

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO EN TERAPIA OCUPACIONAL

**Proyecto de investigación con células madre derivadas del tejido adiposo en pacientes
con afectación de ictus isquémico**



Autor: Torres Andrade, Aurora

Nº expediente: 1012

Tutor. Hernández Más, Jorge

Departamento de patología y cirugía

Curso académico: 2017-2018

Convocatoria de: Mayo



Abstract

El ictus es un problema de índole social ampliamente extendido en nuestro país. El presente proyecto de investigación tiene como objetivo conocer si la infiltración de células madre mesenquimales procedentes del tejido adiposo (MATSC's), optimiza el curso de la rehabilitación en terapia ocupacional en pacientes con afectación de ictus isquémico. Para ello se propone un estudio experimental de 3 años y medio de duración, bajo el modelo de ensayo clínico controlado aleatorizado (ECCA) con una muestra de 130 sujetos en proporción 1:1. El grupo control únicamente recibirá tratamiento de terapia ocupacional y el grupo intervención recibirá la administración de MATSC's mediante una biopsia cerebral. La principal variable a estudio es la mejora en la realización de las actividades de la vida diaria, por lo que se analizan unas determinadas variables secundarias con el ánimo de conocer cuál o cuáles tienen una mayor influencia en ella. Por otro lado, se compararán los datos con diferentes variables sociodemográficas con el objetivo de conocer una posible relación entre los mismos. El ensayo incluye un año de intervención mediante terapia ocupacional, llevándose a cabo seguimientos a los 3, 6 y 12 meses desde el inicio de la misma. Finalmente, se llevará a cabo un análisis de los resultados mediante pruebas estandarizadas.

Abstract

Stroke is a social problem widely spread in our country. The objective of this research project is to know if the infiltration of mesenchymal stem cells from adipose tissue (MATSC's) optimizes the course of rehabilitation in occupational therapy in patients with ischemic stroke. To this end, an experimental study of 3 and a half years duration is proposed, under a randomized controlled clinical trial (RCCT) model with a sample of 130 subjects in a 1:1 ratio. The control group will only receive occupational therapy treatment and the intervention group will receive the administration of MATSC's through a brain biopsy. The main variable under study is the improvement in the management at activities of daily living, so we analyze certain secondary variables in order to know which have a greater influence on it. On the other hand, the data will be compared with different sociodemographic variables in order to know a possible relationship between them. The trial includes one year of

intervention through occupational therapy, followed up at 3, 6 and 12 months from the beginning of the same. Finally, an analysis of the results will be carried out through standardized tests.



ÍNDICE

1. Introducción.....	Pág. 6
1.1. Enfermedad cerebrovascular.....	Pág. 6
1.2. Justificación.....	Pág. 7
2. Hipótesis de trabajo.....	Pág. 9
3. Objetivos.....	Pág. 9
3.1. Objetivo general.....	Pág. 9
3.2. Objetivos específicos.....	Pág. 9
4. Metodología.....	Pág. 10
4.1. Población de referencia y de estudio.....	Pág. 10
4.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	Pág. 10
4.3. Tamaño muestral y procedimiento de muestreo.....	Pág. 12
4.4. Localización de realización del estudio.....	Pág. 13
4.5. Diseño del estudio.....	Pág. 13
4.6. Variables a estudio.....	Pág. 13
4.7. Recogida de datos y fuentes de información.....	Pág. 14
5. Plan de trabajo.....	Pág. 19
5.1. Distribución de tareas.....	Pág. 19
6. Presupuesto del proyecto.....	Pág. 21
7. Resultados.....	Pág. 24
8. Discusión.....	Pág. 24
9. Conclusión.....	Pág. 24
10. Referencias bibliográficas.....	Pág. 25
11. Anexos.....	Pág. 27
11.1 Tablas de variables.....	Pág. 27
11.2 Tabla 2:.....	Pág. 29
11.2 Tabla 3:.....	Pág. 30
11.2 Tabla 4:.....	Pág. 31

1. Introducción

1.1. Enfermedad cerebrovascular

La isquemia cerebral se debe a la interrupción súbita del flujo sanguíneo en territorio cerebral, generándose la aparición de una zona infartada en el mismo. Esta pérdida de irrigación sanguínea puede deberse a la creación de un trombo en las arterias que irrigan el cerebro o al estancamiento de un émbolo en las mismas procedente de otra región anatómica¹.

El 85% de los de ictus ocurridos son de tipo isquémico, siendo las formas más comunes las denominadas aterotrombosis (estrechamiento gradual) u oclusión súbita (embolismo), mientras que el ictus hemorrágico está ocasionado por la rotura de una arteria y puede darse en el parénquima (hemorragia intracerebral), o en la superficie cerebral (hemorragia subaracnoidea)².

La isquemia se desencadena a nivel celular debido a una serie de fenómenos conocidos en su globalidad como cascada isquémica: exitotoxicidad, estrés oxidativo, inflamación, señalización intracelular y muerte neuronal.

La isquemia cerebral se manifiesta en el territorio afectado a través del concepto conocido como lesión de ictus. En él se localiza un núcleo central gravemente isquémico, cuyo resultado final será la necrosis celular, y una zona perifocal a este núcleo llamado zona de penumbra, que presenta una isquemia menos comprometida donde sus células se encuentran estructuralmente intactas pero funcionalmente inactivas. En dicha zona de penumbra se diferencian dos áreas: la isquémica, que presenta una recuperación espontánea, y el área que evoluciona hacia cambios irreversibles a menos que se aborde un tratamiento adecuado, como terapia celular. Los factores que predisponen la derivación de penumbra en infarto son: la aportación colateral, la duración de la isquemia y el estado funcional y metabólico previos de la célula. Finalmente, cabe mencionar que la muerte neuronal se debe a la anoxia, responsable de cambios en la homeostasis celular.

El cerebro posee diversos mecanismos que responden ante una posible isquemia con el objetivo de mantener una presión de perfusión normal en zonas isquémicas gracias a la irrigación desde territorios perfundidos.

El principal mecanismo es la circulación colateral, en el que intervienen dos sectores, el polígono de Willis y las anastomosis leptomeníngicas de Heubner, los cuales conectan las seis arterias principales del cerebro (arterias cerebrales anteriores, medias y posteriores).

El polígono de Willis crea conexiones de baja resistencia en los orígenes de las principales arterias, mientras que las anastomosis leptomeníngicas de Heubner interconectan ramas de las arterias corticales más distales.

Ante la oclusión de una arteria extracraneal (normalmente carótida o vertebral), el polígono de Willis efectúa una redistribución del aporte sanguíneo². Por otro lado, la red pial –leptomeníngica- de las anastomosis de Heubner, crea conexiones en las ramas más distales al polígono de Willis de las principales arterias, como por ejemplo: la anastomosis en la red leptomeníngica con ramas de la arteria cerebral media en la cara lateral del hemisferio y con el territorio del rodete del cuerpo calloso de la arteria cerebral posterior³.

Cuando el sistema de aporte colateral sanguíneo es insuficiente para mantener una presión de perfusión adecuada en el espacio de la arteria ocluida, tiene lugar la dilatación de los vasos de resistencia².

1.2 Justificación

El ictus es una enfermedad cerebrovascular ampliamente extendida en España. La OMS sitúa una incidencia mundial de alrededor de 200, incrementándose paulatinamente en cada década una vez alcanzados los 55 años y situándose en más de la mitad de los casos en personas mayores de 75 años. En España la incidencia del ictus se estima en 150-200 casos por cada 100.00 habitantes al año, detectándose 12.000 nuevos casos por años. El ictus isquémico es la primera causa de muerte en las mujeres y la segunda en hombres en España⁴. Dos tercios de la población afectada presentan déficits moderados frente a la incapacidad permanente que manifiesta el restante tercio², y 150.000 personas requieren ayuda para realizar sus actividades básicas¹. Este proyecto nace como respuesta a las

personas que presentan secuelas tras padecer un ictus, cuya independencia en la realización de las actividades de la vida diaria (AVD's) ha quedado comprometida.

La terapia con células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo (ATMSCs) es una aplicación actualmente en auge en el campo de la medicina regenerativa. Centrándonos en el ámbito neurológico, esta terapia pretende reducir la lesión en el área dañada del cerebro secundaria a diferentes patologías neurológicas, como es el caso del ictus isquémico.

Sin embargo, aunque en la actualidad no existen estudios publicados sobre su eficacia en este colectivo de pacientes, esta terapia sí se ha puesto en práctica mediante un ensayo piloto, como puede corroborarse en el ensayo piloto llevado a cabo por Díez E *et al*⁵. En él se aleatorizaron 20 pacientes que recibieron tratamiento mediante administración intravenosa de ATMSCs o placebo en proporción 1:1 dentro de las dos semanas del inicio de los síntomas del ictus. La conclusión del estudio fue que, al tratarse de un estudio en fase II, los resultados obtenidos ayudarían a definir el mejor criterio para un futuro estudio en fase III.

Por otro lado, cabe mencionar la revisión de la aplicación de ATMSC EN modelos animales, que avalan la seguridad y eficacia de su la misma, así como la mejora en aspectos funcionales y de recuperación en modelos animales. Prueba de ello es el ensayo de Gutiérrez M *et al*⁶, en el que administraron ATMSCs a ratas con una oclusión permanente de la arteria cerebral media (ACM). Sus resultados mostraron una mejora significativa en la función 24 horas después de la administración intravenosa de células madre así como 14 días después de la misma. Además, la muerte celular bajó, paralela al aumento significativo de proliferación celular. El estudio concluye afirmando que la aplicación intravenosa de ATMSCs en territorio de infarto en la ACM, está asociado con una buena recuperación funcional.

En la misma línea se destaca el ensayo llevado a cabo nuevamente por Gutiérrez M *et al*⁷, en el que concluyen que gracias a su abundancia y accesibilidad, las ATMSCs pueden considerarse estrategia prometedora para el uso con pacientes afectados por un ictus isquémico.

Paralelamente, la terapia ocupacional es ampliamente utilizada en la rehabilitación de pacientes tras un ictus isquémico. Su aplicación aporta un beneficio en la recuperación de las actividades de la vida diaria, como se detalla en la revisión bibliográfica llevada a cabo por HK Kristensen *et al*⁸, en la que se evalúan 39 artículos publicados entre 2000 y 2007. Los resultados muestran una evidencia considerable en el uso de las ocupaciones diarias en terapia ocupacional.

Sin embargo, serían necesarias investigaciones concluyentes más recientes para demostrar su eficacia en usuarios afectados por un ictus isquémico. Este proyecto busca apoyar la efectividad de la misma a partir de los resultados obtenidos.

2. Hipótesis de trabajo

Demostrar **si** la aplicación de un tratamiento basado en la infiltración por vía intravenosa de células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo en conjunto con rehabilitación de terapia ocupacional podría optimizar la mejora en parámetros motores en pacientes con afectación de ictus isquémico que la rehabilitación basada exclusivamente en terapia ocupacional.

3. Objetivos

Objetivo general

Comprobar la posible eficacia de la administración de células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo en el proceso de rehabilitación de pacientes con afectación de ictus isquémico.

Objetivos específicos

- Determinar el aumento de la independencia en las AVD's
- Evaluar la mejoría en la destreza manipulativa
- Medir la reducción de la espasticidad en el miembro hemicuerpo afecto
- Cuantificar el aumento de la movilidad del MI

4. Metodología

4.1 Población de referencia y población de estudio

La población de referencia pertenece a la ciudad de Madrid, derivándose de la misma la población de estudio, en la que se encuentran los candidatos que participan en el mismo.

4.2 Criterios de inclusión y exclusión

Se han establecido los siguientes criterios de modo que la muestra resulte lo más homogénea posible y se eviten sesgos de selección.



Criterios de inclusión

1. Pacientes de ambos sexos.
2. Pacientes con edad comprendida entre 25 y 80 años.
3. Diagnóstico clínico y radiológico de infarto isquémico en territorio de ACM después de 24 horas de inicio.
4. Pacientes con un infarto completo de arteria cerebral media entre 6 meses y 18 meses de evolución después del ictus.
5. Pacientes que hayan recibido rehabilitación de terapia ocupacional desde la fase aguda del infarto isquémico hasta el inicio del estudio.
6. Diagnóstico radiológico de infarto cerebral por resonancia magnética (RM)
7. Permeabilidad de ACM confirmada por angio resonancia magnética (angioTC o arteriografía).

8. Pérdida de fuerza de al menos 2 puntos en ítems motores en NIHSS excepto en los casos de afasia pura.
9. Puntuación en la escala de Rankin entre 3 y 4 puntos
10. Pacientes que otorguen su consentimiento informado para la participación en el ensayo clínico o consentimiento informado obtenido del representante legal del paciente participante en el ensayo clínico o el consentimiento de la persona vinculada a ella por razones familiares o de hecho

Criterios de exclusión

1. Incapacidad o contraindicación para el examen angiográfico.
2. Ictus hemorrágico.
3. Infarto con transformación hemorrágica sintomática.
4. Pacientes cuyo déficit neurológico actual sea secundario a un infarto lacunar.
5. Imposibilidad o contraindicación para la realización de RM;
6. Pacientes con tumores malignos recientes.
7. Pacientes con tumores malignos en los últimos cinco años -excepto carcinomabasocelular.
8. Enfermedades neuro-degenerativas.
9. Insuficiencia cardíaca descompensada.
10. Insuficiencia cardíaca aguda.
11. Coexistencia de enfermedad hematológica severa.
12. Contraindicación para la punción de médula ósea.
13. Pacientes con oclusión carotidea.
14. Pacientes con estenosis crítica carotidea ipsilateral (estenosis carotidea > de un 70%) serán excluidos.
15. Coagulopatías.
16. Insuficiencia hepática.
17. Insuficiencia renal moderada.

18. Enfermedades concomitantes graves.
19. Mujeres embarazadas.
20. Mujeres en periodo de lactancia.
21. Mujeres en edad fértil que no estén usando un método anticonceptivo eficaz. Se considera una mujer en edad fértil a todas las mujeres desde los 18 años y hasta un año después de la última menstruación en el caso de mujeres menopáusicas. Se describe como método anticonceptivo efectivo aquel método anticonceptivo oral (que combine estrógenos con gestágenos) o de otro tipo como, por ejemplo, un anticonceptivo hormonal inyectable, implantable o en parche, DIU o esterilización quirúrgica.
22. Pacientes que estén actualmente participando en un ensayo clínico.
23. Pacientes que hayan finalizado su participación en un ensayo clínico en un periodo inferior a 3 meses.

4.3 Tamaño muestral y procedimiento de muestreo

Para alcanzar los objetivos propuestos, la muestra contará con un total de 130 sujetos (n= 100/ hombres y mujeres) distribuidos en dos grupos:

- Grupo I (n=65): Grupo intervención, que recibirá una única infusión intra-arterial de células madre autólogas mononucleadas de la médula ósea (una dosis compuesta de 4 millones de BMSC por cada kilo de peso) y rehabilitación de terapia ocupacional 5 horas a la semana.
- Grupo II (n=65): Grupo control, que recibirá un placebo y rehabilitación de terapia ocupacional 5 horas a la semana.

El procedimiento de muestreo elegido será: muestreo no probabilístico accidental, dada la necesidad del cumplimiento de los requerimientos del investigador y la voluntad de los sujetos para participar en el mismo.

4.4 Localización de realización del estudio

El estudio se llevará a cabo en el Hospital Clínico San Carlos III, así como en diversos hospitales públicos que aprueben su participación de la ciudad de Madrid, en España.

4.5 Diseño de estudio

Tipo de estudio

Estudio experimental bajo el modelo ECCA y con enmascaramiento a triple ciego. El alistamiento estimado cuenta con un total de 130 sujetos con asignación controlada aleatorizada.

4.6 Variables a estudio

Variable principal: Independencia AVD's

Variables explicativas:

- Agarre manual
- Extensión de Muñeca
- Pinza Bidigital
- Rango articular en el movimiento pasivo de flexores de rodilla
- Flexión de cadera

Paralelamente, se evalúan variables sociodemográficas:

Cuantitativas:

Discretas:

- Seguimiento
 - 3 meses
 - 6 meses
 - 12 meses

Continuas:

- Grupo de edad
 - 18-24 años
 - 25-34 años
 - > 35 años

Cualitativas:

Dicotómicas:

- **Sexo**
 - Hombre
 - Mujer

4.7 Recogida de datos y fuentes de información

En primera instancia, se recabará la información incluida en la anamnesis de los hospitales mencionados con anterioridad, con el objetivo de captar a los pacientes candidatos de participar en la investigación. Por otro lado, los sujetos seleccionados para participar en el estudio deberán firmar un acuerdo de consentimiento informado.

Pruebas de evaluación estandarizadas

Mediante las siguientes pruebas se medirán diferentes variables:

Escala Modificada de Ashworth:

La escala modificada de Ashworth es una medida clínica de espasticidad muscular y de resistencia al movimiento pasivo. Por otro lado, en su versión original, la escala Ashworth es una escala cualitativa de medición ordinal, cuyos valores de puntuación se encuentran en un rango de 0 a 4. Bohannon y Smith pretendieron clarificar el grado 1 de la escala, caracterizado por un ligero aumento del tono muscular, especificando si este tenía lugar al final del arco de movimiento (grado 1 de la MAS) o durante la mitad del arco de movimiento (grado 1+ de la MAS)⁹.

La interpretación de la escala se basa en que una mayor puntuación obtenida indica una mayor espasticidad del segmento evaluado.

Escala de Fugl Meyer:

Esta escala fue diseñada para evaluar la función motora, equilibrio, aspectos sensoriales y funciones de las articulaciones en personas que han padecido un ictus. Los ítems se basaron en estudios de las fases secuenciales de recuperación motora de Brunnstrom, entre otros¹⁰.

Las puntuaciones máximas para evaluar las extremidades superior e inferior, en las que se centra este proyecto, son 66 puntos y 34 puntos respectivamente. La puntuación que se asigna a cada ítem es 0, 1 ó 2, significando la puntuación más alta una mayor función del segmento.

Los ítems que se miden en la extremidad superior son:

- A. Extremidad superior (posición sedente)

- I. Actividad refleja
 - II. Movimiento voluntario dentro de sinergias
 - III. Movimiento voluntario mezclando sinergias
 - IV. Movimiento voluntario con poca o ninguna sinergia
 - V. Actividad refleja
- B. Muñeca
- C. Mano
- Agarre
- D. Coordinación/Velocidad

NineHolepeg test:

Es una herramienta clínica para valorar la destreza de una persona con movilidad deteriorada con diferentes diagnósticos neurológicos: ictus, daño cerebral y párkinson. Consiste en insertar y sacar nueve clavijas en sus respectivos agujeros con una sola mano lo más rápido posible y en realizar una medición del tiempo empleado¹¹.

Prueba de destreza con piezas pequeñas de Crawford:

Evalúa las habilidades motoras finas como la destreza y la habilidad en la manipulación de herramientas y pequeñas piezas, así como la coordinación ojo-mano¹².

Consiste en un tablero con agujeros para alfileres, collares y tornillos. La prueba se compone de dos partes en las que deben usarse las piezas y herramientas proporcionadas y cada una de ellas se puntuará según el tiempo empleado en realizar las tareas¹³.

Índice de Barthel:

Es una medida de calificación que se centra en la valoración de la independencia del paciente para desempeñar las actividades de la vida diaria en su entorno (AVD's), no siendo aplicable fuera del hogar.

Se establece una observación para valorar diferentes categorías: Comer; Lavarse-bañarse; Vestirse; Arreglarse; Deposición; Micción; Ir al retrete; Trasladarse sillón/cama; Deambulaci3n; Subir y bajar escaleras. Cada uno de ellos posee distintos rangos de valoraci3n, entre los cuales se pueden destacar: 0, 5, 10 3 15 puntos seg3n corresponda. Cada ítem est3 clasificado en distintos par3metros que indican el grado de capacidad de realizar las tareas: Dependiente; Independiente en silla de ruedas; Necesita ayuda; Gran ayuda; M3nima ayuda; e Independiente. Las puntuaciones totales oscilan entre 0 y 100 puntos, donde una puntuaci3n alta indicaría una gran dependencia. Para pacientes que usan silla de ruedas el máxímo es de 90 puntos¹⁵.

Escala de Ranking Modificada

Mide la independencia funcional e incorpora los componentes de: funci3n corporal; actividad y participaci3n. Representa "hándicap" sobre discapacidad. Posee 6 grados de valoraci3n, significando el primero ausencia de s3ntomas y el último grado una "éxitus"¹⁶.

Descripci3n de inoculaci3n de células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo

En primer lugar se localiza la lesi3n y se planifican las trayectorias que las células madre del tejido adiposo deben seguir, posteriormente éstas se administran mediante una cánula de biopsia cerebral tanto en tejido sano como la zona infartada cr3nica. Se trata de un procedimiento de alta precisi3n, llevado a cabo gracias a la implantaci3n de las células madre en el cerebro gracias a la t3cnica llamada estereotaxia. Para el tratamiento del paciente sólo se requiere anestesia local y una leve sedaci3n.

Descripción del plan de intervención de terapia ocupacional:

Se contará con 18 terapeutas ocupacionales para llevar a cabo la intervención en los hospitales públicos de Madrid que hayan proporcionado la asignación de sus plazas mediante el Servicio Madrileño de Salud.

Ambos grupos de sujetos recibirán un tratamiento de neurorehabilitación que constará de 215 sesiones comprendidas en un total de 12 meses. Estas serán de una hora de duración en un horario recogido entre las 10.00 AM y las 14.00 PM y las 16.00 PM y las 20.00 PM de Lunes a Viernes. En ella se trabajará: estimulación sensoriomotriz del miembro superior; **AVD's**; movilidad del MI; destreza manual y movilidad del MS.

El modelo en el que se ha basado la intervención es el control motor, centrándose en la técnica Brunnstrom.

El enfoque Brunnstrom es ampliamente utilizado en pacientes con afectación de hemiparesia. Emplea un uso temporal de las sinergias básicas del paciente hemiparésico para generar posteriormente un movimiento voluntario. Se sirve de estímulos propioceptivos y exteroceptivos para lograr el movimiento que resulta incapaz de ser producido voluntariamente por el usuario¹⁷.

Entre las razones de haber seleccionado la técnica Brunnstrom, por un lado cabe mencionar que la recuperación de los segmentos afectados mediante esta técnica son el control proximal y el movimiento distal, se ajusta al patrón de aparición de - proximal a distal- de la hemiplejía derivada de ictus¹⁸. Por otro lado, en la fase dos este enfoque trata de conseguir el movimiento voluntario mediante sinergias básicas, aspecto que se manifiesta tras la fase aguda de los pacientes con ictus, donde se aprecian movimientos sinérgicos¹⁹.

Las intervenciones adquirirán un matiz de mayor dificultad a medida que los pacientes asuman las distintas fases de la técnica planteada.

5. Plan de trabajo

El estudio comienza en Julio de 2018 y tendrá una duración de tres años y medio, finalizando en Diciembre de 2021.

Respecto a la planificación del proyecto, en el primer mes se lleva a cabo la elección del tema, seguidamente de la revisión bibliográfica en los dos siguientes meses y la elaboración del proyecto los tres meses posteriores.

De acuerdo a la organización, el primer mes tendrá lugar la entrega del proyecto al Comité de Ética para la Asistencia Sanitaria de Madrid, al Instituto de Salud Carlos III en el que colaboran 33 grupos de investigación y al Servicio Madrileño de Salud para solicitar la participación de terapeutas ocupacionales de diferentes hospitales públicos de la provincia de Madrid. Durante el mes siguiente se realiza la formalización de los acuerdos con las instituciones públicas mencionadas tras la aprobación del proyecto.

Relativo a la ejecución del proyecto, se realizará un cribado de sujetos durante 16 meses mediante la anamnesis realizada por el Hospital Clínico San Carlos de Madrid de acuerdo a los criterios de inclusión del mismo, distribuyendo aleatoriamente a los sujetos en el grupo control o intervención mediante un programa informático. En el mes correlativo se administrará el tratamiento de inoculación de células madre mesenquimales del tejido adiposo coincidiendo con la evaluación inicial y el inicio de la intervención de terapia ocupacional. Se realizarán seguimientos a los 3, 6 y 12 meses desde el inicio de la rehabilitación. En último lugar se realizará un análisis de datos durante los cinco (5) meses posteriores y un informe final el último mes. El estudio habrá finalizado el último día de Diciembre de 2021.

5.1 Distribución de tareas

La distribución de tareas que componen el ensayo será distribuida entre los siguientes profesionales:

- **Investigador principal:** encargado de coordinar y asignar las tareas necesarias al resto del equipo, así como de firmar los acuerdos requeridos para el estudio y de llevar a cabo la discusión y conclusión final del estudio a partir de los resultados obtenidos.
- **Coinvestigadores:** compuesto por 2 personas que llevarán a cabo la promoción del proyecto a distintos órganos (hospitales, Instituto IBiS, Servicio Andaluz de Salud y el Comité de Bioética de Andalucía).
- **Investigadores especializados del centro IBiS:** 1 doctor especializado y su equipo de 2 estudiantes de doctorado encargados de realizar la inoculación de BMAMnC o placebo a los sujetos.
- **Becarios Terapeutas Ocupacionales:** 5 personas que se ocuparán de la recogida de datos de la anamnesis para el cribado de los sujetos y su posterior Aleatorización.
- **Terapeutas Ocupacionales:** se dispondrá de 20 terapeutas ocupacionales para realizar su intervención, así como para llevar a cabo las pertinentes evaluaciones.
- **Especialistas en estadística:** 2 personas serán responsables de analizar e interpretar los resultados obtenidos en los diferentes seguimientos mediante los instrumentos de medición pautados, así como de establecer un resultado final.

6. Presupuesto del proyecto

1. Personal investigador	Tiempo (Meses)	Sueldo/mes	Costo (€)
Investigador principal	42	3.000,00	126.000,00
Coinvestigador	16	2.000,00	32.000,00
Coinvestigador	16	2.000,00	32.000,00
Investigador Instituto Hospital Clínico San Carlos	0,07	4.000,00	280,00
Investigador doctorando	0,07	2.000,00	140,00
Investigador doctorando	0,07	2.000,00	140,00
Total costes personal investigador			190.000,00
2. Recursos humanos (otros)	Tiempo (Meses)	Sueldo/mes	Costo (€)
Becario TO	0.13	800,00	104,00
Becario TO	0.13	800,00	104,00
Becario TO	0.13	800,00	104,00
Becario TO	0.13	800,00	104,00
Becario TO	0.13	800,00	104,00
Especialista en bioestadística	5	3.000,00	15.000,00
Total costos recursos humanos (otros)			15.520,00

3. Personal informático	Tiempo	Sueldo/mes	Costo (€)
Programador	1.50	2.000	3.000,00
<i>Total costes personal informático</i>			<i>3,000,00</i>

4. Células madre	Millones	Precio/sujeto	Costo (€)
Células madre	360.000.000	2.240,00	160.714,00
<i>Total costos células madre</i>			<i>160.714,00</i>

5. Material informático	Unidades	Precio	Costo (€)
	Unidad		
Ordenador Assus	5	1.200	6.000,00
Impresora Láser 5	5	200	1.000,00
<i>Total costes material informático</i>			<i>7,000,00</i>

6. Software informático	Unidades	Precio	Costo (€)
	Unidad		
Programa informático	2	2.000	4.000,00
<i>Total costes software informático</i>			<i>4,000,00</i>

6. Material de oficina	Unidades	Precio	Costo (€)
	Unidad		
Paquetes de folios	20	2,50	50,00
Tonner impresora láser	4	20,00	80,00
Bolígrafos	25	0,25	6,25
<i>Total costes software informático</i>			<i>136,25</i>

7. Viajes	Unidades	Precio	Costo (€)
	Unidad		
Transporte	60	45	2.700,00
<i>Total costes software Viajes</i>			<i>2.700,00</i>

8. Dietas	Unidades	Precio	Costo (€)
	Unidad		
Manutención	180	30	5.400,00
<i>Total costes Dietas</i>			<i>5.400,00</i>

Total presupuesto proyecto de investigación *388.334,00*

7. Resultados

Mediante el análisis de los resultados de este proyecto, se demostrará si la infiltración con ADSC'S en pacientes diagnosticados de un ictus isquémico supone una eficacia adicional en el proceso de rehabilitación con terapia ocupacional.

8. Discusión

Se llevará a cabo una correlación de los datos entre las variables explicativas planteadas y la variable principal, con el objetivo de determinar qué parámetros se traducen en una mayor independencia en las AVD's en los sujetos afectados por ictus isquémico.

Paralelamente, los resultados obtenidos mediante las escalas de evaluación serán sometidos a un cruce de datos con las variables sociodemográficas, buscando evidenciar qué aspectos favorecen una mayor mejoría en los parámetros evaluados.

Por otro lado, es importante recalcar que pueden existir diferentes variables como la motivación o el optimismo, de las que se derive una mejoría funcional en ciertos sujetos paralelamente a la intervención recibida, generándose sesgos en los resultados.

9. Conclusión

Mediante la interpretación de los resultados obtenidos, se concluirá si tras la aplicación de TO y la infiltración de BMAMnC se cumplen los objetivos propuestos o si, por el contrario, no existen diferencias entre la aplicación en paralelo de ambas terapias o la intervención en exclusiva de TO, apoyándose o refutándose, finalmente, la hipótesis planteada. Si se obtienen unos resultados favorables, este estudio podría ser propuesto para llevarse a cabo a nivel nacional.

10. Referencias bibliográficas

1. García B, Rubio F, Crespo MR. Concepto de trombofilia. En: López MJ, gerente editorial. Técnicas de análisis hematológicos. 1ªed. Madrid: Ediciones Paraninfo, SA; 2015. p. 380-381.
2. Montaner J. Fisiopatología básica: de la oclusión arterial a la muerte neuronal. Soto A, coordinadora. Fisiopatología de la isquemia cerebral. 1ªed. Barcelona: ICG Marge, SL; 2007. p. 13-32.
3. Latarjet M, Ruiz A. Vascularización del encéfalo. Anatomía humana. Volumen 1. 4ªed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 220-237.
4. Ruiz M^aM, Ruiz S. Enfermedades cerebrovasculares. Epidemiología, complicaciones potenciales y recuperación funcional tras ictus. En: Jiménez FR, Martínez JD, directores. Estructuras administrativas y derechos de los pacientes. 1ªed. Madrid: ACCI ediciones; 2018. p. 221-226.
5. Díez-Tejedor E, Gutiérrez-Fernández M, Martínez-Sánchez P, Rodríguez-Frutos B, Ruiz-Ares G, Lara ML. Reparative therapy for acute ischemic stroke with allogeneic mesenchymal stem cells from adipose tissue: a safety assessment: a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled, single-center, pilot clinical trial. J Stroke Cerebrovasc Dis.

6. Gutiérrez-Fernández M, Rodríguez-Frutos B, Ramos-Cejudo J, Teresa Vallejo-Cremades M, Fuentes B. Effects of intravenous administration of allogenic bone marrow- and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells on functional recovery and brain repair markers in experimental ischemic stroke. *Stem Cell Res Ther.*
7. Gutiérrez-Fernández M, Otero-Ortega L, Ramos-Cejudo J, Rodríguez-Frutos B, Fuentes B, Díez-Tejedor E. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a strategy to improve recovery after stroke. *Expert Opin Biol Ther.*
8. Kristensen HK, Persson D, Nygren C, Boll M, Matzen P. Evaluation of evidence within occupational therapy in stroke rehabilitation. *Scand J Occup Ther.*
9. Duarte E, Marco E. Evaluación y tratamiento de la espasticidad en el paciente con secuelas de ictus. En: García FJ, coordinador. *Evaluación clínica y tratamiento de la espasticidad.* 1ªed. Buenos aires: Editorial Médica Panamericana; 2009. p. 149-158.
10. Mathiowet V, Bass-Haugen J. Assessing abilities and capacities: motor behavior. En: Vining M, editora. *Occupational Therapy for Physical Dysfunction.* 6ªed. Nueva York: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 186-211
11. Emery C, Samur E, Lambercy O, Bleuler H, Gassert R. Haptic/VR Assessment Tool for Fine Motor Control. *Haptics: Generating and Perceiving Tangible Sensations. Part II.* 1ªed. Alemania: Springer; 2010. p. 186-193
12. Kohlmeyer K. Evaluación de las habilidades de desempeño y los factores del paciente. *Terapia ocupacional.* 10ªed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008. p. 150-165.

11. Anexos.

11.1 Tablas de variables

Tabla 1. Variable principal y variables explicativas.

Variable Principal	Variables explicativas
Independencia AVD's	Agarre Manual
	Extensión de Muñeca
	Pinza Bidigital
	Rango articular en el movimiento pasivo de flexores de rodilla
	Flexión de cadera

Tabla 2. Variables sociodemográficas.

Variables sociodemográficas		
Cuantitativas		Cualitativas
Discretas	Continuas	Dicotómicas
Seguimiento	Grupo de edad	Sexo
3 meses	18-24 años	Hombre
6 meses	25-34 años	Mujer
12 meses	>35 años	

Tabla 3. Cronograma de plan de intervención de terapia ocupacional.

	Julio 2020 – Junio 2021				
	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes
Estimulación sensoriomotriz MS					
AVD's					
Movilidad del MI					
Destreza manual					
Movilidad del MS					

Tabla 4. Cronograma de actividades y tiempo elaboración del Proyecto de investigación.

ETAPAS	Año 2018			Año 2019			Año 2020			Año 2021			
	Jul.	Agto. Sept.	Oct. Dic.	En.	Feb.	Mzo.	Jun.	Jul.	Oct.	En.	Jun.	Jul. Nov.	Dic.
PLANIFICACIÓN													
Elección del tema	X												
Revisión bibliográfica		X											
Elaboración del proyecto			X										
ORGANIZACIÓN													
Entrega del proyecto al Comité Ético				X									
Carta al Director del centro de investigación y Portal de Salud de la comunidad de Madrid				X									
Aceptación de los permisos y formalización de acuerdos instituciones públicas					X								
EJECUCIÓN													
Cribado y aleatorización de sujetos						X	X						
Inoculación MATSC's/ Placebo								X					

Evaluación inicial									X					
Inicio intervención TO									X					
1er Seguimiento									X					
2ºdo seguimiento										X				
3er seguimiento											X			
ANÁLISIS DE DATOS														
Análisis e interpretación de los resultados														X
INFORME FINAL														X

Tabla 3. Correlación de datos en aspectos funcionales con la independencia en las AVD's.
Alicante, 2018

VARIABLES explicativas	Grupo intervención	Grupo control	Variable principal	Grupo intervención	Grupo control
Agarre Manual			Independencia AVD's		
Extensión de Muñeca					
Pinza Bidigital					
Rango articular en el movimiento pasivo de flexores de rodilla					
Flexión de cadera					

Tabla 4. Correlación de datos en Variables sociodemográficas y escala Fugl Meyer. Alicante, 2018

Variables sociodemográficas	Grupo intervención	Grupo control
Grupo de edad 18-24 años		
Grupo de edad 25-34 años		
Grupo de edad >35 años		

