas, moléculas de adhesión y receptores de quimiocinas. TDX (Tesis Doctorals en Xarxa): TDX Principal. Universitat Autònoma de Barcelona; 2004. Disponible en: <https://www.tdx.cat/handle/10803/4433#page=23>
8. Mallada, J. (1999). Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. Datos de prevalencia e incidencia. *Revista de neurología*, 29(9), pp.864-867. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Javier_Mallada-Frechin/publication/12618321_Epidemiology_of_multiple_sclerosis_in_Spain_Prevalence_and_incidence_data/links/55576bcd08ae980ca60e1c3e/Epidemiology-of-multiple-sclerosis-in-Spain-Prevalence-and-incidence-data.pdf

9. Romero SO, Batlle J, Bonaventura I, Ruiz LB, Soler EB, Orgaz ATC, et al. Situación epidemiológica actual de la esclerosis múltiple: pertinencia y puesta en marcha de un registro poblacional de nuevos casos en Cataluña. *Revista de Neurología* . 2010; 50 (10): 623. Disponible a partir de: https://www.researchgate.net/profile/Jaume_Sastre-Garriga/publication/44602993_Multiple_sclerosis_epidemiological_situation_update_Pertinence_and_set-up_of_a_population_based_registry_of_new_cases_in_Catalonia/links/5695207808ae3ad8e33d4dc3/Multiple-sclerosis-epidemiological-situation-update-Pertinence-and-set-up-of-a-poblacion-basada-registro-de-nuevos-casos-en-Cataluña.pdf .
10. Nicholas R, Rashid W. Multiple Sclerosis. *Aafp.org*. 2013 Available from: <https://www.aafp.org/afp/2013/0515/p712.html>
11. Esclerosis Múltiple: Iniciativa Global de Intercambio de Datos. (Dakota del Norte). Disponible en <https://aedem.org/index.php>
12. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal Transection in the Lesions of Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 1998; 338 (5): 278–85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9445407>
13. D. Lin, S., E. Butler, J., L. Boswell - Ruys, C., Hoang, P., Jarvis, T., C. Gandevia, S. and J. McCaughey, E. (2019). The frequency of bowel and bladder problems in multiple sclerosis and its relation to fatigue: A single centre experience. *Ncbi.nlm.nih.gov*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6752850/pdf/pone.0222731.pdf>
14. Polman, C., Reingold, S. and Banwell, B. (2019). Multiple sclerosis – NICE Pathways. *Pathways.nice.org.uk*. Available at: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/multiple-sclerosis#path=view%3A/pathways/multiple-sclerosis/managing-multiple-sclerosis-symptoms.xml&content=view-info-category%3Aview-about-menu-responsibilities>.
15. G Lazer Baron, K., Corden, M., Jin, L. and C. Mohr, D. (2010). Improvement in Insomnia with Psychotherapy for Depression in Patients with Multiple sclerosis. *NCBI*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3520065/>.
16. Ann Harp M., K. McCully K, ç moldavskiy M, Backcus D. Skeletal muscle mitochondrial capacity in people with Multiple sclerosis. *NCBI*. 2016 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5408569/>

17. Kent-Braun JA, Ng AV, Castro M, Weiner MW, Gelinas D, Dudley GA, et al. Strength, skeletal muscle composition, and enzyme activity in Multiple sclerosis. *Journal of Applied Physiology* 1997; 83: 1998–2004. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9390973>
18. Murase T, Haramizu S, Shimotoyodome A, Tokimitsu I, Hase T. Green tea extract improves running endurance in mice by stimulating lipid utilization during exercise. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2006; 290 (6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16410398>
19. Domínguez R, Castaño MVG, Muñoz JLM. Effects of resistance training in various pathologies. *Nutrición Hospitalaria*. 2016; 33 (3). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112016000300032
20. Celarain, N. and Tomas-Roig, J. (2019). Changes in Deoxyribonucleic Acid Methylation Contribute to the Pathophysiology of Multiple sclerosis. NCBI. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6874160/>
21. Porras Metancourt M, Nuñez Orozco L, Alvarez Plascencia N, Quiñones Aguilar S, Sauri Suarez S. Esclerosis Múltiple. 2007. Available from: <https://www.guiadisc.com/wp-content/uploads/2012/12/esclerosis-multiple-aspectos-historicos-sintomas-tratamiento.pdf>
22. Correale J, Meli F, Ysraelit C. Lesión neuronal en la esclerosis múltiple. COMPROMISO NEURONAL EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE. Dr. Raúl Carrea; 2006. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/6662016_Neuronal_injury_in_multiple_sclerosis
23. Alvarado LJF, Ortiz GG, Moisés FPP, Quintero OKB. Mecanismos patogénicos en el desarrollo de la esclerosis. Mecanismos patogénicos en el desarrollo de la esclerosis múltiple: ambiente, genes, sistema inmune y estrés oxidativo. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/277718651_Mecanismos_patogenicos_en_el_desarrollo_de_la_esclerosis_multiple_ambiente_genes_sistema_inmune_y_estres_oxidativo
24. Paoli A. Ketogenic Diet for Obesity: Friend or Foe? PMC. 2014 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3945587/>

25. Ramakrishna, U., Shyam Sunder, R., Rajesh Kumar, K. and Narayan Sinha, S. (2020). Method development and validation for rapid identification of epigallocatechin gallate using ultra - high performance liquid chromatography. PLOS ONE. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0227569>
26. Rojas-Morales, P., Pedraza-Chaverri, J. and Tapia, E. (2019). Ketone bodies, stress response, and redox homeostasis. NCBI. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6911969/>
27. Storoni M, Planta GT. The Therapeutic Potential of the Ketogenic Diet in Treating Progressive Multiple sclerosis. Esclerosis Múltiple Internacional. 2015; 2015: 1–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4709725/>
28. Bueno NB, Melo ISVD, Oliveira SLD, Ataíde TDR. Very – low -carbohydrate ketogenic diet vs. low – fat diet for long – term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. British Journal of Nutrition. 2013 Julio; 110 (7): 1178–87. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23651522>
29. Renno WM, Al- Maghrebi M, Rao MS, Khraishah H. (-)-Epigallocatechin-3-Gallate Modulates Spinal Cord Neuronal Degeneration by Enhancing Growth- Associated Protein 43, B-Cell Lymphoma 2, and Decreasing B-Cell Lymphoma 2-Associated X Protein Expression after Sciatic Nerve Crush Injury. Revista de Neurotrauma. 2015; 32 (3): 170–84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4298756/>
30. Hou R, Chen J, Chen H, Kang X, Li M, Wang B. Neuroprotective effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) on paraquat - induced apoptosis in PC12 cells. Cell Biology International. 2008; 32 (1): 22-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936647>
31. Wimmer RJ, Russell SJ, Schneider MF. Green tea component EGCG, insulin and IGF-1 promote nuclear efflux of fatrophy – associated transcription factor Foxo1 in skeletal muscle fibers. La Revista de Bioquímica Nutricional. 2015; 26 (12): 1559–67. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0955286315001904>
32. Wang H, Lai YJ, Chan YL, Li TL, Wu CJ. Epigallocatechin-3-gallate effectively attenuates skeletal muscle atrophy caused by cancer cachexia. Cartas de cáncer. 2011; 305 (1): 40–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304383511001054>

33. Renno WM, Al-Maghrebi M, Alshammari A, George P. (-)-Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) attenuates peripheral nerve degeneration in rats sciatic nerve crush injury. *Neuroquímica Internacional*. 2013; 62 (3): 221–31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23313191>
34. Ye Q, Ye L, Xu X, Huang B, Zhang X, Zhu Y, et al. Epigallocatechin-3-gallate suppresses 1-methyl-4-phenyl-pyridine-induced oxidative stress in PC12 cells via the SIRT1/PGC-1 α signaling pathway. *BMC Medicina Complementaria y Alternativa*. 2012; 12 (1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22742579>
35. Barker T, Traber MG. From animals to humans: evidence linking oxidative stress as a causative factor in muscle atrophy. *La Revista de Fisiología*. 2007; 583 (2): 421–2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2277042/>
36. García-Martínez, P. and Portillo-Chafé, A. (2019). Impacto de la epigallocatequina galato en los niveles de inflamación mediada por la IL6 en pacientes de esclerosis múltiple. Estudio piloto. *Riucv.ucv.es*. Available at: <https://riucv.ucv.es/bitstream/handle/20.500.12466/109/1c.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
37. Murase T, Haramizu S, Shimotoyodome A, Nagasawa A, Tokimitsu I. Green tea extract improves endurance capacity and increases muscle lipid oxidation in mice. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2005; 288 (3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15563575?dopt=Abstract>
38. Benlloch M, López-Rodríguez MM, Cuerda-Ballester M, Drehmer E, Carrera S, Ceron JJ, et al. Satiating Effect of a Ketogenic Diet and Its Impact on Muscle Improvement and Oxidation State in Multiple sclerosis Patients. *Nutrientes*. 2019; 11 (5): 1156. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31126118?log\\$=activity](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31126118?log$=activity)
39. Esparza-Ros, F., Vaquero-Cristobal., R y Marfell-Jones., M. (2019). Protocolo internacional para la valoración antropométrica. UCAM Universidad Católica de Murcia. ISBN: 978-84-16045-28-0
40. Kosak M ST. Comparison of the 2-, 6-, and 12-minute walk tests in patients with stroke. *Rehabil Res Dev*. 2005;42:103-8.

41. Gijbels D, Eijnde B, Feys P. Comparison of the 2- and 6-minute walk test in Multiple sclerosis. *Multiple sclerosis Journal* 2011; 17 (10): 1269-1272. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642370>
42. Kieseier BC, Pozzilli C. Assessing walking disability in Multiple sclerosis. *Multiple sclerosis Journal*. 2012; 18 (7): 914–24. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458512444498?icid=int.sj-abstract.similar-articles.1>
43. Ruskin DN, Ross JL, Kawamura M, Ruiz TL, Geiger JD, Masino SA. A ketogenic diet delays weight loss and does not impair working memory or motor function in the R6/2 1J mouse model of Huntington's disease. *Physiology & behavior*. U.S. National Library of Medicine. 2011. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21501628>
44. Caplliure-Llopis J, Peralta-Chamba T, Carrera-Juliá S, Cuerda-Ballester M, Drehmer-Rieger E, López-Rodríguez MM, et al. Therapeutic alternative of the ketogenic Mediterranean diet to improve mitochondrial activity in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): A Comprehensive Review. *Food science & nutrition*. John Wiley and Sons Inc.; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31993129>
45. Benlloch M, López-Rodríguez MM, Cuerda-Ballester M, Drehmer E, Carrera S, Ceron JJ, et al. Satiating Effect of a Ketogenic Diet and Its Impact on Muscle Improvement and Oxidation State in Multiple Sclerosis Patients. *Nutrients*. MDPI; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6566517/>.
46. Li R-J, Liu Y, Liu H-Q, Li J. Ketogenic diets and protective mechanisms in epilepsy, metabolic disorders, cancer, neuronal loss, and muscle and nerve degeneration. *Journal of food biochemistry*. U.S. National Library of Medicine; 2020 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31943235>.
47. Lee JE, Titcomb TJ, Bisht B, Rubenstein LM, Louison R, Wahls TL. A Modified MCT-Based Ketogenic Diet Increases Plasma β -Hydroxybutyrate but Has Less Effect on Fatigue and Quality of Life in People with Multiple Sclerosis Compared to a Modified Paleolithic Diet: A Waitlist-Controlled, Randomized Pilot Study. *Journal of the American College of Nutrition*. U.S. National Library of Medicine; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32213121>.