



# **UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ**

**Facultad de Medicina**

**SUB-ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGIA**

**Jefatura de Investigación y Posgrado**

**Subdirección de Enseñanza e Investigación**

**“Comparación de la densidad mineral ósea en  
pacientes con parálisis cerebral y población sin  
limitación funcional. Estudio caso-control”**

**Dr. Guillermo Félix Rodríguez**

**Director de Tesis: Dr. Carlos Abud Mendoza**

**Asesor clínico y metodológico: Dr. Marco Ulises Martínez Martínez**

**San Luis Potosí, S. L.P. 17 Septiembre de 2015**

# Índice

Índice .....	2
DATOS GENERALES.....	3
TÍTULO DEL PROYECTO.....	3
ÁREA DE INVESTIGACIÓN.....	3
FECHA DE INICIO .....	3
DIRECTORES DE INVESTIGACIÓN.....	4
COLABORADORES .....	4
INTENCIÓN APLICATIVA.....	4
TIPO DE TESIS:.....	5
RESUMEN .....	6
MARCO TEÓRICO.....	7
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	13
JUSTIFICACIÓN.....	13
OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	14
OBJETIVO GENERAL: .....	14
OBJETIVOS ESPECÍFICOS: .....	14
HIPÓTESIS.....	14
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	15
TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	15
TIPOS DE DISEÑOS.....	15
CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.....	15
METODOLOGIA.....	16
LUGAR Y DURACIÓN.....	16
UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACION, METODOS DE MUESTREO, Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	16
Técnica de muestreo .....	16
Variables.....	16
CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.....	17
Criterios de inclusión:.....	17
Criterios de exclusión:.....	17
ASPECTOS ETICOS.....	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO: .....	20
RESULTADOS: .....	21
DISCUSIÓN:.....	23
CONCLUSIONES:.....	24
ORGANIZACION.....	25
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.....	25
CAPACITACION DE PERSONAL.....	25
ADIESTRAMIENTO DE PERSONAL:.....	25
FINANCIAMIENTO: .....	25
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	25
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	26
ANEXO I. Absorciometría de rayos X por energía dual .....	30
ANEXO II. Diagnóstico de la parálisis cerebral.....	31
ANEXOIII. Sistema de Clasificación Funcional Motora Gruesa (GMFCS).....	32
ANEXO IV. Cronograma de actividades.....	33
ANEXO V. Consentimiento informado.....	34

## **DATOS GENERALES**

### ***TÍTULO DEL PROYECTO***

“Comparación de la densidad mineral ósea en pacientes con parálisis cerebral y población sin limitación funcional. Estudio caso-control”

### **ÁREA DE INVESTIGACIÓN.**

“Medicina Interna”

### **SUBÁREA DE INVESTIGACIÓN.**

“Reumatología”

### **LÍNEA DE INVESTIGACIÓN.**

“Osteoporosis”

### **FECHA DE INICIO**

Febrero 2015 FECHA DE TERMINACION Septiembre 2015

### **INVESTIGADOR PRINCIPAL.**

APELLIDOS Félix Rodríguez

NOMBRE(S) Guillermo

ADSCRIPCION Residente Reumatología

CARGO Residente

NIVEL MÁXIMO DE ESTUDIOS Medicina Interna

PERTENECE AL H.C. Sí

U.A.S.L.P. Sí

AUTORIZACIÓN:

DEPARTAMENTO Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis A.C.

DIVISIÓN Medicina Interna

FIRMA \_\_\_\_\_

## **DIRECTORES DE INVESTIGACIÓN**

APELLIDOS Abud Mendoza  
NOMBRE(S) Carlos  
ADSCRIPCION Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis A.C.  
CARGO Jefe  
NIVEL MÁXIMO DE ESTUDIOS Subespecialidad  
PERTENECE AL H.C. Sí  
U.A.S.L.P. Sí

FIRMA \_\_\_\_\_

APELLIDOS Martínez Martínez  
NOMBRE(S) Marco Ulises  
ADSCRIPCION Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis A.C.  
CARGO Médico Adjunto a la Unidad de Reumatología  
NIVEL MÁXIMO DE ESTUDIOS Subespecialidad  
PERTENECE AL H.C. SÍ  
U.A.S.L.P. SÍ

FIRMA \_\_\_\_\_

## **COLABORADORES**

APELLIDOS Abud Mendoza  
NOMBRE(S) Leonor  
ADSCRIPCION Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis A.C.  
CARGO Diplomado en densitometría  
NIVEL MÁXIMO DE ESTUDIOS Universitarios  
PERTENECE AL H.C. No  
U.A.S.L.P. No

FIRMA \_\_\_\_\_

## **DEPARTAMENTOS PARTICIPANTES.**

Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis A.C.  
JEFE DE DIVISION Dr Carlos Abud Mendoza

FIRMA \_\_\_\_\_

## **INTENCIÓN APLICATIVA**

Medir el impacto sobre la densidad mineral ósea durante el desarrollo y adultos, en pacientes con parálisis cerebral seleccionados por su limitación motora funcional y potencial osteopenia

**TIPO DE TESIS:**

Licenciatura\_\_\_\_\_ Especialidad \_\_\_X\_\_\_\_\_ Maestría\_\_\_\_\_  
Doctorado\_\_\_\_\_

**AUTORIZACIÓN**

SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL CENTRAL “DR IGNACIO MORONES PRIETO”

## RESUMEN

La parálisis cerebral es una causa relativamente común de alteración motora persistente, asociada en su severidad al grado de discapacidad. Los cuidados para pacientes con parálisis cerebral, requieren manejo multidisciplinario y entendimiento de sus comorbilidades.

Estudios en deportistas, donde no existe un impacto o peso para estímulo del remodelado óseo, como es la natación o ciclismo, nos sirven de ejemplo en como la densidad mineral ósea en este grupo de atletas en particular se encuentra igual a personas sedentarias o incluso por debajo de quienes practican deporte en forma no profesional.

La limitación funcional particularmente en los grados IV y V del Sistema de Clasificación Motor Grueso (ver ANEXO III), representa un grupo particular donde el remodelado óseo que se encuentra sin estímulo, llevando a una menor densidad mineral ósea, así como hueso de menor calidad, esto se puede medir mediante DXA (ver ANEXO I). Existen estudios en pacientes jóvenes pero no en adultos jóvenes que es donde se alcanza el pico máximo de densidad mineral ósea.

Una menor densidad mineral ósea representa incremento en el riesgo para osteopenia u osteoporosis, con las comorbilidades consecuentes.

Se recabaron los datos de 21 pacientes con parálisis cerebral y 21 controles sin limitación funcional. Se logro el objetivo de cubrir pacientes que son mayores de edad, los cuales ya alcanzaron su máxima densidad ósea. Los grupos sin diferencias significativas en edad y sexo, mostraron diferencias estadísticamente significativas en densidad mineral ósea de cuello femoral y cadera total, para el grupo en estudio.

## MARCO TEÓRICO

La densidad mineral ósea se expresa en gramos sobre centímetros al cuadrado ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ). En forma habitual se usan parámetros como el puntaje T ó Z, para comparar las desviaciones estándar de la densidad mineral ósea en el sujeto de estudio contra el promedio de adultos jóvenes del mismo sexo ó contra el promedio de sujetos sanos de la misma edad y sexo, respectivamente;<sup>1</sup> lo que es determinado mediante medición por absorciometría de rayos X por energía dual (DXA).<sup>2</sup>(ver ANEXO I)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como osteoporosis la densidad mineral ósea por puntaje T para adultos, por debajo de -2.5 desviaciones estándar ó mediante puntaje Z para menores de edad, debajo de -2 desviaciones estándar. Un puntaje T entre -1 y -2.5 desviaciones estándar se define como osteopenia.<sup>1,3</sup>

Osteoporosis es la enfermedad metabólica del hueso, caracterizada por disminución en la masa ósea y alteración en la microarquitectura, que conlleva fragilidad del hueso, y consecuentemente predisposición a mayor riesgo de fractura.<sup>1</sup>

La DXA es la herramienta más empleada por su versatilidad, su consistencia y su relativamente fácil uso, aprobada desde 1988 para su uso clínico por la Administración de Comida y Drogas (FDA por sus siglas en inglés) en los Estados Unidos de América. Sus limitaciones como la ausencia para integrar todos los determinantes para riesgo de fractura, y la medición realizada, es en forma conjunta tanto de la densidad mineral ósea trabecular, como de la cortical.<sup>4</sup>

La resistencia del hueso es resultado del conjunto de densidad mineral ósea y la calidad de la microarquitectura. Es determinante el pico de masa ósea máxima que se alcanza durante la juventud (alrededor de los 20 años) y posteriormente la magnitud de pérdida conforme avanza en edad el individuo. La calidad del hueso es determinada por su arquitectura, intercambio óseo, acumulación de microlesiones y mineralización.<sup>5</sup>

La falta de calidad del hueso, forma parte de la osteoporosis, incrementa el riesgo de fracturas osteoporóticas, que se definen como aquellas condicionadas por un trauma de bajo impacto, como: caídas desde la propia altura ó al sentar sentado. Las más frecuentes son en cadera, vertebras y a nivel radiocubital distal; contrario a fracturas comúnmente en jóvenes asociadas a alto impacto, con predominio en huesos largos y en su mayoría en varones.<sup>6</sup>

Se estima que anualmente la osteoporosis causa 1.5 millones de fracturas en Estados Unidos de América y 3.5 millones en la Unión Europea; en Italia 3.5 millones de personas tienen osteoporosis, con más de 90 mil fracturas anuales en mayores de 50 años.<sup>7</sup> Las fracturas por osteoporosis en mujeres mayores de 50 años representan al menos 40%. Sin embargo, no se cuenta con informes para saber la incidencia y prevalencia de fracturas por osteoporosis en grupos con edad menor a 50 años.<sup>8</sup> Por debajo de puntaje T de -2.5, se ha evidenciado fracturas vertebrales en 44% de mujeres y en 21% de hombres. Con el incremento en la frecuencia de fractura con edad en ambos sexos en relación con una combinación de densidad mineral ósea y mayor tendencia de caídas.<sup>9</sup>

La mortalidad asociada con fracturas por osteoporosis va de 15-30%, siendo similar a lo observado para cáncer de mama y evento cerebral vascular. Cerca del 50% de las mujeres con fractura de cadera por osteoporosis desarrollan discapacidad con impacto significativo en su calidad de vida.<sup>10</sup>

Las fracturas afectan el tejido muscular y sistema esquelético, puede ser causa de dolor crónico, pérdida de capacidad funcional y comprometer la calidad de vida. Como prevención primaria se recomienda por lo menos vitamina D, ejercicio físico y seguir la guía para prevenir caídas.<sup>11</sup>

Estudios previos en personas con discapacidad mental y/o discapacidad física, han mostrado el incremento en el riesgo para osteoporosis particularmente en varones (OR 2.16; IC 95%, 1.12-4.19) y edad mayor ó igual a 40 años (OR 3.02; IC 95%, 1.32-7), después del análisis multivariado.<sup>12</sup>

Existe una amplia gama de estudios que han identificado los factores que intervienen para una menor densidad mineral ósea, como: edad avanzada, sexo femenino, raza asiática o caucásica, bajo peso corporal y/o índice de masa corporal (peso menor a 127 libras ó 57 kilogramos, índice de masa corporal menor a 20), historia familiar de fracturas por osteoporosis, menopausia temprana, sedentarismo, baja ingesta de calcio y/o vitamina D, exceso de alcohol (mayor a 25 gramos por día), cafeína o tabaquismo.<sup>13, 14, 15, 16, 17</sup> Existen herramientas como el FRAX que se utilizan para calcular el riesgo de fractura mayor por osteoporosis a 10 años, algunas variables de este puntaje incluyen DXA en cuello femoral, edad, género, peso, talla, historia familiar o personal de fractura, tabaquismo, uso de corticosteroides, artritis reumatoide, osteoporosis secundaria, país y consumo mayor a 25

gramos de alcohol por día. Muchos factores han sido identificados para osteoporosis primaria. La osteoporosis secundaria puede ser consecuencia de enfermedades endócrina, enfermedades metabólicas, enfermedad linfoproliferativa, malabsorción intestinal, artritis reumatoide, insuficiencia renal, colagenopatías ó uso de drogas (corticosteroides, inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, anticoagulantes, diuréticos y medicamento anti diabético).<sup>18, 19</sup> En general todos los casos de osteoporosis representan una pérdida del equilibrio entre reabsorción y formación de hueso, siendo predominantemente la reabsorción por los osteoclastos.

El bajo peso representa un factor de riesgo independiente para osteoporosis y fractura. Siendo parte de la prevención primaria la consejería acerca de cómo alcanzar y mantener un peso corporal adecuado.

La actividad física es altamente efectiva para disminuir la pérdida de masa ósea relacionada a la edad; muestra numerosos beneficios para individuos de todas las edades, dentro de los que destaca en particular el potencial anabolismo óseo y prevención y manejo de osteoporosis. La actividad física contribuye principalmente en etapas tempranas de la vida a un pico de masa ósea más elevado comparado con quienes no la practican de la misma edad, incluso algunos autores como Strobe y colaboradores encontraron en sus estudios que tiene un mayor peso el realizar actividad física en etapas tempranas de la vida y después entran en inactividad comparado contra quienes no realizan ejercicio en etapas tempranas de la vida e inician actividad física por dos años. Esto particularmente haciendo referencia a levantamiento de peso, que actúa como estímulo mecánico para mantenimiento y mejoría de la salud del hueso. Se ha mostrado como la inactividad física continua lleva a pérdida de la masa ósea.<sup>20</sup>

Algunos autores han comparado la densidad mineral ósea en atletas contra personas sanas que realizan actividad física, mostrando una densidad mineral ósea 25% mayor en los atletas y estos últimos contra personas inactivas alcanzando hasta un 30% de mayor densidad mineral ósea.<sup>21, 22</sup>

Diversos estudios en busca de cual modalidad de ejercicio conlleva a mayor densidad mineral ósea han aportado evidencia, donde el ejercicio aeróbico sin efecto de gravedad ó peso (ciclismo y natación) tiene menor densidad mineral ósea comparado con deportes de alto impacto (trotar, correr por ejemplo), incluso siendo similar o menor comparado con

personas sedentarias. Fernandes y colaboradores demostraron en sus estudios el impacto del peso durante la caminata mejora la densidad mineral ósea a nivel de fémur en mujeres postmenopausicas (no así en columna). Velez y colaboradores compararon 44 corredores contra controles sedentarios (todos mayores de 65 años), y los corredores tenían mayor densidad mineral ósea total.<sup>21, 23, 24, 25</sup>

Por tanto, podemos entender que la falta de gravedad y/o impacto sobre el hueso, tiene como resultado alteración en el remodelado óseo y consecuentemente una menor calidad del hueso, esto lo podemos medir mediante DXA. Particularmente en pacientes con parálisis cerebral, pueden tener pico máximo de densidad mineral ósea por debajo del promedio para la edad y mismo sexo, la pérdida de masa ósea consecuentemente es menor para llegar a la definición antes mencionada de osteoporosis por la OMS, predisponiendo a fragilidad del hueso y su morbi-mortalidad consecuente.<sup>26, 27</sup>

La parálisis cerebral representa un grupo de trastornos del desarrollo del movimiento y la postura, que pueden llevar a limitación de la actividad, esto consecuencia de agresión no progresiva o alteración durante el cerebro en desarrollo en su etapa fetal ó primeros años de vida. Particularmente el trastorno motor en la parálisis cerebral se acompaña de trastornos sensoriales, cognitivos, de la comunicación, perceptivos y/o de conducta y/o epilepsia. Se estima una prevalencia global de 2-3 por cada 1000 nacidos vivos (ver ANEXO II). En principio la causa principal era asociada a trauma durante el nacimiento, pero con la mejoría en las técnicas obstétricas actualmente representa en conjunto con asfixia perinatal menos del 10%, siendo en 75-80% la etiología lesiones prenatales.<sup>28</sup> Corioamnioitis incrementa el riesgo para parálisis cerebral en 12% para infantes a término y 28% en infantes prematuros. Existen factores de riesgo prenatales como infecciones intrauterinas, exposición a agentes teratogenicos, complicaciones placentarias, nacimiento múltiple, y condiciones maternas como retraso mental, convulsiones, o hipertiroidismo. Factores de riesgo perinatales: hemorragia, convulsiones, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, y asfixia. Causas postnatales: toxinas, meningitis infecciosa, encefalitis, trauma y coagulopatía con infartos cerebrales (particularmente en casos de hemiplejía).<sup>29, 30</sup> La leucomalacia periventricular quística es factor de riesgo para desarrollar parálisis cerebral en 60-100%, según la serie.

En cuanto a su clasificación va de acuerdo al trastorno motor predominante y la topografía que afecta. La gravedad de la afección se puede medir en leve, moderada, grave

o profunda, y según el nivel funcional en grados I a V según el Sistema de Clasificación Funcional Motor Grueso (ver ANEXO III).

La parálisis cerebral espástica es la forma más frecuente y representa un grupo heterogéneo:

- Tetraplejía espástica: es la forma más grave por la afección en las cuatro extremidades, suele ser evidente desde los primeros meses de vida y se asocia con alta incidencia de malformaciones cerebrales de etiología variada.
- Diplejía espástica: es la forma más frecuente, predomina la afección en miembros inferiores, tiene relación con prematurez y su causa más común es leucomalacia periventricular.
- Hemiplejía espástica: paresia de hemicuerpo con mayor afección de la extremidad superior, generalmente con lesiones cortico-subcorticales en un territorio vascular, displasias corticales o leucomalacia periventricular unilateral.
- Parálisis cerebral discinética: se produce principalmente por factores perinatales, que afectan ganglios basales; tiene fluctuación y cambios bruscos en el tono muscular, puede haber movimientos involuntarios y conservar reflejos arcaicos, existen formas coreoatetósica, distónica ó mixta.
- Parálisis cerebral atáxica: predomina la hipotonía y el síndrome cerebeloso completo (hipotonía, ataxia, dismetría, incoordinación) se evidencia a partir del año de edad; las formas clínicas son diplejía atáxica, ataxia simple y síndrome de desequilibrio; anatómicamente existe hipoplasia o disgenesia del vermis o hemisferios cerebelosos.
- Parálisis cerebral hipotónica: poco frecuente, hipotonía muscular con hiperreflexia osteotendinosa, persiste más allá de los 2 a 3 años y no tiene origen neuromuscular.
- Parálisis cerebral mixta: lo más común es la asociación de la ataxia y distonía, o distonía con espasticidad,<sup>31, 32, 33</sup> representa a grupo de pacientes con alteración del movimiento y posturas permanentes.

Las alteraciones en parálisis cerebral se acompañan de alteración motora, sensitiva, percepción, cognitiva, comunicación, alteración de conducta, epilepsia y problemas musculoesqueléticos secundarios.<sup>34, 35</sup>

Los problemas o complicaciones que se describen asociados a parálisis cerebral son problemas visuales (50%), déficit auditivo (20%), alteraciones visuoespaciales (diplejía

espástica por leucomalacia periventricular), alteración cognitiva (50-70% con retraso mental severo, principalmente en tetraplejía), problemas del lenguaje (parálisis cerebral discinética), epilepsia (70% en caso de tetraplejía y menor de 20% en dipléjicos), contracturas músculoesqueléticas, luxación de cadera, escoliosis, osteoporosis, digestivos (dificultad para alimentación, malnutrición, reflujo gastroesofágico, estreñimiento), respiratorios (neumonía por aspiración), alteración bucodental, cutánea, vascular, entre otros.

Se conocen ampliamente los beneficios de la fisioterapia para alteraciones ortopédicas, farmacoterapia para los trastornos del movimiento e incluso requerimientos quirúrgicos.<sup>31</sup>

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Hay diferencia en densidad mineral ósea en pacientes con parálisis cerebral con limitación funcional IV y V del Sistema de Clasificación Funcional Motor Grueso comparativamente contra controles sin limitación funcional?

## **JUSTIFICACIÓN.**

En los estudios disponibles en la literatura en pacientes con parálisis cerebral son en menores de edad, por lo que no es posible observar el máximo de masa ósea que alcanzan este grupo de pacientes con limitación funcional IV y V según el Sistema de Clasificación Funcional Motora Gruesa (ver ANEXO III), así como se desconoce cual es la pérdida subsecuente de densidad mineral ósea. Estos pacientes presentan factores como la inactividad física (principalmente en grados IV y V del Sistema de Clasificación Funcional Motor Grueso) que les predispone una menor densidad mineral ósea y composición arquitectónica ósea de menor calidad. Consideramos conveniente realizar el estudio para determinar en este grupo de pacientes la densidad mineral ósea en su pico máximo, y la diferencia con el grupo control sin limitación funcional. Lo cual puede *a priori* valorar tanto la rehabilitación física que requieren y consideraciones pertinentes para manejo médico adecuado que mejore la densidad mineral ósea.

## **OBJETIVOS E HIPÓTESIS.**

### **OBJETIVO GENERAL:**

- Comparar la densidad mineral ósea en pacientes con parálisis cerebral y controles sin limitación funcional, ajustado por edad y sexo.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Determinar la densidad mineral ósea en pacientes con parálisis cerebral con niveles IV y V, (Anexo III) según el Sistema de Clasificación Funcional Motor Grueso, en  $\text{gr/cm}^2$ .
2. Determinar la densidad mineral ósea en controles sin limitación funcional de la misma edad y sexo que los pacientes anteriormente mencionados.
3. Comparar la densidad mineral ósea en nuestro grupo de estudio y controles.

### **HIPÓTESIS.**

Existen diferencias en la densidad mineral ósea en pacientes con parálisis cerebral comparado con controles sin limitación funcional de la misma edad y sexo.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

### ***TIPO DE INVESTIGACIÓN.***

EXPERIMENTAL  
CUASI EXPERIMENTAL  
**OBSERVACIONAL X**

### ***TIPOS DE DISEÑOS.***

EXPERIMENTO O ENSAYO CLINICO  
ESTUDIO DE COHORTE  
**ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES X**  
ESTUDIO TRANSVERSAL

### ***CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.***

<b>ANALÍTICO</b>	<b>X</b>	DESCRIPTIVO	—
LONGITUDINAL	—	<b>TRANSVERSAL</b>	<b>X</b>
PROSPECTIVO	—	RETROSPECTIVO	—

## **METODOLOGIA.**

### ***LUGAR Y DURACIÓN.***

Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis A. C.  
Febrero 2015 a abril 2015

### ***UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACION, METODOS DE MUESTREO, Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.***

Se realizó DXA para densidad mineral ósea de columna lumbar y fémur, de pacientes con diagnóstico en el sistema de parálisis cerebral; evaluaremos el grado de afección funcional según el Sistema de Clasificación Funcional Motora Gruesa (ver ANEXO III), para incluir aquellos en grados IV y V, independientemente de la afección topográfica de paresia.

En forma prospectiva se reclutaron los pacientes que cumplieron los criterios para parálisis cerebral y que decidan participar en el estudio. Se buscó incluir en el grupo control 1 sujeto de edad y sexo similar al grupo de estudio, que no cuente con enfermedad que le limite su actividad física. Se les expuso el potencial beneficio de realizar evaluación clínica y DXA; el grupo de estudio se conformó de la consulta externa de Neurología adultos, de Pediatría y del Departamento de Rehabilitación, mientras el grupo control de familiares, pacientes o acompañantes que acuden a la Unidad Regional de Reumatología A.C. sin limitación en su función física, que aceptaron participar en el estudio, a través de la firma de consentimiento informado de ellos o si no están capacitados con la firma de los padres o tutor.

### ***Técnica de muestreo***

Muestreo continuo no aleatorio

### ***Variables***

<b>Código</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Valores posibles</b>	<b>Unidades</b>
Sexo	Continua	Masculino / Femenino	-
Edad	Dicotómica	8 -30	Años
Densidad mineral ósea	Continua	0 – 1.5	gr/cm <sup>2</sup>

## ***CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.***

### **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes con diagnóstico de parálisis cerebral en el expediente clínico
2. Que se encuentren en una escala funcional de GMFCS IV ó V (ver ANEXO III)
3. Aprobación del paciente, padre, madre y/o cuidadores legales

### **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes con enfermedad genética, metabólica o encefalopatía neurodegenerativa en su historial dentro del expediente clínico
2. Paciente con otro trastorno del movimiento (atetosis o ataxia)

## ASPECTOS ETICOS.

Se solicita autorización del Comité de Ética del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, para la realización del estudio.

Las maniobras diagnósticas que se utilizarán se consideran de **riesgo menor** por lo que no transgreden las normas de la conferencia de Helsinki de 1964 y su revisión de 2013.

Se obtendrá el consentimiento de los pacientes a través de un documento en donde se especifica el objetivo del estudio, los métodos y las técnicas utilizadas. Se asegurará la confidencialidad de los datos obtenidos.

Debido a que se realizarán estudios en humanos, y puede incluir menores de edad y pacientes adultos, este estudio se apega a lo que se considera y concierne a la Ley General de Salud de México en cuyo Título Quinto Capítulo único, investigación para la salud Artículo 100, referente a la investigación en seres humanos, en los apartados III y IV, se señala que “podrá efectuarse solo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación” y que “se deberá contar con el consentimiento por escrito” en el caso de niños se deberá contar consentimiento informado por escrito de la madre o tutor del niño en quien se realizara la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquel, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para la salud.

Lo anterior coincide con lo dispuesto en la Ley de Salud del Estado de San Luis Potosí, en el artículo 84, fracciones III “Podrá efectuarse solo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos, ni daños innecesarios al sujeto en experimentación”.

La carta de consentimiento informado fue diseñada conforme a los lineamientos establecidos en la siguiente normatividad:

1. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012. Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.
2. Código Civil Mexicano. Obligaciones en general sobre el consentimiento informado Artículos 1803 y 1812.

Todos los padres y/o tutores de los pacientes menores firmaran o colocaran su huella digital, en caso de no saber escribir, en la carta de consentimiento informado en donde se les dará a conocer de manera escrita y a la vez verbal, acerca de la investigación, el tratamiento a realizarse y los riesgos-beneficios que este implicaba.

Dicha carta fue diseñada conforme a los lineamientos establecidos en la siguiente normatividad:

1. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012. Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.
2. Código Civil Mexicano. Obligaciones en general sobre el consentimiento informado Artículos 1803 y 1812

Se tomaron en cuenta las consideraciones señaladas en el Código de Núremberg y lo mencionado en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en cuestiones éticas donde señala que “Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben de ser participantes voluntarios e informados”. También menciona que “debe de respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Tomar toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del ser humano y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental”.

Otro aspecto a considerar relevante es que los participantes recibirán toda la información necesaria como son método, beneficios calculados, riesgos previsibles y así como también se resolverán todas sus dudas e inquietudes que pudiera tener, en caso de que hubiera algún inconveniente con el tratamiento se realizara el tratamiento correctivo adecuado. Podrán tomar la decisión si dan consentimiento de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias.

Los datos obtenidos serán capturados para su análisis y por cuestiones de ética serán manejados con absoluta discreción.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Las variables nominales serán expresadas como porcentajes, las continuas serán expresadas como media o mediana de acuerdo a la distribución, las medidas de dispersión serán fueron expresadas como rango intercuartílico.

Se comparó la densidad mineral ósea en  $\text{gr}/\text{cm}^2$  de ambos grupos mediante U de Mann Whitney según corresponda. La comparación de distribución del grupo control y el grupo de estudio se compararon mediante  $\chi^2$ . Se graficó mediante boxplot el grado de densidad mineral ósea expresado en gramos/centímetros al cuadrado ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) del cuello femoral y cadera total para comparar el grupo control y el grupo en estudio.

## RESULTADOS:

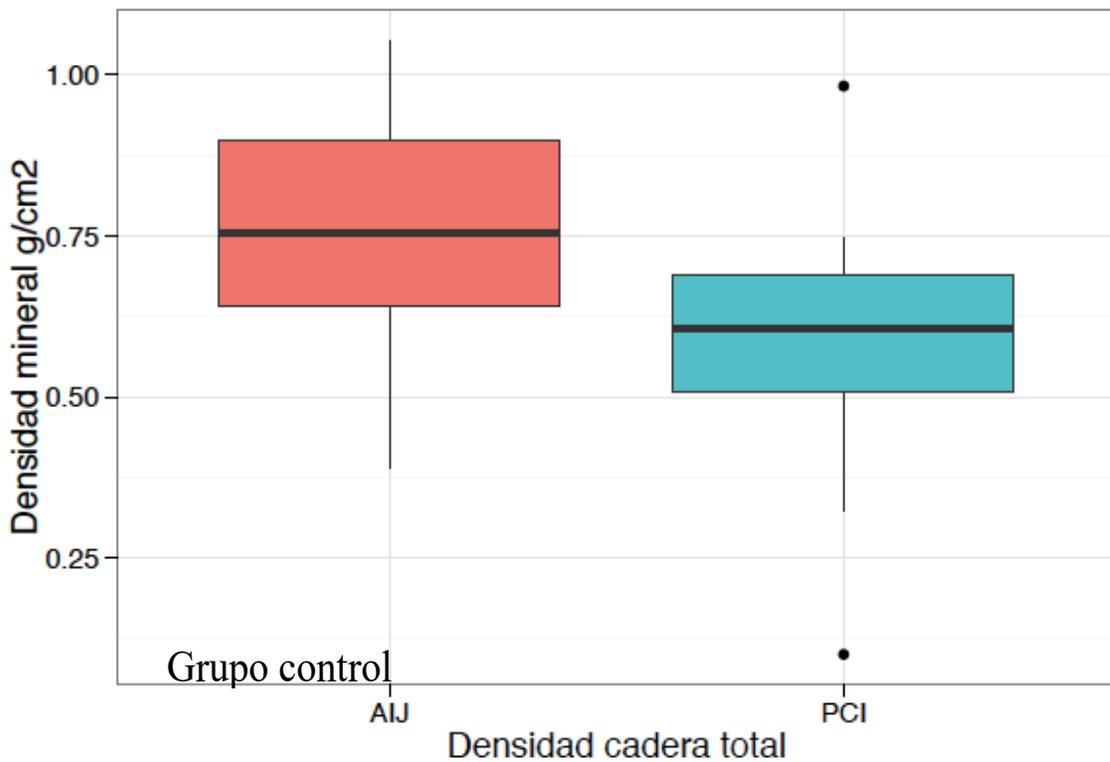
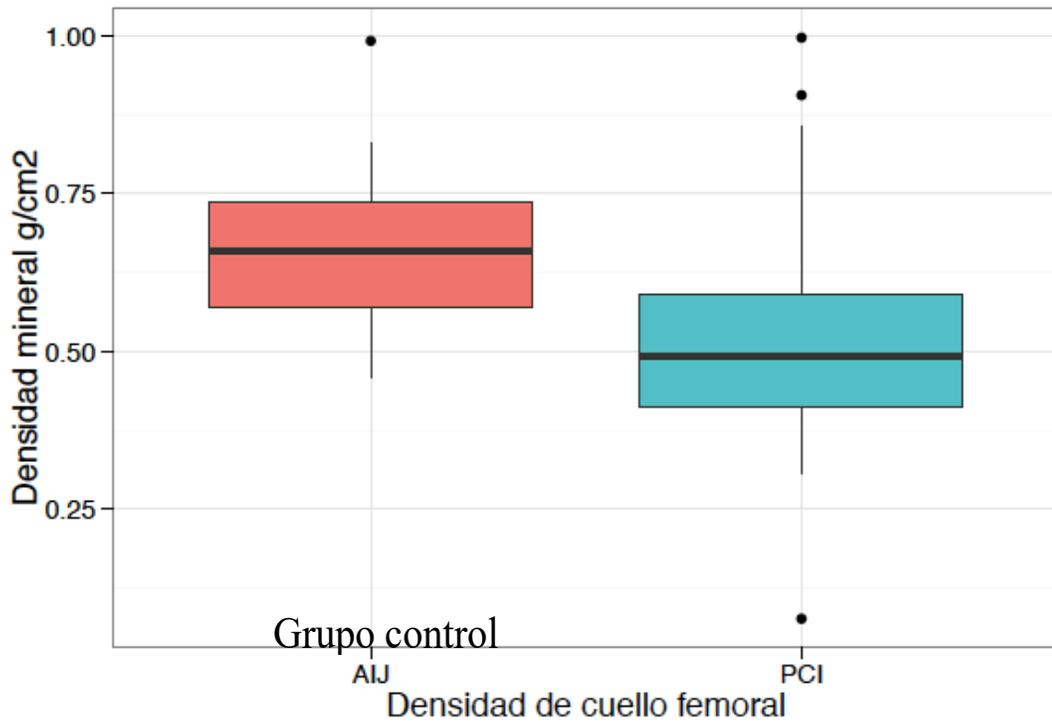
Se reclutaron 21 pacientes en cada grupo. En el grupo control fueron 8 femeninos y 13 masculinos (38% y 62%, respectivamente), mientras en el grupo de estudio 7 femeninos y 21 masculinos (33% y 67%, respectivamente). Al comparar mediante  $\chi^2$  si existían diferencias entre los grupos en cuanto al sexo, se observó que no existen diferencias.

Sexo	Grupo control	Grupo estudio	Grupo control	Grupo estudio	Grupo control	Grupo estudio
Femenino	8	7	19.04	16.66	7.5	7.5
Masculino	13	14	30.95	33.33	13.5	13.5
	$\chi^2 = 0.1037$	$P = 0.7474$				

Las variables continuas no siguieron una distribución normal, por lo que se usó la mediana y rango intercuantíl (RIQ); media de edad en el grupo control 18.6 años y para el grupo en estudio 19.2 años, siendo el pico máximo de densidad mineral ósea a los 20 años, por tanto nos sirve para los propósitos de este estudio. Media en el grupo control para densidad mineral ósea de columna total 0.7g/cm<sup>2</sup> y en el grupo de estudio 0.6g/cm<sup>2</sup>, la cual muestra una *P* limítrofe. Media en el grupo control para la densidad mineral ósea en cuello femoral 0.7g/cm<sup>2</sup>, en el grupo de estudio 0.5g/cm<sup>2</sup>; media para el grupo control para densidad mineral ósea total de cadera 0.7g/cm<sup>2</sup>, en el grupo de estudio 0.6g/cm<sup>2</sup>, mostrando en ambas diferencias estadísticamente significativas (\*).

	Grupo de estudio	Grupo control	Total	Valor de <i>P</i>
Edad	19 (9-35; RIQ 10)	18.6 (8-30; RIQ 8)	19 (8-35; RIQ 10)	<i>P</i> = 0.6497
Talla	1.4 (1-1.6; RIQ 0.2)	1.5 (1.1-1.7; RIQ 0.2)	1.4 (1-1.7; RIQ 0.2)	<i>P</i> = 0.0099
Peso	36 (14-33.5; RIQ 17.6)	48 (25.6-77; RIQ 22)	42 (14-77; RIQ 24.5)	<i>P</i> = 0.0089
IMC	26 (14.5-46; RIQ 10)	32 (19-50; RIQ 9)	29 (14.5-50; RIQ 13)	<i>P</i> = 0.0083
Columna total g/cm <sup>2</sup>	0.6 (0.3-0.9; RIQ 0.2)	0.7 (0.4-0.7; RIQ 0.3)	0.7 (0.3-0.7; RIQ 0.3)	<i>P</i> = 0.0626
Cuello femoral g/cm <sup>2</sup>	0.5 (0.1-1; RIQ 0.2)	0.7 (0.5-1; RIQ 0.2)	0.6 (0.1-1; RIQ 0.2)	<i>P</i> = 0.0137*
Cadera total g/cm <sup>2</sup>	0.6 (0.1-1; RIQ 0.2)	0.7 (0.4-1.1; RIQ 0.3)	0.7 (0.1-1.1; RIQ 0.2)	<i>P</i> = 0.0062*

Las variables continuas fueron no paramétricas mediante U de Mann Whitney. Se realizaron las gráficas para mostrar las diferencias de ambos grupos en la densidad mineral ósea de los parámetros se la densidad mineral ósea que fueron significativos.



## **DISCUSIÓN:**

Los resultados obtenidos con una edad promedio de 19 años representa el grupo de pacientes con parálisis cerebral que más se acerca al pico máximo por edad (20 años), otros estudios en la literatura para este grupo de pacientes promedia 10 años, tal es el caso de Tatay DA y colaboradores. La sospecha principal para el mecanismo fisiopatogenico se basa principalmente en la falta de remodelado óseo, dependiente de factores como la actividad física para este grupo de pacientes conlleva a una menor densidad mineral ósea. De factores que pudieran documentarse similares a los que tienen nuestros pacientes son los estudios llevados a cabo por Mojock y colaboradores, donde se comparó un grupo de ciclistas profesionales y ciclistas de pasatiempo, son los profesionales quienes muestran menor densidad mineral ósea; similar a los estudios de Gómez BA y colaboradores, donde nadadores profesionales tienen densidad mineral ósea menor que nadadores que realizan otros deportes o profesionales de otros deportes, tomando como factor la menor gravedad con la cual realizan sus actividades.

Por lo anteriormente documentado el estudio, aporta evidencia que este grupo de pacientes quienes tienen actividad limitada en forma importante, alcanzan un menor pico de densidad mineral ósea, pudiendo incluso llegar a este pico máximo ya con niveles considerados como osteopenia u osteoporosis; dando pie a considerar el uso preventivo para osteoporosis en etapas tempranas y al estímulo de rehabilitación física en ellos. Al momento, no se considera un factor para desarrollo osteoporosis dentro de los lineamientos establecidos por la OMS.

## **CONCLUSIONES:**

Con los datos obtenidos a pesar de tener un grupo limitado de pacientes, se hace evidente el impacto de la menor actividad física en pacientes con parálisis cerebral, sobre la densidad mineral ósea particularmente a nivel de cuello femoral y cadera total. Siendo en forma estadísticamente significativa por el valor de  $P$  obtenido.

En cuanto a la densidad mineral ósea obtenido en columna lumbar, no llega a ser estadísticamente significativa, probablemente por el número de pacientes.

Confirmando de esta manera la hipótesis previamente planteada, y dando pie a buscar un estudios con mayor número de pacientes.

## **ORGANIZACION.**

### ***RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.***

#### **RECURSOS HUMANOS:**

- ✓ Personal de densitometría
- ✓ Personal de la Unidad Regional de Reumatología A. C.

#### **RECURSOS MATERIALES:**

- ✓ Densitómetro

### ***CAPACITACION DE PERSONAL.***

#### **CAPACITACION DE PERSONAL:**

Ninguno

#### **ADIESTRAMIENTO DE PERSONAL:**

Ninguno

### ***FINANCIAMIENTO:***

Se realizó el trámite correspondiente mediante Seguro Popular para la realización de la DXA, o en su defecto se realizó completamente gratuito por parte de la Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, A. C.

### ***CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES***

Ver ANEXO IV

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Glaser DL and Kaplan KS. Osteoporosis. Definition and clinical presentation. *Spine* 1997; 22: 12S-6S
2. Genant HK, Cooper C, Poor G et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization task force for osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 10: 259-64
3. Schneider R. Imaging of osteoporosis. *Rheum Dis Clin N Am* 2013; 39: 609-31
4. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP et al. Official positions of the international society for clinical densitometry and executive summary of the 2007 ISCD position development conference. *J Clin Densitom* 2008; 11: 75-91
5. Pérez EL, Alonso RA, Roig VD, García VA, Guañabens GN, Peris P et al. 2011 Up Date of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on osteoporosis. *Reumatol Clin* 2011; 7: 357-79
6. Milte R, Crotty M. Musculoskeletal health, frailty and functional decline. *Best Prac Res Clin Rheum* 2014; 28: 395-410
7. Braun J, Pfeilschifter J. Osteoporosis diagnosis and therapy according to the 2010 guidelines. *Z Rheumatol* 2010; 69: 327-39
8. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006; 367: 2010-8
9. Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HE, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 2001; 29: 517-82
10. Center J, Nguyen T, Schneider D, Sambrook P, Eisman J. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353: 878-82
11. Branca F. Physical activity, diet and skeletal health. *Public Health Nutr* 1999; 2: 391-6
12. Lan PL, Shang WH, Chung HY, Wei JL, Pei JH, Jia LW et al. Risk for osteopenia and osteoporosis in institutional individuals with intellectual and/or development disabilities. *Res Dev Dis* 2015; 36: 108-13

13. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Milson PW et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 710-20
14. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Daley M, Wasnich RD et al. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1622-7
15. Omland LM, Tell GS, Ojrod S, Skang A. Risk factors for low bone mineral density among a large group of Norwegian women with fractures. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 223-9
16. Huopio J, Kroger H, Honkanen R, Saarikiski S, Alhava E. Risk factors for perimenopausal fractures: a prospective study. *Osteoporos Int* 2000; 11: 219-27
17. Sinaki M, Brey RH, Hughes CA, Larson DR, Kaufman KR. Significant reduction in risk of falls and back pain in osteoporotic kyphotic women through a spinal proprioceptive extension exercise dynamic (SPEED) program. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 849-55
18. Melton LJ, Atkinson EJ, Khosla S, O'Fallon WM, Riggs BL. Secondary osteoporosis and the risk of vertebral deformities in women. *Bone* 1999; 24: 49-55
19. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 941-55
20. Strobe MA, Nigh P, Carter MI, Lin N, Jiang J, Hinton PS. Physical activity associated bone loading during adolescence and young adulthood is positively associated with adult bone mineral density in men. *Am J Mens Health* 2014; DOI: 10.1177/1557988314549749
21. Fernandes ML, Longo OM, Lirani GA, Villa MMR, Nolasco SR, Lazaretti CM. Physical exercise and osteoporosis: effects of different types of exercise on bone and physical function of postmenopausal women. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014; 4: 514-22
22. Nikander R, Kannus P, Dastidar P, Hannula M, Harrison L, Cervinka T et al. Targeted exercises against hip fragility. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1321-8

23. Ma D, Wu L, He Z. Effects of walking on the preservation of bone mineral density in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2013; 20: 1216-26
24. Velez NF, Zhang A, Stone B, Perera S, Miller M, Greenspan SL. The effect of moderate impact exercise on skeletal integrity in master athletes. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1457-64.
25. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2011; 22:1277-88.
26. Mojock CD, Ormsbee MJ, Kim JS, Arjmandi BH, Louw GA, Contreras RJ, Panton LB. Comparisons of bone mineral density between recreational and trained male road cyclists. *Clin J Sport Med* 2015; 0: 1-5
27. Akesson K. New approaches to pharmacological treatment of osteoporosis. *Bull World Health Organ.* 2003; 81: 657-64.
28. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999; 319: 1054-9
29. Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta analysis. *JAMA* 200; 284: 1417-24
30. Michael EM. Developmental vulnerability and resilience in extremely preterm infants. *JAMA* 2004; 292: 2399-2401
31. Takayanagi H. The unexpected link between osteoclasts and the immune system. *Adv Exp Med Biol* 2010; 658: 61-8
32. Morris C. Definition and classification of cerebral palsy: a historical perspective. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 3-7
33. Bax MCO, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2005; 27: 571-6
34. Robaina GR, Riesgo RS, Robaina MS. Definición y clasificación de la parálisis cerebral: ¿un problema resuelto?. *Rev Neurol* 2007; 45: 110-7
35. Colver A, Fairhurst C, Pharoah P. Cerebral palsy. *Lancet* 2014; 383: 1240-9
36. Rethlefsen SA, Ryan DD, Kay RM. Classification systems in cerebral palsy. *Orthop Clin North Am* 2010; 41: 457-67

37. Palisano R, Roesnbaum P, Malker S, Russell D, Wood E, Galuppi B.  
Development and reliability of a system to classify gross motor function in  
children whit cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 1997; 39: 214-23

## **ANEXO I. Absorciometría de rayos X por energía dual**

La absorciometría de rayos X por energía dual, es una técnica que sirve tanto para diagnóstico como para seguimiento de la osteoporosis. Puede realizarse la medición a nivel de columna vertebral, fémur, radio distal e incluso esqueleto óseo completo. Se informa en gramos / cm<sup>2</sup>. Es el método ideal para esta evaluación por su gran reproducibilidad.

La preparación del paciente para la DXA no requiere restricción para alimentos, no debe tomar complementos de calcio 24 horas antes del estudio.

En caso de haber recibido contraste previamente o estudio de medicina nuclear, debe esperar al menos 14 días para realizarse la DXA.

La realización del estudio se realiza en 30 minutos, es indolora.

El paciente debe portar ropa sin metales o en su defecto con bata hospitalaria.

La posición sobre la mesa de estudio en decúbito supino, el técnico acomodará las piernas con un soporte de esponja para permitir lo mejor posible que la pelvis y región de columna vertebral queden alineados correctamente.

Es importante permanecer lo más inmóvil posible durante el examen para asegurar una imagen clara y útil.

El tubo de rayos X pasará sobre su cuerpo tomando medidas.

En el reporte de la DXA se informa la densidad mineral ósea en gr/cm<sup>2</sup>, y se adjunta el reporte en puntaje T que determina las desviaciones estándar que se desvía la densidad mineral ósea del paciente en estudio de la del promedio de sujetos sanos jóvenes del mismo sexo. Así como el puntaje Z se refiere a las desviaciones estándar que el paciente se encuentra comparado con el promedio de sujetos sanos de la misma edad y sexo.

## **ANEXO II. Diagnóstico de la parálisis cerebral**

El diagnóstico de parálisis cerebral se basa en los hallazgos clínicos encontrados por el médico y no existe un estudio de laboratorio o neuroimagen que se use como estándar de oro, sin embargo ante la sospecha se recomienda realizar estudio de imagen por resonancia magnética para el estudio de anomalías anatómicas. Algunas malformaciones encontradas son malformaciones cerebrales, esquizencefalia, hidrocefalia, agenesia del cuerpo calloso, holoprosencefalia, anomalías cerebelares entre otras. Otros hallazgos por imagen son leucomalacia periventricular y alteraciones hipoxio-isquémicas.

Se ha definido como un grupo de enfermedades permanentes del desarrollo en postura y movimiento, causan limitación del movimiento, se atribuye a alteraciones no progresivas que ocurren durante el desarrollo fetal o infancia; esta definición incluye un grupo heterogéneo de manifestaciones clínicas.

En la práctica clínica, el diagnóstico de parálisis cerebral es basado en observaciones o reportes de alteración motora como: sentarse, levantarse de estar sentado, caminar, la evaluación de la postura, reflejos tendinosos profundos y tono muscular.

Particularmente se diagnostica en infantes nacidos prematuramente, con anomalías neurológicas, puede no asociarse con alteración motora y resolverse durante el primer o segundo años de vida, particularmente en casos de distonia transitoria. Por tanto, cabe destacar que existe variación intraobservador.

Se clasifica según la naturaleza de la alteración del movimiento en espástica, atáxica, distonia y atetosis, y según la distribución anatómica o topográfica de la anomalía motora.

En los casos de parálisis cerebral espástica se incluyen diplejía (espasticidad bilateral con mayor involucro de piernas que brazos), hemiplejía (espasticidad unilateral) o cuadriplejía (espasticidad bilateral con mayor o igual involucro de brazos que piernas).

## **ANEXOIII. Sistema de Clasificación Funcional Motora Gruesa (GMFCS)**

- Nivel I. Camina sin limitación.
- Nivel II. Camina con limitación.
- Nivel III. Camina con ayuda de dispositivos (independientemente de fijación del cuerpo)
- Nivel IV. Movilidad autónoma con considerable limitación, puede usar silla de ruedas.
- Nivel V. Transportado en silla de ruedas.

## ANEXO IV. Cronograma de actividades

Actividades	Febrero – Marzo 2015	Marzo – Abril 2015	Abril – Septiembre 2015
Elaboración del protocolo de investigación	★★★★★		
Aprobación del Comité de Ética	★★★★★		
Obtención de la muestra		★★★★★	
Análisis de los resultados		★★★★★	
Discusión y conclusiones			★★★★★
Entrega de tesis			★★★★★

## **ANEXO V. Consentimiento informado**

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Comité de Investigación y Ética.

Título: **“Comparación de la densidad mineral ósea en pacientes con parálisis cerebral y población sana. Estudio caso-control”**

San Luis Potosí, S.L.P. Fecha: \_\_\_\_\_

Su hijo (a) está siendo invitado a participar en este estudio de investigación, debido a que como su médico le ha explicado el riesgo para alteraciones en el hueso es mayor en su hijo (a) por la enfermedad que presenta.

### **Justificación y objetivo del estudio:**

El estudio al que usted está siendo invitado (a), pretende evaluar los cambios que existen en el hueso de pacientes con parálisis cerebral.

### **Ventajas:**

Las potenciales ventajas de este estudio son conocer la predisposición que existe en pacientes con parálisis cerebral y limitación del movimiento para desarrollar osteopenia o fragilidad del hueso.

### **Potenciales riesgos y molestias**

Este estudio no agregará ningún procedimiento invasivo. Solo requerimos la cooperación por parte del paciente durante la realización del estudio, necesitará seguir las instrucciones que le indicará el técnico (a).

### **Participación o retiro**

En cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puede revocar el consentimiento que ahora presta.

Privacidad y confidencialidad: Se dará la debida confidencialidad con un código numérico en estos documentos, sin la publicación, identificación o divulgación de sus datos personales.

Por medio de la presente entiendo y acepto que mi hijo (a):

---

participe en el proyecto de investigación previamente mencionado.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a los investigadores:

Dr. Guillermo Félix Rodríguez.

Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, Carranza 2395, Colonia Universitaria, C.P. 78290, Tel 444 8 34 27 81.

---

Nombre y firma de la madre

---

Nombre y firma del padre o tutor

---

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

TESTIGO 1

TESTIGO 2

---

Nombre, Dirección, Relación y Firma

---

Nombre, Dirección, Relación y Firma