

Tesis Doctoral

**Temperatura de la piel en la zona supraclavicular
como un marcador indirecto de actividad del tejido
adiposo pardo en adultos jóvenes**



PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA Y SALUD
PÚBLICA

DEPARTAMENTO EN RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

Yolanda E. García Rivero

2020

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Yolanda García Rivero
ISBN: 978-84-1306-451-2
URI: <http://hdl.handle.net/10481/59855>

*SOLO SE FELICITAN POR HABER LLEGADO AQUELLOS QUE
SE SABEN INCAPACES DE IR MAS LEJOS*

Amin Maaluf

(1949 -)

INDICE

Proyectos y Financiación	8
Abreviaturas	10
Tablas	12
Figuras	14
Resumen	18
1. Introducción	22
2. Hipótesis y Objetivos	32
3. Material y Métodos	36
3.1. Instrucciones a participantes	38
<i>3.1.1. Información previa para la cuantificación del umbral de tiritar y del Tejido Adiposo Pardo.</i>	38
3.2. Temperatura de la piel	41
<i>3.2.1. Metodología del uso de los termómetros cutáneos.</i>	42
<i>3.2.2. Planilla de localización de los termómetros cutáneos.</i>	46
<i>3.2.3. Metodología de análisis de los termómetros cutáneos: Temperatus®.</i>	47
3.3. Protocolos de pruebas	58
<i>3.3.1. Determinación del umbral de tiritar.</i>	59
<i>3.3.2. Frío personalizado para activar el TAP.</i>	69
<i>3.3.3. Medición del TAP para los radiólogos.</i>	79
<i>3.3.4. Análisis informático del TAP.</i>	80
3.4. Cuantificación de la composición corporal	104
<i>3.4.1. Protocolo para la Densitometría Ósea</i>	104
3.5. Análisis estadístico	106
4. Resultados	110
5. Discusión	120
6. Conclusiones y Futuras Perspectivas	126
7. Referencias	130
8. Curriculum Vitae	136
9. Agradecimientos	150

Proyectos y Financiación

La presente Tesis Doctoral esta enmarcada dentro del proyecto nacional **ACTIBATE** (<http://profith.ugr.es/actibate>). Dicho estudio ha sido financiado por:

- Ministerio Español de Economía y Competitividad (PTA 12264), Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III (PI13/01393).
- Retos de la Sociedad (DEP2016-79512-R), Fondos Estructurales de la Unión Europea (FEDER).
- Ministerio Español de Educación (FPU 13/04365, 14/04172, 15/04059, 16/05159, 16/028028 and 17/01523).
- Fundación Iberoamericana de Nutrición (FINUT).
- Redes temáticas de investigación cooperativa RETIC (Red SAMID RD16/0022).
- AstraZeneca HealthCare Foundation.
- Vegenat S.A.
- Universidad de Granada, Plan Propio de Investigación 2016, acciones de excelencia: Unidad de Excelencia de Ejercicio y Salud (UCEES).

Abreviaturas

- 18F-FDG: 18F-Fluorodeoxyglucosa
- CPU: ordenador
- DE: desviación estándar
- DEXA: densitometría ósea
- FP: frío personalizado
- HU: unidades Hounsfield
- IMC: índice de masa corporal
- IMG: índice de masa grasa
- IMM: índice de masa muscular
- PC: periodo cálido
- PET: tomografía por emisión de positrones
- RDI: región de interés
- SPSS: paquete estadístico para las ciencias sociales
- TAB: tejido adiposo blanco
- TAC: tomografía axial computarizada
- TAP: tejido adiposo pardo
- VECmedio: valor estandarizado de captación media
- VECpico: valor estandarizado de captación pico

Tablas

- **Tabla 1:** Resumen de los protocolos desarrollados.
- **Tabla 2:** Ejemplo de asignación de iButtons.
- **Tabla 3:** Velocidades del tapiz para ayudar a entrar en calor a los participantes después del umbral de tiritar.
- **Tabla 4:** Nombre de las regiones de interés.
- **Tabla 5:** Características descriptivas de los participantes.
- **Tabla 6:** Asociaciones entre la temperatura de la piel de la zona supraclavicular en el periodo cálido con el tejido adiposo pardo.
- **Tabla 7:** Asociaciones entre la temperatura de la piel de la zona supraclavicular en el periodo cálido con musculo esquelético.
- **Tabla 8:** Asociaciones entre la temperatura de la piel de la zona supraclavicular en el periodo de frío personalizado por diferentes categorías de peso corporal.

Figuras

- **Figura 1:** Ejemplo de dos participantes del proyecto ACTIBATE
- **Figura 2:** Sensor de Temperatura iButton
- **Figura 3:** Evidencia previa que muestra que la temperatura supraclavicular correlaciona positivamente con la cantidad y actividad de TAP
- **Figura 4:** Página principal Temperatus
- **Figura 5:** Creación de alias en Temperatus
- **Figura 6:** Selección de botones
- **Figura 7:** Configuración de los botones
- **Figura 8:** Último paso en la configuración de los botones
- **Figura 9:** Mapa de las posiciones anatómicas de los botones
- **Figura 10:** Excel que ayuda a cuantificar los periodos de iButtons
- **Figura 11:** Planilla de observaciones para el análisis
- **Figura 12:** Pasos a seguir para detección de errores en el análisis de iButtons
- **Figura 13:** Configuración del Excel del programa Temperatus
- **Figura 14:** Donde clicar para configurar el Temperatus
- **Figura 15:** Primer paso para el análisis de los iButtons
- **Figura 16:** Como introducir los datos en el Temperatus
- **Figura 17:** Atajo para seleccionar todos los archivos a la vez
- **Figura 18:** Como eliminar duplicados
- **Figura 19:** Asignación de las posiciones anatómicas del inglés al español
- **Figura 20:** Utilización del Excel para introducir varios cortes temporales
- **Figura 21:** Asignación de los cortes temporales en el Temperatus
- **Figura 22:** Detección de problemas durante el análisis de iButtons
- **Figura 23:** Como descargar los archivos del Temperatus
- **Figura 24:** Ejemplo de la posición anatómica que los técnicos de medicina nuclear usaron para cuantificar el tejido adiposo pardo
- **Figura 25:** Imagen que muestra como ejecutar el programa para la cuantificación del tejido adiposo pardo
- **Figura 26:** Como abrir una imagen PET/TAC (1)

- **Figura 27:** Como abrir una imagen PET/TAC (2)
- **Figura 28:** Como abrir una imagen PET/TAC (3)
- **Figura 29:** Visualización de una imagen PET/TAC
- **Figura 30:** Items a seleccionar para una correcta cuantificación del tejido adiposo pardo
- **Figura 31:** Como seleccionar los diferentes cortes para crear un volumen
- **Figura 32:** Rango para la cuantificación de la grasa parda cervical.
- **Figura 33:** Visualización de los depósitos de tejido adiposo pardocervicales
- **Figura 34:** Visualización de los depósitos de tejido adiposo pardotorácicos
- **Figura 35:** Como guardar un RDI extra.
- **Figura 36:** Como cuantificar la captación de 18F-FDG en otros tejidos diferentes al tejido adiposo pardo
- **Figura 37:** Cuantificación del depósito dorsocervical
- **Figura 38:** Cuantificación del depósito subcutáneo en el área tricípital.
- **Figura 39:** Determinación de la cantidad de 18FDG en el cerebelo
- **Figura 40:** RDI en la aorta descendente
- **Figura 41:** Cuantificación de 18F-FDG en el esternocleidomastoideo
- **Figura 42:** Cuantificación de 18F-FDG en el trapecio
- **Figura 43:** Cuantificación de 18F-FDG en el deltoides
- **Figura 44:** Cuantificación de 18F-FDG en el pectoral
- **Figura 45:** Cuantificación de 18F-FDG en el tríeps
- **Figura 46:** Cuantificación de 18F-FDG en el elevador de la escapula
- **Figura 47:** Cuantificación de 18F-FDG en el escaleno
- **Figura 48:** Cuantificación de 18F-FDG en el largo del cuello
- **Figura 49:** Cuantificación de 18F-FDG en el supraespinoso
- **Figura 50:** Cuantificación de 18F-FDG en el subescapular
- **Figura 51:** Cuantificación de 18F-FDG en varios músculos vertebrales
- **Figura 52:** Cuantificación de 18F-FDG en varios músculos cervicales
- **Figura 53:** Temperatura de la piel durante el periodo cálido y al final de las 2 horas de exposición a frío individualizado

- **Figura 54:** Asociaciones entre la temperatura de la piel de la zona supraclavicular en el periodo cálido y periodo frío con la captación de ^{18}F -FDG del tejido adiposo pardo.
- **Figura 55:** Asociaciones entre la temperatura de la piel de la zona supraclavicular en el periodo cálido y periodo frío con la captación de ^{18}F -FDG de los músculos esqueléticos.

RESUMEN

El uso de la ^{18}F -Fluorodeoxiglucosa (^{18}F -FDG) en combinación con la tomografía por emisión de positrones/ tomografía computerizada (PET/TAC) es el método más utilizado para la cuantificación del volumen y actividad del TAP en humanos. Sin embargo, esta técnica presenta varias limitaciones, tales como la alta radiación a la que se exponen los participantes, el alto coste económico para ejecutarla, y la complejidad para la cuantificación del TAP, por lo que hace falta determinar marcadores indirectos para la cuantificación de este tejido de forma segura. Los objetivos de la presente Tesis Doctoral fueron: i) crear y validar un protocolo para la monitorización de la temperatura de la piel y la determinación del TAP en humanos, y ii) determinar si la temperatura de la piel de la zona supraclavicular se puede usar como marcador indirecto de la captación de ^{18}F -FDG por el TAP en adultos jóvenes. Métodos y resultados: Para ello, se han desarrollado y validado protocolos para la determinación y cuantificación del TAP así como de la temperatura de la piel relacionada con el TAP en humano. Además, se ha monitorizado la temperatura supraclavicular de la piel mediante iButtons durante una exposición al frío gradual hasta la tiritona en 88 adultos ($n=57$ mujeres, edad media: 21.9 ± 2.1 años, índice de masa corporal: 24.5 ± 4.3 kg/m^2). Se cuantificó el volumen y actividad [valor estandarizado de captación ($\text{VEC}_{\text{medio}}$ y VEC_{pico})] de TAP con el programa informático Image J. La temperatura de la piel en la zona supraclavicular se asoció positivamente con los parámetros de actividad del TAP ($\text{VEC}_{\text{medio}}$ y VEC_{pico} : $\beta=3,000$; $R^2=0,072$; $P=0,022$ y $\beta=2,448$; $R^2=0,060$; $P=0,021$), pero no con los parámetros de volumen. Conclusiones: Los resultados de la presente Tesis Doctoral mejoran nuestro conocimiento sobre posibles técnicas alternativas para la cuantificación del TAP de forma no invasiva. El Servicio Nuclear del Hospital Virgen de las Nieves es el primer centro en España capaz de cuantificar la temperatura de la piel y el TAP de forma válida. Además, la presente tesis doctoral pone de manifiesto que la temperatura

supraclavicular de la piel antes y después de una exposición a frío parece ser un marcador válido para detectar la actividad del TAP en hombres y mujeres, aunque hacen falta más estudios que confirmen estos resultados.

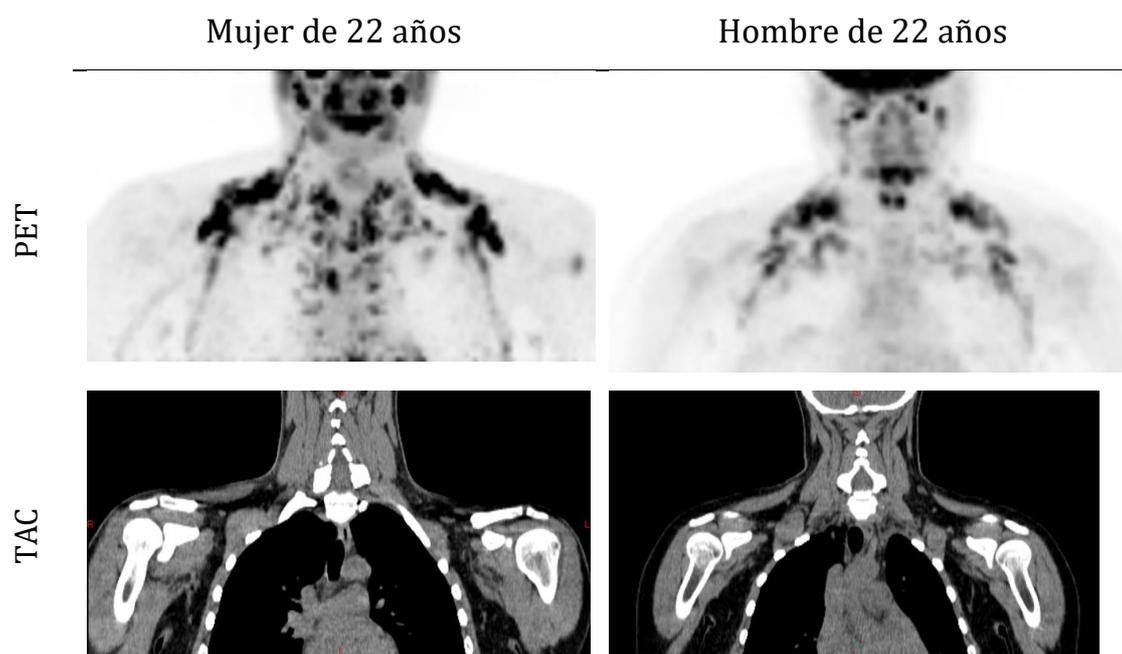
1. INTRODUCCIÓN

El problema

La obesidad y la diabetes tipo 2 son problemas de salud pública, y aunque se ha avanzado mucho en el conocimiento de estas patologías, es evidente que el estado del conocimiento no es suficiente para paliar esta epidemia, además existe una necesidad imperante de investigar nuevas terapias para combatirla.

El TAP como herramienta para combatir la obesidad y sus patologías asociadas

El tejido adiposo pardo (TAP) tiene la capacidad de oxidar glucosa y lípidos, y disipar energía en forma de calor (1). Por lo tanto, su capacidad para metabolizar energía hace que sea un tejido diana para potenciales terapias que luchen contra la obesidad, la diabetes tipo 2 y patologías asociadas. El TAP está compuesto por células termogénicas reguladas principalmente por el sistema nervioso simpático (SNS) y cuya misión principal es mantener la temperatura corporal cuando los mamíferos se exponen a temperaturas por debajo de la termo-neutralidad (1).



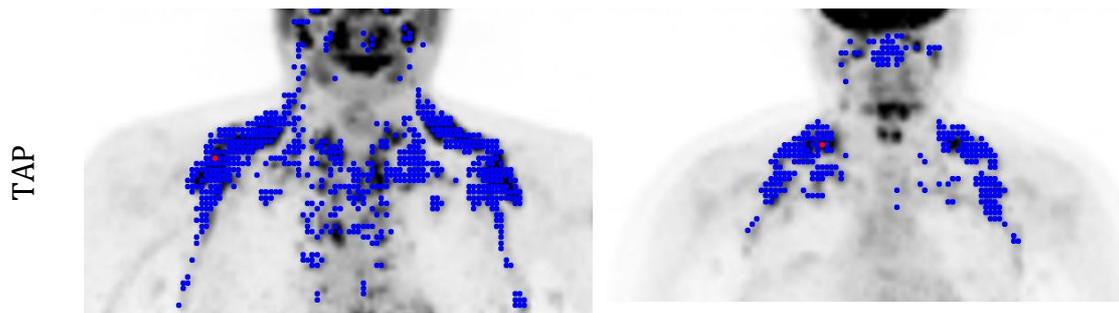


Figura 1: Ejemplo de dos participantes del proyecto ACTIBATE. PET: tomografía por emisión de positrones; TAC: tomografía computada; TAP: tejido adiposo pardo

Tradicionalmente se creía que el TAP en humanos estaba presente única y exclusivamente en recién nacidos, que era responsable de la termogénesis relacionada con el proceso de no-tiritar, y que no tenía un papel importante desde el punto de vista metabólico en adultos. Sin embargo, la presencia de la actividad del TAP en adultos, así como sus implicaciones metabólicas para la fisiología humana fue reconocida en 2007 (2). Actualmente, no hay duda de que este tejido singular existe en adultos y que es activo desde el punto de vista termogénico. Por otro lado, recientemente se han encontrado células similares a los adipocitos del TAP en el tejido adiposo blanco tanto en roedores como en humanos. Estas células, conocidas como marrones-en-blancas (del inglés, brown-in-white, BRITE) tienen una morfología multilocular y expresan la proteína desacoplante UCP-1, fundamental para el proceso de transformación de energía, liberándose en forma de calor (3).

La actividad del TAP parece disminuir con la edad (4), es inversamente proporcional al índice de masa corporal y la grasa visceral, y parece ser menor en hombres que en mujeres. Un estudio reciente mostró que la actividad del TAP en personas con obesidad mórbida se incrementó en 4 de 10 pacientes tras una pérdida de peso inducida por cirugía bariátrica, lo que indica que la actividad del tejido se puede incrementar (5).

Una de las implicaciones clínicas y de salud pública más relevantes de activar el TAP se relaciona con su capacidad para incrementar la temperatura corporal en situaciones de frío y con ello el gasto energético asociado a este aumento (6), lo que podría llevar a un aumento del gasto energético total, suficiente para modificar el balance energético. La confirmación de esta hipótesis supondría que aquellas personas con mayor actividad y cantidad de TAP serían más eficaces en la termorregulación ante un ambiente frío, consumiendo para ello una mayor cantidad de recursos energéticos. Por lo tanto, es necesario investigar estrategias terapéuticas capaces de activar e incrementar la cantidad de TAP.

Una de estas estrategias podría ser el ejercicio. El sistema nervioso simpático que, a través de las señales adrenérgicas, es el regulador clásico del TAP, así como una serie de activadores del TAP que no necesitan la acción del SNS, entre los que se encuentran los péptidos cardíacos natriuréticos y el BDNF son sensibles al ejercicio. Estudios de modelos animales indican un posible efecto del ejercicio en el reclutamiento celular de BRITE, y en la activación del TAP. Además de los anteriormente citados activadores, se ha descubierto recientemente una nueva proteína, la irisina, que se libera por el músculo activado por la contracción muscular y que parece tener un papel importante en el proceso de ‘marronamiento’ del tejido adiposo blanco (7). Esta estrategia entre otras puede tener un alto impacto en la lucha contra el desarrollo de la obesidad, la diabetes tipo 2 y sus comorbilidades.

En 2009 se publicaron una serie de estudios que mostraron la existencia de tejido adiposo pardo (TAP) en adultos, el cual es metabólicamente activo tras una exposición al frío [1–3]. Actualmente, la 18[F]-Fluorodeoxyglucosa (18F-FDG) en combinación con el escáner de tomografía por emisión de positrones/ tomografía computada (PET/TAC), es la técnica más común para cuantificar el volumen y la actividad del TAP [4,5].

Sin embargo, esta técnica expone a los participantes a una radiación ionizante y por lo tanto la cantidad de escáneres que se pueden realizar están limitados. Además, el trazador usado es un derivado de la glucosa, mientras el TAP consume principalmente ácidos grasos a través de la termogénesis [6]. Por lo tanto son necesarios futuros estudios para encontrar un método de detección de TAP que no sea invasivo y que funcione de forma válida y fiable [5].

Los adipocitos pardos contienen un gran número de mitocondrias ricas en una proteína desacoplante [del inglés uncoupling protein 1 (UCP1)], cuya principal función es generar calor [7]. Puesto que la mayoría de la ^{18}F -FDG inyectada en el cuerpo humano es absorbida por los depósitos de TAP que se encuentran en la fosa supraclavicular [8], se ha postulado que la temperatura cutánea de la piel de la zona supraclavicular puede ser un marcador indirecto de la cantidad y actividad del TAP [9–12]. Tras una exposición al frío, se ha observado que la temperatura cutánea de la zona supraclavicular no desciende, mientras que la temperatura en el resto de sitios si lo hace [10,11,13]. Por lo tanto, sería biológicamente plausible que la temperatura cutánea de la zona supraclavicular midiera de forma indirecta la actividad del TAP.



Figura 2: Sensor de Temperatura iButton usado en la presente Tesis Doctoral para medir y monitorizar la temperatura de la piel.

La temperatura de la piel de la zona supraclavicular es comúnmente medida con unos iButtons, pequeños termómetros que se colocan sobre la piel [14,15], o a través de cámaras térmicas [9,16,17]. Boon y cols. [10] fueron los primeros en mostrar que la temperatura cutánea de la zona

supraclavicular medida con iButtons al final de 2 horas de exposición al frío, positivamente correlacionó con la cantidad ($R^2=0.28$) and actividad ($R^2=0.32$) de TAP en adultos jóvenes delgados sanos. Resultados similares reportaron Lee y cols [18] en varones jóvenes y sanos. Van der Lans y cols. [11] mostraron que el cambio de la temperatura cutánea de la zona supraclavicular (frío - periodo cálido), se asoció positivamente con la actividad del TAP ($R^2=0.23$) en el mismo tipo de población que se ha descrito hasta el momento.

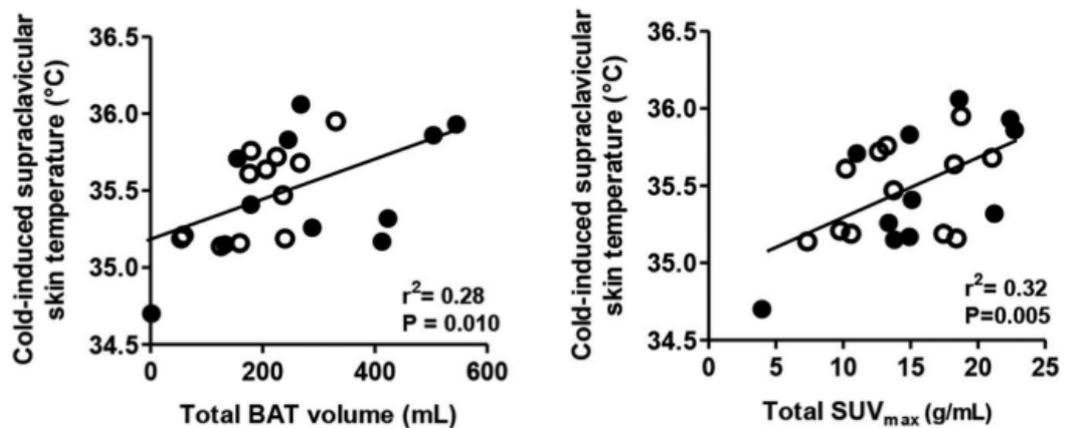


Figura 3: Evidencia previa que muestra que la temperatura supraclavicular correlaciona positivamente con la cantidad y actividad de tejido adiposo pardo (BAT en inglés) en 20 adultos jóvenes. Figura cortesía de Boon y cols. [10].

Todos estos trabajos estudiaron la asociación de la temperatura cutánea de la zona supraclavicular con la actividad del TAP en el mismo tipo de población (hombres delgados), por lo tanto, se desconoce si estos resultados son aplicables a mujeres o individuos con sobrepeso u obesidad. Recientemente, Acosta y cols. [19] mostraron que la densidad de la zona supraclavicular en mujeres no está asociada con la captación de ^{18}F -FDG por el TAP. Gatidis y cols. [20] demostraron que la composición corporal podría estar influenciando el registro la temperatura cutánea de la zona supraclavicular, al menos en periodos termoneutrales. Además, los músculos esqueléticos contribuyen al aumento del gasto de energía tras una exposición

al frío, incrementando el proceso termogénico tanto dependiente como no dependiente de tiritona. Que sepamos, la asociación entre la temperatura supraclavicular de la piel con la captación de ^{18}F -FDG en los músculos esqueléticos del cuello no se ha estudiado.

El Hospital Virgen de las Nieves como centro de referencia en la cuantificación del Tejido Adiposo Pardo en Andalucía y España

El Hospital Universitario Virgen de las Nieves se encuentra en la ciudad de Granada, España. En dicho Hospital se encuentra el área de Medicina Nuclear liderada por el Dr. José Manuel Llamas-Elvira, la cual acumula más de 30 años de experiencia en la realización de pruebas PET/TAC. Este centro fue pionero en nuestro país en la implantación de la Tomografía por Emisión de Positrones (primer equipo instalado en el Sistema Nacional de Salud Español). Dicha técnica se ha considerado el “gold-standard” durante una década para la cuantificación del TAP en humanos. En la actualidad realiza unos 6.000 estudios de PET/TAC al año, principalmente de pacientes oncológicos, aunque también participa en numerosos proyectos de investigación.

Al inicio de esta Tesis Doctoral, se desconocía como proceder a la cuantificación del TAP en adultos jóvenes. Tras una búsqueda exhaustiva en la literatura se observó que actualmente la exposición al frío es el mayor activador del TAP y, por lo tanto, es necesario exponer al ser humano a este estímulo antes de cuantificar la capacidad termogénica de dicho tejido. Durante esa búsqueda bibliográfica, se detectó que actualmente existen dos protocolos de frío: a) protocolo individualizado al umbral de tiritar, b) protocolo a temperatura fija. El principal problema de un protocolo a temperatura fija, es que no se puede individualizar el estímulo de frío. Teniendo en cuenta que los participantes incluidos en la presente Tesis Doctoral eran adultos jóvenes, varones y mujeres y de distintos rangos de

composición corporal este protocolo se descartó prácticamente desde el principio. Por lo tanto, se optó en diseñar un protocolo teniendo en consideración la tolerancia que los individuos tienen al frío. Esto se estableció mediante la determinación del umbral de tiritar. Los estudios previos que usaron este protocolo, esto es, exponían a los participantes a frío progresivo durante 80-90 minutos mediante el uso de mantas térmicas o chalecos térmicos cuya temperatura se podía regular automáticamente. El protocolo en enfriamiento se detenía una vez que los participantes empezaban a tiritar, A continuación, exponían a los participantes durante 2 horas más a una temperatura ligeramente superior a la temperatura que había. Esto hacía que dichos protocolos personalizados tuvieran una duración total de entre 3 y 4 horas, siendo este diseño totalmente incompatible con la disponibilidad del PET/TAC del Hospital Virgen de las Nieves. Por lo tanto, se hacía imprescindible la creación y validación de un protocolo para la determinación de TAP en humanos que permitiera reducir considerablemente el uso de las instalaciones del Hospital sin perder precisión ni validez.

Durante el desarrollo de este proceso, observamos que los estudios usaban la temperatura de la piel como marcadores indirectos de la respuesta termorreguladora de los participantes a la exposición al frío, en otras palabras, como una variable control. El Hospital Virgen de las Nieves desconocía como cuantificar esta variable, por lo tanto, el desarrollo de estos protocolos se convirtió en un paso vital para la cuantificación del TAP en humanos.

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis general:

La principal hipótesis de la presente Tesis Doctoral es que el protocolo que hemos creado para la (i) determinación de la temperatura de la piel en la zona supraclavicular y la (ii) determinación de la actividad y cantidad de tejido adiposo pardo en humanos es válido y que la temperatura de la piel en la zona supraclavicular se puede utilizar como un marcador indirecto del tejido adiposo pardo en adultos jóvenes y sanos.

Objetivo general:

Desarrollo de un protocolo válido para la valoración de la temperatura de la piel en la zona supraclavicular, así como del tejido adiposo pardo en adultos jóvenes, y analizar si la temperatura de la piel en la zona supraclavicular se puede utilizar como marcador indirecto del tejido adiposo pardo en adultos jóvenes y sanos.

Objetivos específicos:

- Desarrollar un protocolo válido para la monitorización y determinación de la temperatura de la piel de la zona supraclavicular.
- Desarrollar un protocolo válido para la determinación de la actividad y cantidad del tejido adiposo pardo medido mediante tomografía por emisión de positrones/ tomografía computarizada y utilizando el radiofármaco ^{18}F -Fluorodeoxiglucosa en adultos jóvenes sanos.
- Analizar la asociación entre la temperatura de la piel de la zona supraclavicular y la actividad y cantidad de tejido adiposo pardo en adultos jóvenes sanos.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS*Participantes*

Un total de 88 adultos jóvenes ($n = 57$ mujeres) con una edad media de 21.9 ± 2.1 años participaron en este estudio (Tabla 1), que se enmarca dentro del proyecto ACTIBATE [21] (ClinicalTrials.gov ID: NCT02365129). Todos los participantes eran sanos, no fumadores, no tomaban ningún tipo de medicación que pudiera alterar su respuesta cardiovascular o termorreguladora frente una exposición al frío y reportaron ser sedentarios (realizar <20 minutos de actividad física <3 días/semana). El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la última versión de la Declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Humana de la Universidad de Granada (nº924) y el Servicio Andaluz de Salud (Centro de Granada, CEI-Granada). Las evaluaciones se llevaron a cabo en 4 oleadas de ~ 17 participantes cada una, desde el 15 de octubre al 6 de diciembre durante 2 años consecutivos (2015-2016), en Granada (España).

Tabla 1: Resumen de los protocolos desarrollados para esta Tesis Doctoral

3.1. Instrucciones a participantes	3.1.1. Información previa para la cuantificación del umbral de tiritar y del TAP.	Pag. 38
3.2. Temperatura de la piel	3.2.1. Metodología del uso de los termómetros cutáneos.	Pag. 42
	3.2.2. Planilla de localización de los termómetros cutáneos.	Pag. 46
	3.2.3. Metodología de análisis de los termómetros cutáneos: Temperatus ®.	Pag. 47
3.3. Protocolos de pruebas	3.3.1. Determinación del umbral de tiritar.	Pag. 59
	3.3.2. Frío personalizado para activar el TAP.	Pag. 69
	3.3.3. Medición del TAP para los radiólogos.	Pag. 79
	3.3.4. Análisis informático del TAP.	Pag. 80
3.4. Cuantificación de la composición corporal	3.4.1. Protocolo para la Densitometría Ósea.	Pag. 104

TAP: tejido adiposo pardo.

3.1. Instrucciones a participantes

La documentación expuesta en esta sección se les enviaba a todos y cada uno de los participantes entre 72 y 96 horas antes de comenzar las pruebas. En estos documentos se les citaba a los participantes de forma individual para realizar la determinación del umbral y de tiritar y la exposición de frío

personalizada para la cuantificación del TAP en el Hospital virgen de las Nieves.

3.1.1. Información previa para la cuantificación del umbral de tiritar y del TAP.

Estimado/a XXX

Una vez más, agradecemos tu participación en el estudio ActiBate.

En este documento vas a encontrar información detallada acerca de las condiciones previas a cada una de las pruebas que vas realizar en los seis días de evaluación.

ES MUY IMPORTANTE QUE LEAS CON DETENIMIENTO LAS INSTRUCCIONES ANTES DE VENIR A CADA PRUEBA, DE ELLO DEPENDE EL ÉXITO DE LAS MISMAS.

Ante cualquier duda, contacta con nosotros en el siguiente email o teléfono de contacto (incluso si fuese fin de semana):

E-mail: estudioactibate@gmail.com; Telf: 691 153 747

A continuación se especifican las fechas y horarios de cada una de las pruebas que vas a realizar y que hemos consensuado contigo por teléfono:

Día	Dónde	Qué	Fecha	Hora	Tiempo estimado
2	iMUDS	<i>iMUDS-2</i> . DXA	XX/XX/2015	08:00	20 min
5	iMUDS	<i>iMUDS-5</i> . Cálculo del umbral de tiritar	XX/XX/2015	XX:XX	3 hrs 30'
6	Hospital	Hospital . PET/TAC con exposición previa al frío	XX/XX/2015	XX:XX	3 hrs 30'

INSTRUCCIONES PREVIAS – Umbral de Tiritar (iMUDS – 5)

La hora de llegada indicada es a la que tienes que estar en iMUDS. Es importante la **puntualidad**.

Condiciones para realizar la prueba:

- Llevar ropa deportiva: Pantalón corto, top deportivo (si eres chica), chanclas y la camiseta del proyecto ACTIBATE (si aún no la tienes te la entregaremos ese día).
- 6 horas de ayuno antes de la prueba. Por favor, no comas nada, ni siquiera chicles, caramelos, etc. y no bebas otra cosa que no sea agua las 6 horas previas al comienzo de la prueba.
- Bebe agua en abundancia durante las 6 horas previas a la prueba, es importante estar bien hidratado. Bebe al menos 1 litro de agua.
- No retengas la orina.
- No realices actividad física (moderada o vigorosa) 24 horas previas a la prueba.
- Traer apuntado nº de la Seguridad Social, NUSA, o número privado y compañía en su caso. Se utilizará para los trámites necesarios cara a las evaluaciones en el hospital.
- Traer un libro, música o algún otro entrenamiento que se pueda disfrutar sin movimiento para amenizar el tiempo de prueba.

NO TE OLVIDES DE:

1. Ropa deportiva, chanclas y camiseta del proyecto.
2. 6 horas de ayuno previo a la prueba.

INSTRUCCIONES PREVIAS – PET/TAC (Hospital – 1)

La hora de llegada indicada es a la que tienes que estar en el Hospital Virgen de las Nieves (C/ Dr. Azpitarte, s/n 18014 Granada; Servicio de Medicina Nuclear). Te estaremos esperando en la entrada del hospital, o recibirás

indicaciones puntuales para acceder a la sala donde se realizará la prueba. Es importante la **puntualidad**.

Condiciones para realizar la prueba:

- Llevar ropa deportiva. Pantalón corto y la camiseta del proyecto ACTIBATE, top deportivo (si eres chica) y chancas. Es importante que sea la misma ropa que el día del iMUDS 5.
- Evita traer piercings o anillos de difícil acceso que estén en tu cuerpo o que no se puedan quitar con facilidad.
- Deberás acudir en ayuno de al menos 7 horas. Es importante que el ayuno no sea mucho más largo que esto, por lo que si tu cita es a media mañana o al final de la misma te rogamos te levantes pronto para desayunar. Por favor, no comas nada, ni siquiera chicles, caramelos, etc. y no bebas otra cosa que no sea agua las 7 previas al comienzo de la prueba.
- Bebe agua en abundancia durante las 4 horas previas a la prueba, es importante estar bien hidratado. Bebe al menos 2 litros de agua.
- No retengas la orina.
- No realices actividad física (moderada o vigorosa) 24 horas previas a la prueba.
- Evita conducir en las 24 horas previas a la prueba.
- Evita el cepillado intenso de dientes durante las horas previas a la prueba.
- Evita comer chicle durante las horas previas a la prueba.
- No vengas acompañado de mujeres embarazadas ni menores de 16 años. Tras la exploración procura mantener una distancia mínima de 2 metros con mujeres embarazadas y menores de 16 años durante las 24 horas siguientes.

NO TE OLVIDES DE:

1. Ropa deportiva, chancas y camiseta del proyecto.
2. Bebe mucha agua.
3. No hacer nada de ejercicio antes de la prueba.
4. Traer un libro o algún entretenimiento si lo deseas.

5. Traer apuntado o localizable tu n° de la Seguridad Social, NUSA, o número privado y compañía en su caso.

3.2. Temperatura de la piel

La temperatura de la piel es un marcador objetivo del sistema termorregulador del ser humano en respuesta a diferentes estímulos. Para la realización de la presente tesis doctoral, se usaron los termómetros “iButtons”. Estos termómetros se colocan normalmente en diferentes posiciones del cuerpo para monitorizar la respuesta termorreguladora del cuerpo humano, en el caso de esta tesis doctoral en respuesta al frío. El equipo de investigadores del proyecto ACTIBATE desarrolló el programa *Temperatus*®, el cual es de carácter abierto y se diseñó con la finalidad de facilitar la monitorización de la temperatura de la piel. Este programa ha sido registrado en el servicio propiedad intelectual bajo el código **1904110623465**.

La temperatura cutánea de la zona supraclavicular se midió con un iButton (DS-1922 L, resolución Thermochron; 0.0625°C; Maxim, Dallas, USA) colocado en la fosa supraclavicular derecha [10,11]. Además, le pusimos a cada participante 16 iButtons adicionales en diferentes partes del cuerpo [13], pegados con cinta adhesiva (Fixomull, Beiersdorf AG, Hamburgo, Alemania). La temperatura cutánea se registró en intervalos de tiempo de 1 minuto, y estimamos la temperatura cutánea distal [22] y media [23]. Calculamos la temperatura cutánea supraclavicular media de los últimos 5 minutos en el periodo cálido (Temperatura cutánea supraclavicular PC), la temperatura cutánea supraclavicular media de los últimos 5 minutos después de 2 horas de exposición a un protocolo de frío personalizado (Temperatura cutánea supraclavicular PF), y la diferencia entre la temperatura cutánea supraclavicular PF y la temperatura cutánea supraclavicular PC. También se calculó la media de cada 5 minutos para la temperatura cutánea distal y

media. Todos los datos registrados por los iButtons se procesaron y analizaron con el software Temperatus® (<http://profith.ugr.es/temperatus?lang=en>).

A continuación, se exponen de forma detallada los diferentes protocolos utilizados para la cuantificación, monitorización y análisis de la temperatura de la piel en la cohorte de participantes de la presente tesis doctoral.

3.2.1. Metodología del uso de los termómetros cutáneos.

La primera vez se crea un usuario y se registra los iButtons

Si es la primera vez que tú utilizas el programa Temperatus, necesitas seleccionar el apartado “Nuevo usuario”, escribe tu nombre y luego le das a continuar.

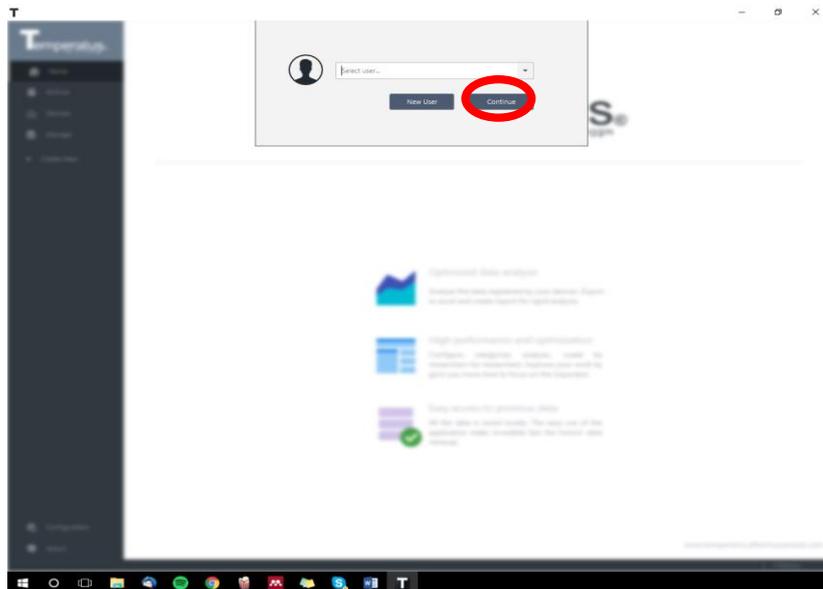


Figura 4: Página principal Temperatus

Si es la primera vez que conecta un iButtons o un adaptador aparecerá la siguiente ventana. Debe insertar:

- a. Un apodo: este apodo será el nombre por defecto de este iButton.
- b. Posición por defecto: Deberás seleccionar uno de la pestaña.

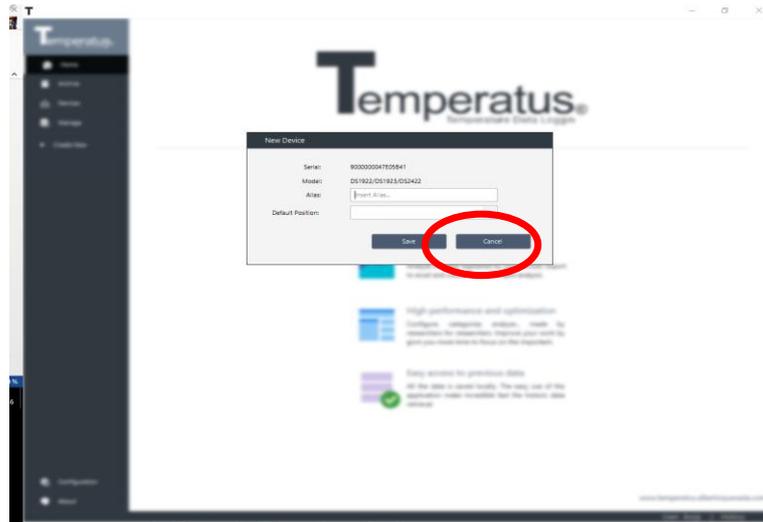


Figura 5: Creación de alias en Temperatus

PROGRAMAR BOTONES

1. Pincha en el apartado “Dispositivos”
2. Selecciona el Ibutton y luego selecciona “configurar”. Deberías ver el apodo que le pusiste anteriormente. Es posible hacer este proceso con dos Ibuttons conectado a la vez al adaptador.

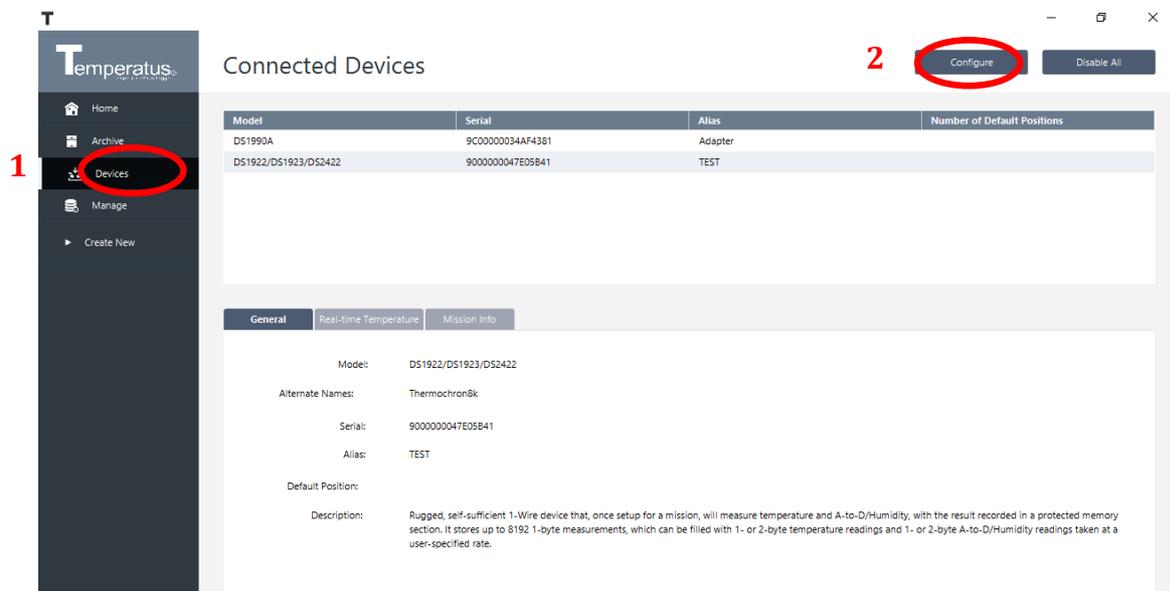


Figura 6: Selección de botones

3. Dentro de las opciones de configuración de Ibutton debes hacer lo siguiente.

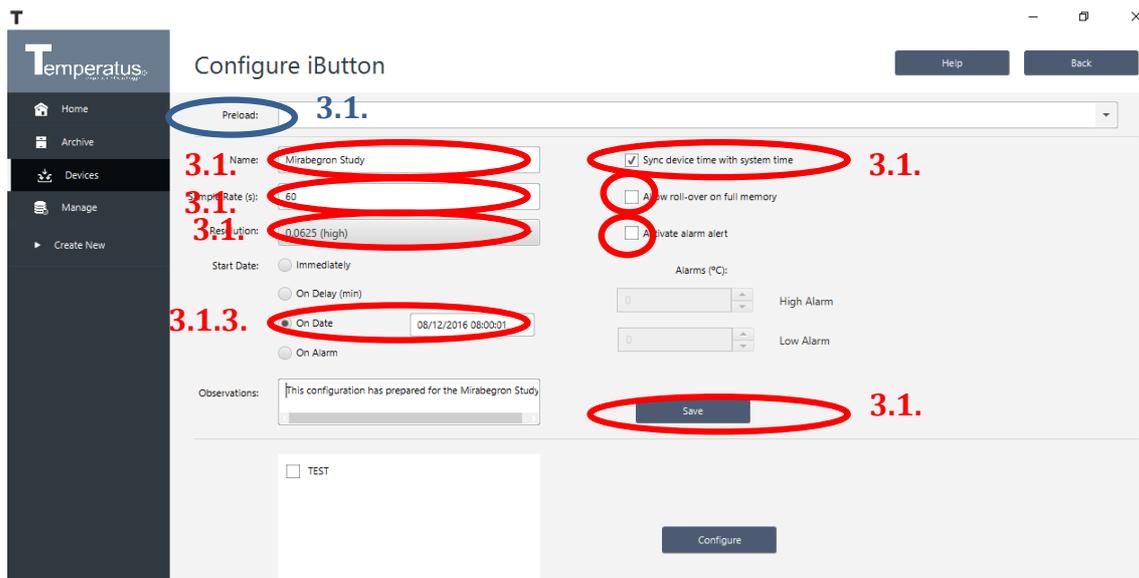


Figura 7: Configuración de los botones

3.1 Tienes la posibilidad de crear una configuración por defecto. Puede usarse las veces que quiera.

3.1.1. NAME: selecciona un nombre por defecto. Por ejemplo: “Prueba de esfuerzo”.

3.1.2. SAMPLE RATE (s): es el tiempo que cada vez registrará el iButton.

- Para pruebas IMUDS 2, 4, 5, 6, 7 y Hospital se utilizará una frecuencia de muestreo de 60 segundos.
- Para las pruebas de medición de temperatura se utilizará una frecuencia de muestreo de 600 segundos (cada 10 minutos) (solo botones day living)

3.1.3. RESOLUCIÓN: marcar siempre 0.0625 (alta)

3.1.3.1. START DATE: puedes elegir entre:

3.1.3.1.1. Inmediatamente: el iButton comenzará a registrar en el momento que se configure.

3.1.3.1.2. ON DELAY (min): puedes elegir dentro de cuántos minutos quieres que empiece a registrar la temperatura.

- 3.1.3.1.3. ON DATE: Se puede configurar el día y la hora. El iButton puede empezar a registrar en un día y en una hora que hayas elegido. Por ejemplo 08/12/2016 08:00:01 corresponde a mes/día/año hora:minutos:segundos.
- 3.1.4. Selecciona sobre “ sync device time with system time”.
- 3.1.5. De seleccionar el click del apartado ““Allow roll-over on full memory” y “Activate alarm alert”.
- 3.1.6. Por último, selecciona “guardar”.
- 3.1.7. Selecciona sobre “Preload” el nombre de la configuración que quieres preparar.
4. Ahora, solo necesitas hacer:
 - 4.1. Selecciona el hueco blanco del iButton
 - 4.2. Clica en configurar
 - 4.3. Cambia los iButtons del adaptador y repite los procesos 4.1 y 4.2 cada vez que quieras configurar un grupo de iButtons con las mismas opciones.
 - 4.4. El aparato está listo cuando aparece en la parte derecha de la ventana la siguiente información.

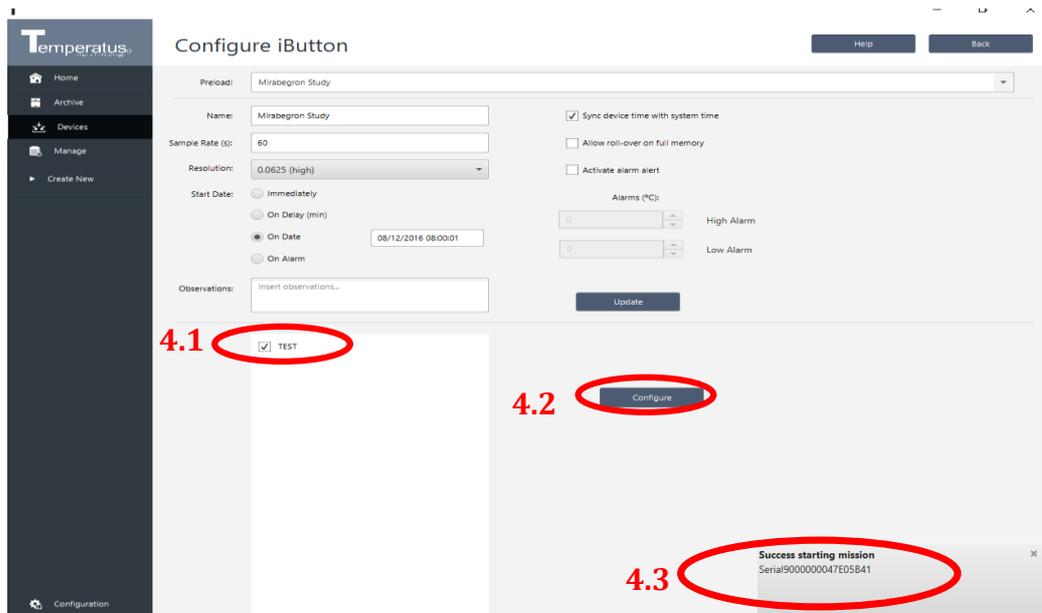


Figura 8: Último paso en la configuración de los botones

3.2.2. Planilla de localización de los termómetros cutáneos.

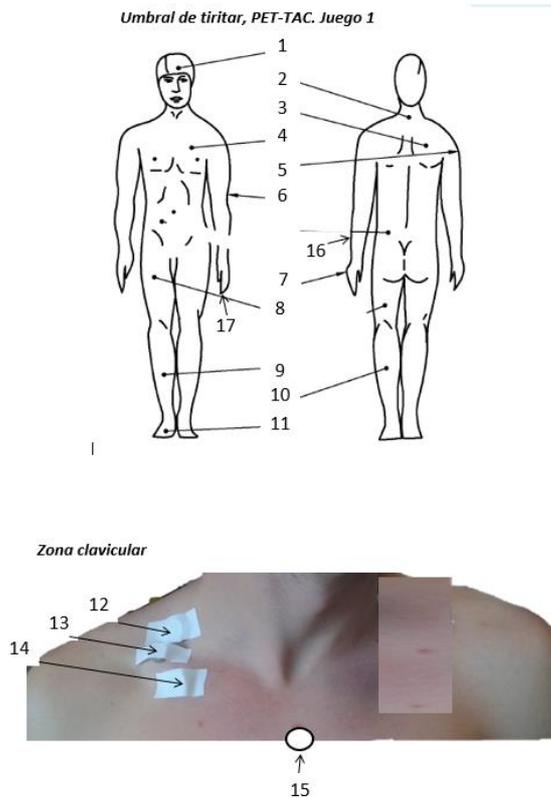


Figura 9: Mapa de las posiciones anatómicas de los botones

Tabla 2: Ejemplo de asignación de iButtons

Nº Serie	Número iButtons	Posición
5000000034EF0341	1	Frente
5E000000385A2241	2	Parte media, lateral izquierda del cuello
5E0000003852EA41	3	Escápula derecha
9600000034E99641	4	Parte superior del pecho izquierdo
940000003862C141	5	Zona superior del brazo derecho
6900000038A25341	6	Zona medial del brazo izquierdo
95000000389C6241	7	Parte superior Mano izquierda
B500000038590C41	8	Muslo anterior derecho
1F00000038723641	9	Espinilla derecha
DD0000003852D841	10	Pantorrilla izquierda
5800000038640B41	11	Empeine derecho
29000000386F8E41	12	Fosa claviclar derecha
860000003870F141	13	Hueso claviclar derecho
B0000000385DCB41	14	Zona infraclaviclar derecha
EE000000389C5B41	15	Esternal medio
0C00000034F38641	16	Antebrazo izquierdo
C300000038695841	17	Dedo indice izquierdo

3.2.3. Metodología de análisis de los termómetros cutáneos: Temperatus

®.

1. Se abrirá el Excel “Cortes temporales PRE ACTIBATE”
- 1.1. En el Excel: (i) se introducirá el ID del participante y (ii) se elegirá de la lista desplegable la prueba que vamos analizar.

ID	PRUEBA	FECHA	1º CORTE	2º CORTE	3º CORTE	4º CORTE	OBSERVACIONES											
2057	RMUDS 2	Juego 20	10:10:00	10:40:00	11:00:00	12:00:00	12:10:00	13:10:00	13:20:00	14:20:00	1	2	3	4	5	6	7	8

(i) (ii)

Figura 10: Excel que ayuda a cuantificar los periodos de iButtons. *Sólo modificar flechas rojas.

- 1.2. Tendrás que prestar especial atención en la primera hoja del Excel a:

- i. En la casilla “Juego a seleccionar en Temperatus”, aparecerá el juego que se tendrá que seleccionar en el programa.
- ii. Cortes temporales: Cada corte equivale a un corte temporal en el análisis de los botones. Habrá que introducir, en el programa, la hora exacta de comienzo y fin que aparece en el Excel.
- iii. OBSERVACIONES: Apartado muy importante, leer con cautela. Aparecerán de colores las observaciones que versen sobre cambio de botones, o de juegos. Se tendrá que estar atento a este apartado y detectar si por ejemplo: (i) hubo alguna permuta de algún botón, (ii) cambio de posición o (iii) no se aplicó el juego correspondiente. Cualquier cambio que realicemos lo deberemos de apuntar en “Observaciones cortes” (segunda hoja del Excel).
- iv. Cualquier anomalía que aparezca tanto en los cortes temporales como en las observaciones, contactar con Borja (por email) antes de analizar dicho participante.

1.3. Tendrás que prestar especial atención en la segunda hoja del Excel (observaciones cortes) a:

- ➔ Evaluador: Se deberá poner vuestras iniciales.
- ➔ ID: Se buscará el ID del participante del cual se está realizando el análisis.
- ➔ Prueba: Se seleccionará qué prueba se está analizando (imuds2, imuds4, imuds5, imuds6, imuds7 o hospital)
- ➔ Problema: Se seleccionará la causa del problema y se añadirá si es necesario una explicación del problema en cuestión. En caso de haber más de una observación ir rellenando de forma consecutiva los problemas en las distintas celdas (Problema 1, Problema 2, Problema 3 o Problema 4)

→ Observaciones: Redactar todos los cambios que se han realizado, en qué botones han sido...etc. Independientemente de si esto viene explicado previamente en las observaciones.

Evaluador	ID	Prueba	Problema 1	Observación 1 (Explica el problema o el cambio)	Problema 2	Observación 2 (Explica el problema o el cambio)	Problema 3	Observación 3 (Explica el problema o el cambio)	Problema 4	Observación 4 (Explica el problema o el cambio)
	2001									
	2002									
	2003									
	2004									
	2005									
	2006									
	2007									
	2008									
	2009									
	2010									

Figura 11: Planilla de observaciones para el análisis

¡¡OJO!! Uno de los problemas que puede haber es que el botón tenga diferentes resoluciones, es decir, puede estar programados a 0.5 en vez de 0.625. Para comprobar esto debemos de abrir la carpeta donde tenemos nuestros botones y ver con la opción de “vista previa” a qué resolución está cada botón. Para ello pinchamos en el icono nº1 para que nos salga lo que se ve en la imagen de abajo y posteriormente nos fijamos en el icono nº2, este paso lo hacemos con cada uno de los botones y de manera lenta ya que esta “vista previa” se carga lentamente. Así mismo, nos fijamos en el icono nº3 para ver si está programado a 60” o 600”.

Para activar la resolución previa hay que pinchar en:

- 1.4. En la tercera hoja del Excel (decisiones a tomar) aparece cuales son los pasos que hay que hacer para cualquier problema que aparezca en el análisis y no aparezca en el protocolo.

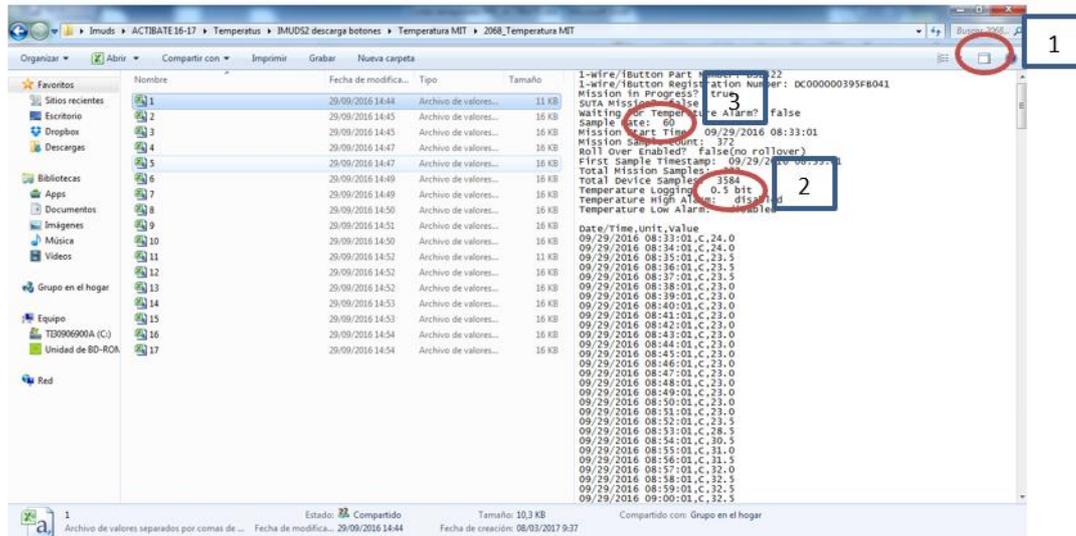


Figura 12: Pasos a seguir para detección de errores en el análisis de iButtons

1.5. En la cuarta hoja del Excel (comprobación del disco duro) aparece los iniciales de Borja o de Guille en caso de que los datos de temperatura esté en el disco duro. Tenemos que introducir el ID de nuestro participante y mirar la prueba que estamos realizando, y ver si está los iniciales o no, en caso de contradicción con el disco duro HABLAR CON BORJA.

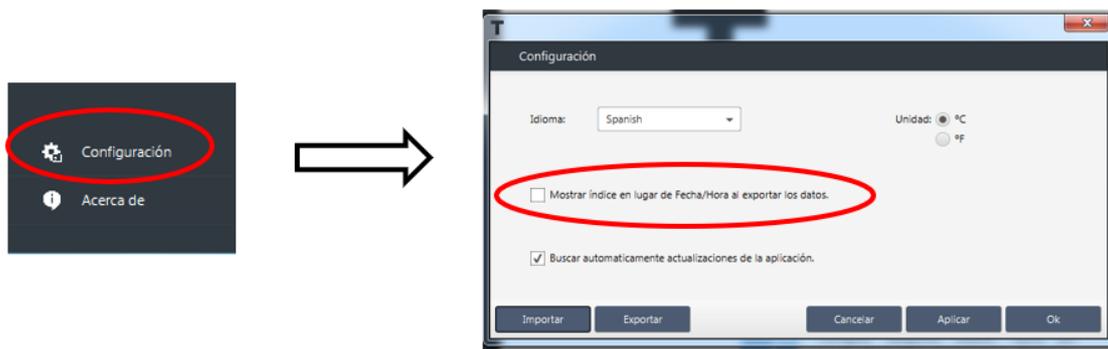


Figura 13: Configuración del Excel del programa Temperatus

Se abrirá el software Temperatus:

Seleccione Usuario: ACTIBATE

En el menú de la izquierda, abajo del todo, clicar la opción de “configuración” y prestar atención en lo siguiente:

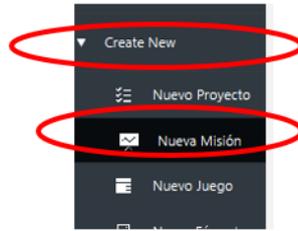


Figura 14: Donde clicar para configurar el Temperatus

*Debe de estar tal y como muestra la imagen y clicar en aplicar y en ok. Posteriormente, en el menú de la izquierda, se elegirá la opción “Create new”. A continuación, se abrirá una lista de opciones. De esa lista, se seleccionará “Nueva misión”.

Se rellenará los siguientes campos:

5.1 Nombre: ID_pre_(imuds2, imuds4, imuds5, imuds6, imuds7 o Hospital). Por ejemplo: 2057_pre_imuds2; otro ejemplo: 2057_pre_hospital. Siempre siguiendo la misma estructura.

5.2 Proyecto: Se introducirá el nombre de la prueba. Si no está creado, hacemos clic en “Nuevo proyecto”. MIRAR FOTO DE ABAJO (5.2.1). Se introduce el nombre de la prueba imuds2 (RMR y MIT), imuds4 (Prueba esfuerzo), imuds5 (Umbral de tiritar), imuds6 (MFO), imuds7 (CIT) o Hospital.

o Nota*: Habría que poner simplemente “imuds2”, “imuds4”...

o Antes de clicar en el botón “Save” comprobar que el nombre de la prueba está bien puesto.

5.3 Autor: Seleccionar ACTIBATE

5.4 Juego: Seleccionar el que aparece en el Excel “Cortes temporales PRE ACTIBATE”. Si en las observaciones dice que se aplicó otro juego distinto, utilizar ese criterio. Las opciones son:

- o Juego 20
- o Juego 19
- o Juego 17

- o Juego 16
- o Juego 14
- o Day living

5.5 Sujeto: ID del participante. 5.5.1. Se hará clic en “Nuevo sujeto” y se introducirá el código del participante. Sólo el ID, el resto de los campos no se rellena y guardar. MIRAR FOTO DE ABAJO (5.5.1).

Nombre: 22109_PRE_imuds2

Proyecto: imuds2

Fecha Inic: 21/02/2017

Autor: ACTIBATE

Juego: Juego 17

Sujeto: 1100

Observaciones: Introduzca observaciones...

Buttons: Nuevo Proyecto (5.2.1), Nuevo Autor, Nuevo Juego, Nuevo Sujeto (5.5.1), Continuar, Cancelar

Figura 15: Primer paso para el análisis de los iButtons

5.5.2. Se comprobará visualmente que en el apartado de sujeto aparecerá el ID del participante que vamos analizar.

5.5.3. Tras rellenar todos los campos necesarios seleccionar “continuar”

6. Aparecerá una nueva pantalla con dos columnas:

6.1. En la primera columna aparecerán las posiciones anatómicas ordenadas por defecto. En el apartado “Índice” aparecerá el nombre teórico del botón como debe estar guardado. Por ejemplo, el índice 2, hace referencia a la posición del cuello y debemos de introducir el botón 2.csv, a no ser que en las observaciones aparezca algo diferente.

6.2. En la segunda columna debemos hacer clic en el primer icono “+”.

Para no tener que hacer este paso manualmente, pulsamos en nuestro teclado (ctrl+shift) y seleccionamos desde el primer archivo csv hasta el último archivo csv. Después pulsamos en abrir.

Índice	1ª Columna	2ª Columna	Importar
1	Forehead		+
2	Neck		+
3	Scapula		+
4	Left Chest		+
5	Right Deltoides		+

Figura 16: Como introducir los datos en el Temperatus

- En el caso de que falten botones en ese juego (por ejemplo en el juego de 20 se usaron solo 18). Se procederá a replicar el archivo 1 tantas veces como botones falten (comodines). Lo nombraremos con el número de la posición a la que se está sustituyendo

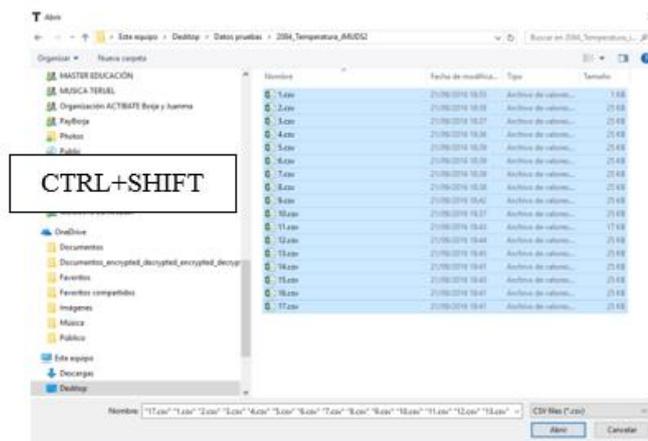


Figura 17: Atajo para seleccionar todos los archivos a la vez

Repetimos pasos 6.2. Es muy importante, que este paso se anote en observaciones del Excel. Para ello, se hará clic en la lista desplegable y se seleccionará la opción “he creado comodines”. En la columna de la derecha especifico que botones son los que he tenido que crear.

Ejemplo:



Figura 18: Como eliminar duplicados

7. Es MUY IMPORTANTE que volvamos a comprobar las observaciones en el Excel “Cortes temporales PRE_ACTIBATE” y comprobar si hubo algún botón en el que la posición se permutó. Si esta observación se cumple, arreglar la posición y apuntarlo en el Excel de “observaciones cortes”. La tabla de continuación muestra las posiciones tanto en inglés como en español.

Forehead	Frente
Neck	Cuello
Scapula	Escápula derecha
Left Chest	Pectoral izquierdo
Right Deltoids	Deltoides derecho
Left Elbow	Codo izquierdo
Left Lumbar	Zona lumbar izquierda
Right Abdomen	Abdomen derecho
Left Hand	Mano izquierda
Right Thigh	Muslo derecho
Left Hamstring	Isquiotibial izquierdo
Right Shinbone	Espinilla derecha
Left Gastrocnemius	Gemelo izquierdo
Right Instep	Empeine derecho
Right Supraclavicular	Fosa supraclavicular derecha
Right Clavicular Bone	Hueso clavicular derecho
Right Sub clavicular	Zona sub clavicular derecha
Upper Breastbone	Esternón superior
Left Forearm	Antebrazo izquierdo
Left Fingertip	Dedo índice izquierdo

Figura 19: Asignación de las posiciones anatómicas del inglés al español

- “OUTLIERS”: Si te aparece este mensaje comprueba arrastrando la barra del mensaje hacia abajo para ver todos los datos, y asegurarte que los datos de estos outliers están comprendidos entre 8 y 39°C. Si se diera el caso de que los valores están fuera de ese rango entonces

nos vamos a la “vista previa” y vemos los casos que se dan y comprobamos con nuestros cortes si está dentro o fuera de los cortes que hacemos.

- i. Si está fuera de nuestros cortes, entonces no hay problema seguimos adelante con estos botones
- ii. Si está dentro de nuestros cortes, entonces creamos comodines para estos botones.

En el excel de “Cortes temporales PRE_ACTIBATE” nos aparecen una serie de columnas, las cuales nos indican la cantidad de cortes temporales (inclusión de barras temporales) que se deberán de incluir en el temperatus. En el caso de IMUDS2, cuatro cortes, en el hospital 2 y en el resto de pruebas 3 cortes.

8. Para realizar cortes temporales, se deberá hacer clic en la línea temporal del software TEMPERATUS tantas veces como cortes necesitemos.

8.1. Para cada corte debemos introducir la hora de inicio y la hora de fin que aparecen en el Excel. ¡OJO! La fecha está en formato mm/dd/aaaa (aunque no hay que tocar la fecha, solo modificar hora). Si hubiese algún problema/error contactar con Borja antes de hacer nada.

ID	PRUEBA	JUEGO a seleccionar en temperatus	Aspectos a tener en cuenta	1er CORTE		2º CORTE		3er CORTE		4º CORTE	
				Hora Comienzo	Hora Fin						
2168	IMUDS 2	Juego 17	Revisa observaciones por si acaso...	9:41:00	10:11:00	10:31:00	11:31:00	11:41:00	12:41:00	12:51:00	13:51:00

↑ Introduce código de participante ↑ Elige de la lista la prueba

En este ejemplo deberemos introducir cuatro cortes temporales

ID	PRUEBA	JUEGO a seleccionar en temperatus	Aspectos a tener en cuenta	1er CORTE		2º CORTE		3er CORTE		4º CORTE	
				Hora Comienzo	Hora Fin	Hora Comienzo	Hora Fin	Hora Comienzo	Hora Fin	Hora Comienzo	Hora Fin
2168	Hospital	Juego 17	No se le pueden sacar 10 de thr	10:47:00	10:59:00	10:48:00	12:50:00	No necesario	No necesario	No necesario	No necesario

↑ Introduce código de participante ↑ Elige de la lista la prueba

En este ejemplo deberemos introducir dos cortes temporales. 3er y 4º corte, no es necesario.

Figura 20: Utilización del Excel para introducir varios cortes temporales

8.2. Para realizar el corte:

- Se hará clic en la bola de la línea temporal (más pegada a la izquierda) y moverlo un poco (pinchando con el ratón sobre la bola y desplazándola lateralmente), para asegurarnos de que vamos a realizar el corte en esa bola.
- Se introducirá la hora exacta (en el campo "Start Date") a MANO, del comienzo del primer corte. Una vez introducida, se pulsará la tecla Intro de nuestro teclado.
- Se hará clic en la bola de la línea temporal (del fin de ese corte temporal), y moverlo un poco, para asegurarnos de que vamos a realizar el corte en esa bola.
- Se introducirá la hora exacta (en el campo "End Date") a MANO, de la hora fin del primer corte. Una vez introducida, se pulsará la tecla Intro de nuestro teclado.

8.3. Como crear un nuevo corte: Para ello clico en la línea temporal con el botón izquierdo del ratón y repito el paso 8.2.

8.4. Para borrar cortes temporales se hará clic una vez con el botón derecho del ratón, sobre la línea temporal.

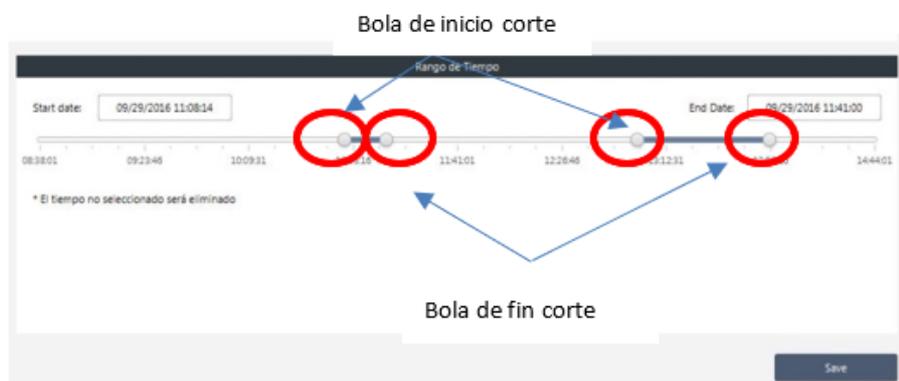


Figura 21: Asignación de los cortes temporales en el Temperatus

8.5. Tras hacer todos los cortes y una vez revisados los tiempos de cada corte, se hará clic en el botón “Save”.

9. En la nueva ventana que nos aparece, observamos la gráfica por si ha habido algo raro, tal como se ve en la imagen.



Figura 22: Detección de problemas durante el análisis de iButtons

Posteriormente se seleccionará el botón “Exportar” (arriba a la derecha), y se rellenarán los campos como aparecen a continuación.

- Agrupar: 1
- Clicamos en opción “separar rangos con etiquetas” **MUY IMPORTANTE**
- Y por último se hará clic en “Exportar”.

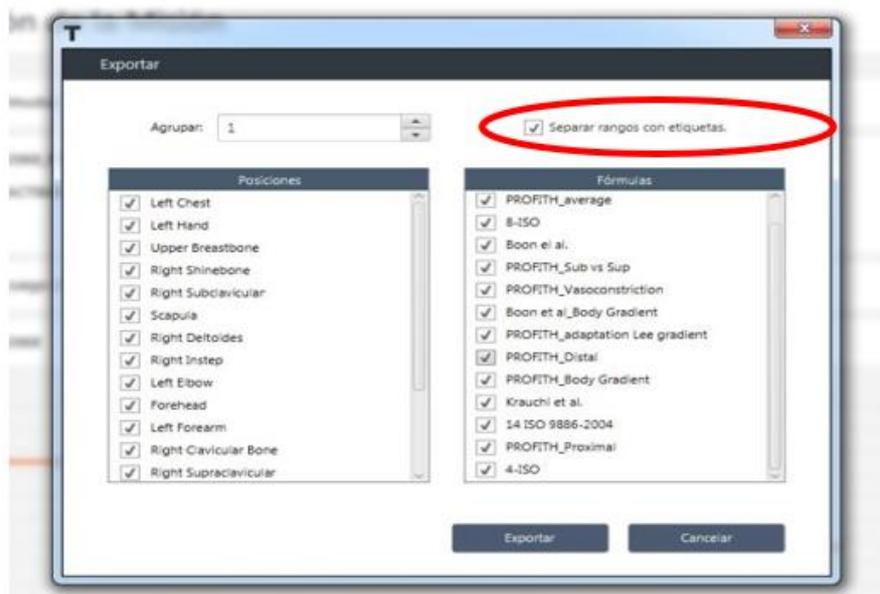


Figura 23: Como descargar los archivos del Temperatus

10. El último paso sería Nombrar el archivo: ID_raw_nombre de la prueba, por ejemplo; 2057_raw_imuds2. Todo debe estar en minúscula y separado por guión bajo.

Se abrirá el ARCHIVO EXCEL GENERADO y se comprobará que:

- En el encabezado de los archivos aparecerá la fecha y hora del día.
- Los cortes entre los archivos aparecerán separados por columnas en blanco, debe aparecer tantas columnas en blanco como cortes hayamos hecho.
- ¡¡OJO!! Comprobar que las columnas en blanco no deben aparecer números.
- En la primera columna aparecerá las posiciones de los botones y las 13 fórmulas.

3.3. Protocolos de pruebas

En esta sección se van a presentar los protocolos desarrollados para el umbral de tiritar y el frío personalizado para la activación del TAP. Además, se mostrará el protocolo diseñado para guiar a los técnicos de rayos para la realización de los diferentes PET/TAC, al igual que el protocolo detallado para la cuantificación del TAP en adultos jóvenes. En resumen, los participantes asistieron a las evaluaciones en condiciones de ayuno (un mínimo de 6 horas), después de confirmar haber dormido el número de horas habitual, haber evitado realizar cualquier tipo de actividad física moderada (24 horas) o vigorosa (48 horas), y no haber consumido ningún tipo de bebida alcohólica o estimulante (6 horas) [24,25]. Durante las evaluaciones, los participantes llevaron una vestimenta estandarizada (pantalones cortos, camiseta corta) y estaban descalzos. El protocolo de enfriamiento que se llevó a cabo ha sido descrito con detalle previamente [24]. En resumen, los participantes permanecieron 30 minutos en una sala a temperatura cálida para aclimatarse. Con el objetivo de determinar su umbral de tiritar, redujimos la temperatura

del agua de un chaleco de enfriamiento (Polar Products Inc., Ohio, USA) que los participantes llevaban puesto, hasta que reportaron tiritona o ésta fue visualmente detectada por los evaluadores. Después de un período de 48-72 horas, sometimos a los participantes a una exposición de frío personalizada (3.8°C por encima del umbral de tiritar) durante 2 horas, mediante el uso del chaleco de enfriamiento y sentando a los participantes en una sala a temperatura fría (19,5 -20°C). Después de la primera hora de exposición al frío, se les administró ¹⁸F-FDG (185 MBq: ~2,78 MBq/kg) vía intravenosa, y se incrementó la temperatura del agua del chaleco de enfriamiento en torno 1°C para evitar la tiritona. Tras la segunda hora de exposición al frío, se les quitaron los iButtons a los participantes y se realizó el PET/TAC. (Siemens Biograph 16 PET/CT, Siemens Alemania). Se escanearon 2 posiciones diferentes, que se extendían aproximadamente desde el *atlas vertebrae* a la *thoracic vertebrae* 4.

3.3.1. Determinación del umbral de tiritar.

MATERIAL NECESARIO

- Protocolo de prueba impreso (1 por evaluador).
- Encender aire acondicionado a 16°C en las salas de frío (DURANTE LA PRUEBA LA TEMPERATURA REAL DE LA SALA DEBERÁ ESTAR ENTRE **19,5 Y 20°C**).
 - Encender el día antes de la prueba y pedir en Conserjería que mantengan los aires de la sala del tapiz de abajo y la primera sala de la derecha encendidos.
- Tener prevista **suficiente agua destilada** para todas las pruebas del día: Garrafas preparadas y neveras llenas.
 - Si hiciese falta conseguir más agua, hablar con Guille, Borja o Juanma (avisar con antelación porque hay que ir al CIB)
- **Máquinas enfriadoras y neveras** correctamente conectadas.
- Todas las tallas de **chalecos preparados** (colgados en el perchero).

- **6 juegos iButtons.** Rotuladores, alcohol y algodón para limpiar y re-rotular botones.
- **Planillas y protocolos de posicionamiento de iButtons impresas.** Tener preparadas las cubiteras.
- **Rasuradoras.**
- **Tijeras y hypafix cortado** (cortar de sobra para los botones que llevarán).
- **4 Albornoces.**
- **8 escalas de frío (ASHRAE y NRS) para que los participantes dicten.**
- Ropa de emergencia, por si alguien la olvida:
 - Chanclas.
 - Pantalones cortos deportivos.
 - Camisetas del proyecto ACTIBATE de diferentes tallas.
- **Tensiómetros.**
- **Portátil** para poder utilizar las planillas.
- **Cronómetros** (1 por sala).
- **Tapiz HP COSMOS laboratorio de arriba y tapices de entrenamiento disponibles.**

1ª FASE, ANTES DE QUE LLEGUE EL PARTICIPANTE.

- **Comprobamos temperatura de las salas (entre 19.5 y 20°C).**
- Encendemos máquinas y neveras (a las neveras le tenemos que dar al botón de “On” de abajo, el que abre el circuito con la enfriadora).
- Comprobamos que el **agua** está a **temperatura ambiente** (63°F). **Si** nos encontramos con el agua muy fría, es decir, **un participante acaba de terminar la prueba del Utiritar y el siguiente va a entrar** a calcularse su umbral con la misma máquina, **procederemos a:**
 - Apagar circuito.
 - Desenchufar chalecos.
 - Apagar el interruptor (máquina en off).
 - Llevar nevera blanca a un servicio y vaciar su contenido. Echar agua destilada que esté a temperatura ambiente.

- Copiamos la planilla que se encuentra en el dropbox “Planilla Utiritar” al escritorio del evaluador y renombramos el archivo, nombrándolo: ID_Planilla Utiritar, ej: “2005_Planilla Utiritar”.
- Programamos los 6 juegos de botones.
 - Si hay algún juego en los que no hay 17 botones seguiremos las pautas que marca el protocolo de colocación de botones específico para la prueba.
 - **ESPECÍFICAR EN OBSERVACIONES (planillas) LOS BOTONES QUE NO SE PONEN (zonas corporales).**
- **MUY IMPORTANTE!!!**
 - **Anotar en la planilla el juego de botones utilizado y la máquina polar utilizada, así como la talla del chaleco.**

2ª FASE, LLEGADA DEL PARTICIPANTE, SALA TERMONEUTRAL.

- Recibimos al participante, y:
- Comprobamos en el cronograma si tiene alguna otra prueba (ej.: encuesta nutricional) en ese caso realizaremos la encuesta durante periodo termoneutral.
- Comprobamos si el participante cumple todas las condiciones previas, (anotar en planilla Excel) antes de pasar a los puntos siguientes.
 - ¿Lleva la ropa adecuada? Pantalón corto, chancas, camiseta del proyecto, top deportivo si es mujer.
 - **Darle la camiseta del proyecto si aún no la tiene, y DECIRLE QUE ES IMPORTANTE QUE LLEVE LA MISMA ROPA EL DÍA DEL HOSPITAL.**
 - ¿Ha realizado las 6 horas de ayuno?
 - ¿En las últimas 6 horas solo ha bebido agua?
 - ¿Ha bebido al menos 1 litro de agua?
 - ¿Ha realizado AF vigorosa o moderada las 24 h previas?
 - Si es chica:

- Le preguntaremos en qué fase del ciclo menstrual se encuentra (ver esquema en planilla). Si es hombre poner 0.
- Le pediremos que se recoja el pelo con un coletero (anotar en observaciones si lo hace o no).
- Lo invitamos a **ir al servicio** y a que beba agua si tiene sed. También aprovecharemos para decirle que se ponga la indumentaria necesaria (si cumple condiciones previas): **Chanclas, pantalones cortos y camiseta del proyecto, y top deportivo si es mujer.**
- **Anotar hora a la que entra a la sala termoneutral.**
- Si el participante lleva los acelerómetros y/o iButtons para temperatura Day-Living le pediremos que se los quite y que anote en el diario el periodo de tiempo en el que se los ha quitado.
- Colocar iButtons al participante. **Anotar juego iButtons en la planilla y hora a la que se ponen los botones (esta hora será la hora a la que se pone el último botón).**
- Una vez el participante esté preparado, le probamos el chaleco para ver qué talla se le ajusta más al torso (intentar que quede lo más ajustado posible).
 - Si es necesario cinchar el chaleco con bandas de pulsómetro para que quede más ajustado.
- Sentar al participante. **INICIAR CRONÓMETRO.**
- **Apuntar** en la planilla, hora a la que se ha iniciado el cronómetro (“comienzo p. termoneutral”) en formato: hh:mm:ss,
- **Comprobar que el juego de botones utilizado, máquina polar que utilizará y talla de chaleco que utiliza ESTÁN ANOTADOS.**
- Vamos a la sala de frío y:
 - Enchufamos el chaleco del participante.
 - Encendemos la máquina de frío y **abrimos circuito de agua** (62°F).
 - Anotamos que máquina Polar va a utilizar cada participante.
- Volvemos a la sala termoneutral y comenzamos con las explicaciones de la prueba:

- **Recordar al participante la hora a la que tiene la prueba en el Hospital, recordarle que tiene que llevar la misma ropa que lleva ese día y que lea las condiciones previas y la información para la prueba del Hospital.**
- **Explicar** al participante en qué consisten las **escalas** ASHRAE y NRS que las tendrá que dictar cada 30 minutos.
- Decirle al participante que la prueba tiene 3 partes. Una en la sala termoneutral, una de enfriamiento (en sala de frío + chaleco) y una parte de ejercicio para entrar en calor (21 min andando en tapiz).
- **LEER DEFINICIÓN DE TIRITAR:** Entendemos tiritar como espasmos o contracciones musculares involuntarias que no aparecen de forma aislada, sino de forma repetida en el tiempo. Durante la prueba, deberás avisarnos cuando tengas esta sensación.
 - Decirle al participante que NO se trata de que llegue un momento en el que “no pueda aguantar más” sino que en cuanto note que empieza a tiritar por muy pequeño que sea el músculo en el que nota tiritera avise, que no será una tiritera como “cuando sales en invierno a la calle con poca ropa de abrigo” y tiritas de forma extrema, será una tiritera más leve y localizada (normalmente en la zona del abdomen).
 - **Explicar TANTAS VECES COMO SEA NECESARIO.**
 - Es muy importante que entiendan la definición de tiritar.
- Le recordamos al participante que en la sala de frío puede estar leyendo, hablando y/o con el portátil siempre y cuando no lo tenga encima de las piernas.
- También le explicaremos que:
 - Le mediremos la tensión arterial cada cierto tiempo (siempre dos veces). Tomarla **siempre** en el **brazo izquierdo**.
 - **Tienen que intentar no moverse mucho y no pueden frotarse las manos o los pies para entrar en calor.**

- **Deben de sentarse con la espalda pegada al respaldo para que el chaleco esté en contacto en esa zona.**
 - **Tienen que intentar estar lo más quietos posibles, sin cruzar brazos ni piernas.**
- **Minuto 25 (cronómetro):** Dos mediciones de tensión arterial y le pasaremos las escalas ASHRAE y NRS (dictadas).
 - Apuntar en la planilla temperatura y humedad de la sala.
- **Minuto 30 (cronómetro):** Invitamos al participante a pasar a la sala fría. **Apagar crono y volver a ponerlo a 0.**
- Recordarle al participante de coger las cosas que quiera llevar a la sala de frío.
- Decirle que es la última oportunidad para ir al servicio, que una vez dentro de la sala de frío no podrán salir.

3ª FASE, ENTRADA PARTICIPANTE SALA FRÍA

- Apuntamos **hora exacta** a la que el **participante entra** en la **sala de frío** (formato: hh:mm:ss) e **iniciamos cronometro**.
- Invitamos al participante a sentarse en su sitio. **NO SE LE PONE EL CHALECO.**
- **Minuto 13 (cronómetro):** Tomar tensión arterial (2 veces).
- **Minuto 15 (cronómetro):** **PONER CHALECO** al participante (temperatura del agua 62°F). *Anotar Tª y humedad de la sala. ¡LA Tª DE LA SALA DEBE ESTAR ENTRE 19.5 Y 20°C, regular aire acondicionado!*
- **Minuto 27 (cronómetro):** Si la temperatura del agua está en 63°F o más, bajar la temperatura objetivo a 58°F.
- **Minuto 28 (cronómetro):** Medir tensión arterial (2 veces) y pasar escalas. *Anotar.*
- **Minuto 30 (cronómetro):** Bajar la Tª objetivo del agua a 58°F si no se ha hecho ya antes. Apuntar Tª de la sala y humedad.
- **A PARTIR DE ESTE MOMENTO LA PLANILLA EXCEL MARCA LOS TIEMPOS.** En la planilla Excel está recogido en qué momento hay que cambiar la temperatura del agua. **MUY IMPORTANTE:**

- Anotar: T^a de la sala y humedad; tensión arterial y pasar escalas cuando se indique en la planilla (3 minutos antes del final de cada escalón).
- **MUY IMPORTANTE:** Si a falta de 3 minutos para terminar el escalón la temperatura del agua está 2°F o más por encima del objetivo, bajar en este momento el objetivo hasta el próximo escalón (para evitar que la enfriadora se pare). Ej. si en el minuto 47 la T^a del agua está a 56°F bajaré el objetivo a 51°F; si está a 55 o 54°F esperaré hasta el minuto 50 para bajarla.
- Si a falta de 1 un minuto para que termine el escalón de T^a el agua alcanza la temperatura objetivo, bajar también la T^a hasta el siguiente escalón. Es clave que la enfriadora no se pare.
- El participante puede tiritar en cualquier momento dentro de dicho protocolo. Si algún **participante** llega al final del último escalón (02:35:00 en crono) y **no tiritó** se **continuará** con la exposición al frío hasta que el termostato de la **máquina se detenga** y el agua se caliente. Si se da este caso **apuntaremos** en observaciones que **no tiritó**, y el momento (hh:mm:ss) donde el termostato de la máquina se apagó.

CUANDO EL PARTICIPANTE TIRITA. Entendiendo tiritar como la definición propuesta anteriormente:

- **Si apreciamos claramente que se está tiritando** paramos la prueba y pasamos al siguiente punto.
 - En el caso de que **NO esté claro** que la persona está tiritando, **esperaremos 4 minutos** para asegurarnos de que realmente la persona está tiritando. Si se considera que no está tiritando seguimos con el protocolo de enfriamiento.
- **En el momento que se determine la tiritona:**
 - Pasar escalas (si coinciden con un escalón de escalas utilizaremos el mismo momento temporal).
 - Medimos tensión arterial (2 veces).
 - Quitar chaleco.

- Apuntamos hora a la que **TIRITA. MUY IMPORTANTE apuntar esta hora exacta (formato hh:mm:ss).**
- Apuntamos temperatura del agua (la marca la máquina sin pulsar el botón) y temperatura y humedad de la sala.
- Pasar al participante a la sala termoneutral.
- Anotaremos un 1 en la casilla (O39) “Tirita la persona al final del test”.
- El participante dispondrá de **10 minutos** para:
 - Quitarse el botón del empeine.
 - Cambiarse de calzado (zapatillas de deporte).
 - Colocarle un pulsómetro RS800CX (comprobar que la función RR NO está activada).
 - Subirlo al tapiz HP COSMOS (del laboratorio) o a uno de los del entrenamiento. Siempre intentaremos que sea en el HP COSMOS.
 - Decir al coordinador de la prueba en qué tapiz realizó la prueba el participante para que lo anote.
- Durante esos 10 minutos le explicaremos en qué consiste el ejercicio que va a realizar a continuación.
- **En el minuto 10:**
 - **Debemos de replicar la velocidad a la que hizo el ejercicio en la evaluación de prueba esfuerzo submáxima (iMUDS6) mirar el documento “velocidades de marcha para IMUDS 5 y 6”.**
- **En el minuto 15, dará comienzo la prueba. MUY IMPORTANTE: apuntar hora de comienzo (hh:mm:ss). Comenzar registro del pulsómetro a la vez que se empieza a mover el tapiz.**
- Si la velocidad no está calculada previamente haremos lo siguiente:
 - Pediremos al participante que ande (manejando el tapiz en modo manual) 30 segundos a 4 Km, después 45 segundos a 5,5 km/h por hora, después 45 segundos a 6,5 km/h, y finalmente 45 segundos a 7,5 km/h. Esta prueba se detendrá en el momento en que detectemos la máxima velocidad a la que el participante es capaz de andar sin

necesitar correr (entre 5,5; 6,5 y 7,5). Ej. si el participante no puede mantener la marcha a 6,5 km/h detendremos la prueba en ese momento y determinaremos 5,5 como la velocidad de la prueba.

- Una vez terminada la prueba de marcha, actualizar el documento “Velocidad de Marcha para iMUDS 5 y 6” en carpeta iMUDS6.
- El ejercicio seguirá el siguiente protocolo:

Tabla 3: Velocidades del tapiz para ayudar a entrar en calor a los participantes después del umbral de tiritar.

Velocidad 5.5				Velocidad 6.5			
Tiempo palier	Tiemp. Crono (final palier)	Velocidad	Pendiente	Tiempo palier	Tiemp. Crono (final palier)	Velocidad	Pendiente
3 min.	00:03:00	3.5 km/h	0%	3 min.	00:03:00	3.5 km/h	0%
3 min.	00:06:00	4.5 km/h	0%	3 min.	00:06:00	4.5 km/h	0%
3 min.	00:09:00	5.5 km/h	0%	3 min.	00:09:00	5.5 km/h	0%
3 min.	00:12:00	5.5 km/h	2%	3 min.	00:12:00	6.5 km/h	0%
3 min.	00:15:00	5.5 km/h	4%	3 min.	00:15:00	6.5 km/h	2%
3 min.	00:18:00	5.5 km/h	6%	3 min.	00:18:00	6.5 km/h	4%
3 min.	00:21:00	5.5 km/h	8%	3 min.	00:21:00	6.5 km/h	6%

Velocidad 7.5			
Tiempo palier	Tiemp. Crono	Velocidad	Pendiente

	(final palier)		
3 min.	00:03:00	3.5 km/h	0%
3 min.	00:06:00	4.5 km/h	0%
3 min.	00:09:00	5.5 km/h	0%
3 min.	00:12:00	6.5 km/h	0%
3 min.	00:15:00	7.5 km/h	0%
3 min.	00:18:00	7.5 km/h	2%
3 min.	00:21:00	7.5 km/h	4%

MUY IMPORTANTE: **apuntar hora de final del ejercicio** (hh:mm:ss).

Bajar al participante a la sala termoneutral.

Quitar botones y banda de pulsómetro.

MUY IMPORTANTE: DECIRLE QUE ES IMPRESCINDIBLE LA PUNTUALIDAD PARA PODER REALIZAR LA PRUEBA DEL HOSPITAL CORRECTAMENTE.

Comprobar en el cronograma que al participante no le queda nada pendiente (entregar botones y/o acelerómetro, etc.) antes de despedirlo.

Cuando se marche el participante, si hay más participantes a lo largo del día que van a utilizar las máquinas, cambiaremos el agua destilada (en el caso de que sea necesario) y subiremos la temperatura del agua a 63°F.

4ª FASE, AL FINALIZAR EL DÍA DE EVALUACIONES

- Apagamos todas las máquinas y recogemos ambas salas, dejándolas preparadas para el siguiente día.

- Descargar los datos y enviarlos a datosactibate@gmail.com, como se describe:
- Planilla Excel nombrada como “ID_Planilla Utiritar”, ej “2005_Planilla Utiritar”.
- Carpeta .zip o .rar nombrada como "ID_Temperatura Utiritar", ej "2005_Temperatura Utiritar". Dentro de esa carpeta se encontrará una carpeta con los archivos de los botones.
- Excel de Frecuencia Cardíaca nombrado como “ID_FC Utiritar”.
- Actualizar el Case Report del Google Drive.
- **EL COORDINADOR DE LA PRUEBA DEBERÁ DE:**
 - Crear, si no existe, el documento de “Organización evaluación hospital” en la carpeta “HOSPITAL (PET-TC)/Organización evaluación hospital” de Dropbox.
 - Para ello, hacer una copia del archivo “Organización evaluación hospital”, nombrándola como “Fecha del PET (dd-mm-aa). Organización evaluación hospital_post” (ej. “14-11-15_Organización evaluación hospital_post”), e introducir esta en la carpeta “HOSPITAL (PET-TC)/Organización evaluación hospital” de Dropbox.
 - Actualizar el documento de “Organización evaluación hospital” con los datos que ahí se especifican. **(Para la temperatura del agua a la que tiritan copiar y pegar el valor de la celda I19).** Anotar en la casilla “Observaciones” todo lo que se crea importante.
 - REVISAR EL DOCUMENTO PARA EVITAR POSIBLES ERORRES. El error más común es poner a una persona que NO ha tiritado la temperatura de 39F; cuando una persona NO TIRITA se le pone en la casilla de temperatura NO.

3.3.2. Frío personalizado para activar el TAP.

MATERIAL NECESARIO:

- **Antes de llevar las máquinas de frío al hospital pedir a Mario que les apriete bien las juntas**
- **COGER LLAVES HOSPITAL** (Tarjeta de Llamas, además de las llaves para abrir sala de medicina nuclear)
- **EL DÍA DE ANTES, DECIR A YOLANDA QUE** encienda el aire acondicionado a 18°C en el despacho de José Manuel Llamas y Yolanda (DURANTE LAS PRUEBAS, LA TEMPERATURA REAL DE LA SALA DEBERÁ ESTAR ENTRE 19,5 Y 20°C).
- **DAR A YOLANDA** números de NUSA, ADESLAS, ASISA...
- 4 juegos de iButtons.
- 2 adaptadores de descarga de iButtons.
- Portátil del grupo.
- Hypafix.
- Rasuradoras.
- Cubiteras.
- 4 máquinas polar (2 en el despacho de Yolanda y otras 2 en el de Llamas) con sus adaptadores (**Dejar el día de antes llenas de agua**)
- Perchero.
- Todas las tallas posibles de chalecos y 2 albornoces.
- Garrafas de Agua destilada.
- Portátil del grupo, comprobar que en el interior de dicha mochila haya (cargador, cable USB para conectar acelerómetro)
- Mirar cronograma y preparar y programar los acelerómetros que hay que llevar al hospital, con sus respectivos **diarios de acelerometría e instrucciones**.
- Cronómetro.
- Eppendorff rotulados
- Eppendorff sin rotular de repuesto
- 2 rotuladores para rotular.
- Puntas de pipeta azules y amarillas en abundancia

- 3 Pipetas para alicuotar sangre.
- 32 Vacoutainer de 3 ml tapa morada.
- 64 Vacoutainer de tapa amarilla
- 16 botes de 50 ml
- Cajetas de congelación
- Caja de transporte de muestras con placas de congelación.
- Gradillas.
- Guantes de talla S y L.
- 2 Batas de laboratorio
- Camisetas del proyecto (Distintas tallas)
- Chanclas y pantalones de repuesto
- Transmisor de bebes
- 3 Termómetros (2 estaciones meteorológicas completas y el termómetro gris)
- 2 Tensiómetros
- 2 cronómetros
- Regla para medir escalas
- Móvil del proyecto y su cargador.

IMPRIMIR:

- 3 protocolos PET/TAC
- Case Report muestras de sangre.
- **8 escalas** (ASHRAE y Nrs)
- **18 “Planilla participante hospital”**
- Planillas de posicionamiento de iButtons.
- Protocolos de colocación de iButtons.
- 16 copias del cuestionario de complianza de acelerómetros.

1ª FASE: ANTES DE QUE LLEGUE EL PARTICIPANTE:

- Abrimos sala termoneutral.
- Colocar termómetros (estaciones meteorológicas) en las salas frías y el gris pequeño en la termoneutral.

- Encender centrífuga y enfriarla.
- Meter las cajetas de congelación en el congelador si no están ya.
- Programamos 4 juegos de botones si estos no están programados (ver protocolo específico).
- Descargamos “Planilla_Hospital.xlsx” de Dropbox y la renombramos poniendo el código del participante delante de la planilla, ej: “2005_Planilla_Hospital.xlsx”.
- Preparamos máquinas de frío de la siguiente manera:
 - Vemos quienes son los 4 primeros participantes y buscamos un documento en la carpeta de dropbox (organización evaluación hospital) denominado (Fecha_Organización evaluación hospital). Este documento irá marcando los tiempos durante todo el día de evaluación.
 - Temperatura a la que tiritaron (**MUY IMPORTANTE**)
 - Talla de chaleco utilizó.
 - Qué máquina de frío se utilizó
 - Qué juego de botones se utilizó
 - Introducimos todos estos datos en la Planilla_Hospital.xlsx de cada participante en sus respectivas casillas
 - Teniendo estos datos localizados, buscamos la máquina polar y preparamos lo siguiente:
 - Silla cerca de su máquina polar (fuera de al corriente de aire del aire acondicionado)
 - **Comprobamos que tenga agua destilada.**
 - Comprobamos que esté conectada al transformador.
 - Enchufamos chaleco.
 - Encendemos máquina.
 - Programamos temperatura de agua.
 - **Si tiritó**, ponemos la temperatura del agua **8°F por encima de la temperatura a la que tiritó.**
 - **Si no tiritó**: se le pondrá el chaleco a la misma temperatura objetivo a la que finalizó el test: 39°F

- Abrimos los dos circuitos de circulación de agua.
- Dejamos el chaleco lo más vertical posible reposando sobre la silla.
- Una vez estabilizados los termómetros comprobamos que la temperatura de la sala vacía está cerca de 19°C, ya que cuando luego entran los participantes sube la temperatura.
- Nos aseguramos de que Yolanda tenga los números de la seguridad social o compañías sanitarias privadas.
- Preparamos test de embarazo y botes de 50 ml.
- Rotular botes para sangre (Vacoutiner).
 - Morados: Se rotulan 2 botes por participante ej: 2001(1); 2001(2)
 - Amarillos: Se rotulan 4 botes por participante; 2 botes como indica el ejemplo: 2001(1); 2001(2) y los otros 2 botes con los nombres y apellidos del participante ej: Pamela Chupa Damas (1); Pamela Chupa Damas (2). Explicar al participante que le pedimos su nombre y apellidos ya que este bote se queda en los laboratorios del hospital.
- Cortamos suficiente Hypafix

2ª FASE LLEGADA DEL PARTICIPANTE (SALA TERMONEUTRAL): *Esperar en la entrada del hospital.*

- Recibir al participante.
- Explicar en dos minutos en que va a consistir la prueba de hoy.
 - MUY IMPORTANTE explicarle a las chicas que se les va hacer un test de embarazo.
- Mirar cronograma para ver si nos tienen que entregar acelerómetros, botones, cuestionarios o cualquier cosa y ver si nosotros tenemos que entregar algo o no.
- Si el participante lleva acelerómetros y/o iButtons para day-living le pediremos que apunte todo el periodo en el hospital como un periodo en el que no lo lleva.

- Invitarles que vayan al cuarto de baño a cambiarse (Camiseta del proyecto, pantalón corto + chanclas) **si es chica darle un bote de 50ml** para que orine en él (para prueba de embarazo).
- Cuando vuelven los participantes a la sala termoneutral les invitamos a sentarse en la silla.
- Comprobamos que el test de embarazo es negativo (apuntar 0 en la planilla en ese caso; caso contrario, le diremos que el test no ha funcionado y repetiremos el test). Si hay un segundo positivo, pediremos a Llamas que hable con la participante y no realizaría la evaluación.
- Apuntamos en la planilla la hora exacta en la que se sientan en la sala **(hh:mm:ss)**
- Comprobamos que han cumplido todas las condiciones previas y las apuntamos en la planilla
 - ¿Lleva la ropa adecuada para la prueba?
 - ¿Trae sujetador de aro?
 - ¿Ha realizado 7 horas de ayuno total? ¿Ha comido en este periodo de tiempo, algún chicle o caramelo?
 - ¿En las últimas 4 horas solo ha bebido agua?
 - ¿Ha bebido al menos 2 litros de agua, previos a la prueba?
 - ¿Ha realizado AF moderada o vigorosa 24 h previas?
 - ¿Trae piercing, pulseras o collares metálicos de difícil acceso?
 - ¿Trae sujetador de aro?
 - ¿Ha conducido las 24 horas previas a la prueba?
 - ¿Ha evitado el cepillado de dientes previos a la prueba?
 - ¿Vive con mujeres menores de 16 de años, niños o mujeres embarazadas?
- Le preguntamos a qué hora realizó la última comida.
- Le preguntamos en qué fase del ciclo menstrual se encuentran: Si es un chico rellenamos la casilla con un 0, si es chica le preguntamos cuando

tuvo la última menstruación o si se encuentra en esta fase ahora mismo.

Las fases posibles son:

- Menstruación, fase de sangrado = rellenamos con 1.
 - Fase Folicular, son los 13 días posteriores de finalizar el sangrado =rellenamos con un 2.
 - Ovulación, ocurre a los 14 días posteriores de finalizar el sangrado =rellenamos con un 4.
 - Fase Lútea; son 13 días posteriores a la ovulación (13 días antes del siguiente periodo) =rellenamos con 3.
- Si todas las condiciones previas están OK, podemos continuar con la prueba.
 - Colocar iButtons.
 - Llamamos a **YOLANDA** para que le coja la vía al participante y le saque los botes de sangre correspondientes. (1 bote morado y dos botes amarillos, rotulados con su código y nombre, cogeremos los que tienen entre paréntesis un 1). Si no se localiza a Yolanda, colocar iButtons.
 - Intentar que la vía sea en el brazo derecho, ya que en el brazo izquierdo hay termómetros que controlan la vasoconstricción.
 - Si la vía se le coge en el brazo izquierdo apuntar en planilla
 - Si el participante no se marea, cuando se termina la extracción apuntamos la HORA a la que esto se produce como inicio de registro de t^{a} termoneutral. (**hh:mm:ss**). Si el participante se mareara, esperamos a que se recupere completamente y recobre buen color antes de apuntar esta hora.
 - Pasados 10 minutos dese esa hora (la de inicio de registro de T° termoneutral) y si el participante lleva 25-30 minutos en la sala termoneutral:
 - Apuntaremos (en la planilla escalas), temperatura de la sala y humedad y realizaremos dos medidas de la tensión arterial a los participantes.
 - Les volveremos a explicar en qué consisten las escalas que van a rellenar durante la prueba
 - Pasamos la escala en la sala termoneutral. (ASHRAE y NRS)
 - Le decimos al participante que puede coger el móvil, libro, apuntes, música y lo acompañamos a la sala fría.

IMPORTANTE. LOS PARTICIPANTES ESTÁN CITADOS CADA 20 MINUTOS POR GRUPOS DE 4. DEBEMOS INTENTAR QUE ENTREN A LA SALA DE FRIO TAMBIÉN CADA 20 MINUTOS (ej. 8:30; 8:50; 9:10; 9:30) DENTRO DEL MISMO GRUPO DE 4 PERSONAS. ESTO FACILITARÁ EL DESARROLLO DEL RESTO DE LA PRUEBA.

- Apuntamos en el Excel “Fecha_Organización evaluación hospital”, la hora la que el participante entra en la sala fría.
- Apuntamos en la “planilla escalas” las distintas horas a las que tenemos que entrar a pasar escalas, medir tensión y temperatura de la sala.

3ª FASE: ENTRADA A LA SALA FRÍA:

*“Durante esta fase debemos estar atentos a las **sensaciones del paciente**. Si sienten que comienzan o van a comenzar a tiritar, subimos la temperatura del agua 2ºF y lo **ANOTAMOS EN LA PLANILLA**. Si la tiritona es incontrolada, coger albornoz, tapar zona de tiritona, y frotar zona durante 2 minutos. Si tras eso persiste la tiritona. Volvemos a subir la temperatura 2ºF más y volvemos a repetir el proceso descrito anteriormente.”*

- Apuntamos la hora en la que el participante entra en la sala fría (**hh:mm:ss**)
- Notificamos a la RESPONSABLE DEL RADIOFÁRMACO Y A YOLANDA a qué hora está prevista su inyección (60 minutos después de la entrada).
 - Si se trata de la primera vez que hablamos con la técnico de radiofarmacia, **le recordaremos que por favor tiene que apuntarnos la dosis exacta que carga en cada preparación (con dos decimales) y luego medir el resto que queda en la jeringa.**
- Minuto 20´ en sala fría: pasamos escalas y tomamos tensión arterial. Apuntamos temperatura y humedad de la sala. Apuntar valores de escalas en planilla.

- Minuto 40´ en sala fría: pasamos escalas y tomamos tensión arterial. Apuntamos temperatura, humedad de la sala. Apuntar valores de escalas en planilla.
- En el minuto 50´ avisamos a Yolanda de que en 5-10 minutos hay que realizar la extracción e inyectar radiofármaco.
- Minutos 60´ en sala fría: pasamos escalas y tomamos tensión arterial. Apuntamos temperatura, humedad de la sala.
 - **Yolanda realiza la segunda extracción e inyecta radiofármaco:** Apuntamos hora exacta a la que se inyecta.
 - **SUBIMOS LA TEMPERATURA DEL CHALECO 2°F MÁS**
 - Apuntar valores de escalas en planilla.
- Minuto 80´ del crono: pasamos escalas y tomamos tensión arterial. Apuntamos temperatura, humedad de la sala. Apuntar valores de escalas en planilla.
- Minutos 100´ del crono: pasamos escalas y tomamos tensión arterial. Apuntamos temperatura, humedad de la sala. Nos coordinamos con Yolanda y técnico de radiofarmacia hacer el PET/TAC. Apuntar valores de escalas en planilla.
- Minuto 115´ del crono: preguntamos si lleva cosas metálicas en el cuerpo, pasamos escalas y tomamos tensión arterial.
- Minuto 120´ del crono:
 - Quitamos chaleco
 - Quitamos todos los botones USAR CUBITERA Y COMPROBAR QUE NO QUEDA NINGUNO PUESTO.
 - Comprobamos que no lleva nada metálico (pendientes, pulseras, collares, aro del sujetador, piercings...).
 - Apuntamos temperatura, humedad de la sala.
 - Sacamos al participante de la sala.
 - Invitamos al participante a ir al servicio, solo si lo necesita.
 - Lo abrigamos con un albornoz
 - Lo acompañamos a la sala del PET

- Le explicamos que las manos deben ir hacia abajo, pegadas a la cadera, además de que la prueba dura menos de 10 minutos.
- Dejamos al participante en manos del técnico de radiofarmacia.
- **Apuntamos hora** a la que entra en el PET (**hh:mm:ss**)
- Apuntar valores de escalas en planilla.

4ª FASE: TRAS EL PET/TAC

- Recibimos al participante en la sala termoneutral, lo abrigamos y ofrecemos té, además le invitamos a cambiarse de ropa.
- Miramos cronograma y vemos si nos tiene que entregar algún acelerómetro o se lo tenemos que entregar nosotros. Si es así. Se lo entregamos, junto a su diario.
- **IMPORTANTE** informar de las condiciones POST PET
 - No retener orina.
 - Beber agua abundante
 - No acercarse a menos de 2 metros de embarazadas o menores de 16 años.
- Despedimos participante.

5ª FASE: AL FINALIZAR DÍA DE EVALUACIONES

- Si hay más participantes a lo largo del día que van a utilizar las máquinas, cambiaremos el agua destilada (SI LA TEMPERATURA OBJETIVO DEL PRÓXIMO ES MUCHO MAYOR QUE LA DEL ANTERIOR) y prepararemos la máquina para el siguiente participante.
- Apagamos todas las máquinas y recogemos ambas salas, DEJÁNDO TODO EL MATERIAL MUY BIEN RECOGIDO EN EL DESPACHO DE YOLANDA, O INCLUSO LLEVÁNDOSE EL QUE SE PUEDA LLEVAR A IMUDS JUNTO LAS MUESTRAS.
- Pedir a la técnico de radiofarmacia el papel donde ha apuntado cuál es la dosis que se la ha cargado a cada participante y cuál era el resto en la

jeringa. Calcular cual es la dosis inyectada (cargada-resto) y apuntar en planilla correspondiente del participante.

- Descargar los datos y enviarlos a datosactibate@gmail.com, como se describe:
 - Planilla Excel nombrada como “código_Planilla Hospital”, ej “2005_ Planilla Hospital”.
 - Carpeta .zip o .rar nombrada como “código_Temperatura hospital”, ej “2005_Temperatura hospital”. Dentro de esta carpeta se encontrará un archivo .csv por cada botón, nombrado con el número del botón (1, 2, 3, etc.).
 - Apuntar lo que corresponda en el archivo Case-Report de Dropbox.

3.3.3. Medición del TAP para los radiólogos.

Antes de introducir al participante en el TAC:

1. Registre a los participantes en el PACS con su NUSA, si no tuviera NUSA utilice el DNI de dicho participante **SIN LETRA**.
2. En el momento que clique en el botón de inicio del PET/TAC apunte la hora al lado de la lista de códigos que le darán esa misma mañana

A la hora de introducirlo en el TAC:

Cuando se tumbe el participante en la camilla se le dirá lo siguiente:

“Estire usted los brazos lo máximo posible hacia sus tobillos, una vez que haya llegado a la máxima extensión de los brazos relájelos al igual que sus hombros. Coloque los brazos debajo de su glúteo. La prueba durará en torno a 12 minutos, intente relajarse y respirar suave, si en algún momento se agobia dentro del tubo háganoslo saber con una señal con su mano.”

En resumen el participante irá:

- Con los brazos hacia abajo
- Ambas manos irán debajo del glúteo

Antes de iniciar el TAC

Cada PET TAC irá con 2 BED, el origen de estos BED será la base del cráneo hasta por encima del hígado. **Cada BED tendrá una duración de 6 minutos.**

La prueba tendrá una duración total de 12 minutos.

- Para los participantes que son muy grandes: Estableceremos el origen de los 2 BED en la base del cráneo hasta donde llegue la región de interés
- Para los participantes que son muy chicos: Estableceremos el origen de los 2 BED en la base del cráneo hasta donde llegue la región de interés, probablemente en estos participantes se incluya un poco hígado. Intentar que esta región sea lo más chica posible.

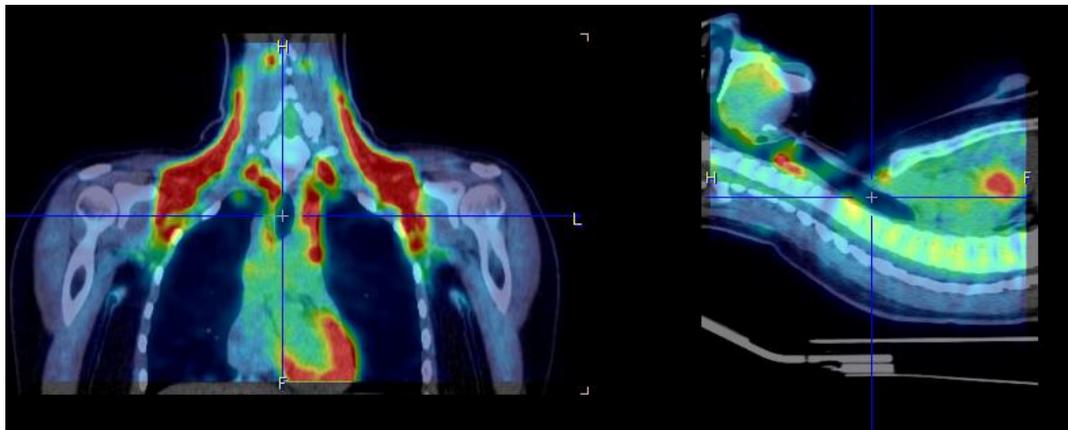


Figura 24: Ejemplo de la posición anatómica que los técnicos de medicina nuclear usaron para cuantificar el TAP. *Utilice estas imágenes como referencia de cuáles son las regiones de interés

3.3.4. Análisis informático del TAP.

Las imágenes del PET-TAC fueron analizadas usando el software “Beth Israel plugin for FIJI” [2], bajo la supervisión de un especialista en medicina nuclear (Dr. Llamas) [26]. Las regiones de interés (RDIs) fueron dibujadas semiautomáticamente desde el *atlas vertebrae* (Cervical 1) a la *thoracic vertebrae 4*, usando una técnica de análisis axial-3D. Las regiones como la boca, nariz o glándulas tiroideas no fueron incluidas para evitar posibles falsos positivos dentro de los RDIs. Calculamos el valor estandarizado de captación (VEC) como la captación de ^{18}F -FDG [(kBq/mL)/(dosis inyectada [kBq]/peso del participante [g])]. El volumen del TAP, así como su $\text{VEC}_{\text{medio}}$ y

VEC_{pico}, fueron obtenidos siguiendo las recomendaciones internacionales (BARCIST 1.0): umbral del VEC= $[1,2/(masa\ corporal\ magra/masa\ corporal)]$, y unidades Hounsfield (HU) entre -10 y -190] [27]. Brevemente, el volumen del TAP se calculó como la suma de los volúmenes identificados como TAP en cada RDI. El VEC_{medio} se calculó como la media ponderada del VEC_{medio} obtenido en cada RDI [28]. El VEC_{pico} era la media del VEC en un volumen esférico de 1 mm centrado en torno al VEC_{máximo} de todos los RDIs. También se dibujó una RDI en la aorta descendente (tejido de referencia) [27]. Como sólo incluimos la parte superior del cuerpo en el escáner PET-TAC, cuantificamos la captación de ¹⁸F-FDG (VEC_{pico}) de varios músculos esqueléticos comprendidos entre el *atlas vertebrae* y *la thoracic vertebrae 4*. Dibujamos una única RDI (de una capa) en la zona para-cervical, el esternocleidomastoideo, escaleno, músculo largo del cuello, trapecio, zona para-torácica, supraespinoso, subscapular, deltoides, pectoral mayor, y tríceps braquial, tanto en el lado izquierdo como derecho del cuerpo [29,30]. Posteriormente, calculamos la media de los músculos esqueléticos del lado derecho e izquierdo del cuerpo, así como de todos los músculos, para obtener un único valor representativo de toda la captación de ¹⁸F-FDG de la parte superior del cuerpo en cada participante.

PROTOCOLO PARA ANALIZAR IMAGENES DEL ACTIBATE

¿Cómo puedo abrir los archivos?

1. Tienes que ejecutar el programa clicando dos veces en “ImageJ-win64.exe”

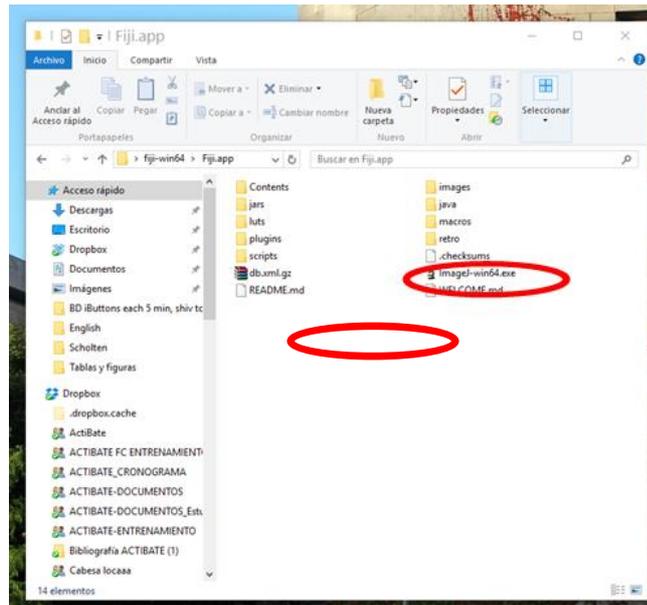


Figura 25: Imagen que muestra como ejecutar el programa para la cuantificación del TAP.

2. Cerrar todas las ventanas salvo (“Read Studies from CD or location on disk” y “(Fiji is Just) Image J). Clicando en “Browse” del archivo “Read Studies from CD or location on disk” deberás seleccionar la carpeta donde tienes todas las imágenes. Para analizar los siguientes participantes tan solo deberás cambiar el código del participante en la ruta y listo!

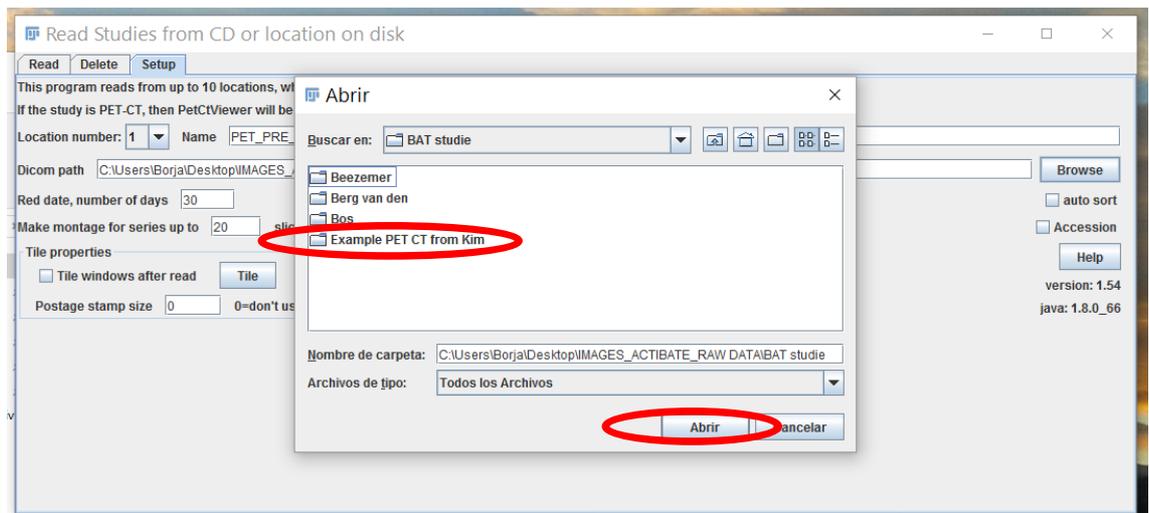


Figura 26: Como abrir una imagen PET/TAC (1)

3. Después de cargar el archivo en el “browser” deberás de clicar en read.

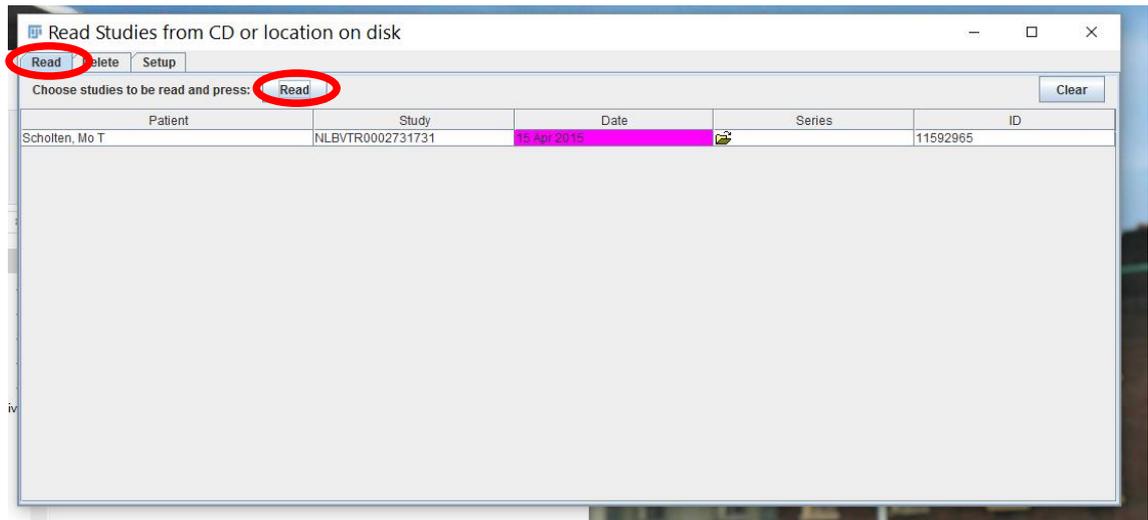


Figura 27: Como abrir una imagen PET/TAC (2)

4. Por cada participante se verán 3 archivos, nombrados normalmente como CT, AC o – (suele ser AU), como en la imagen. Si se seleccionan los tres archivos a la vez con el control + read... se abrirá automáticamente la fusión de ambas imágenes.

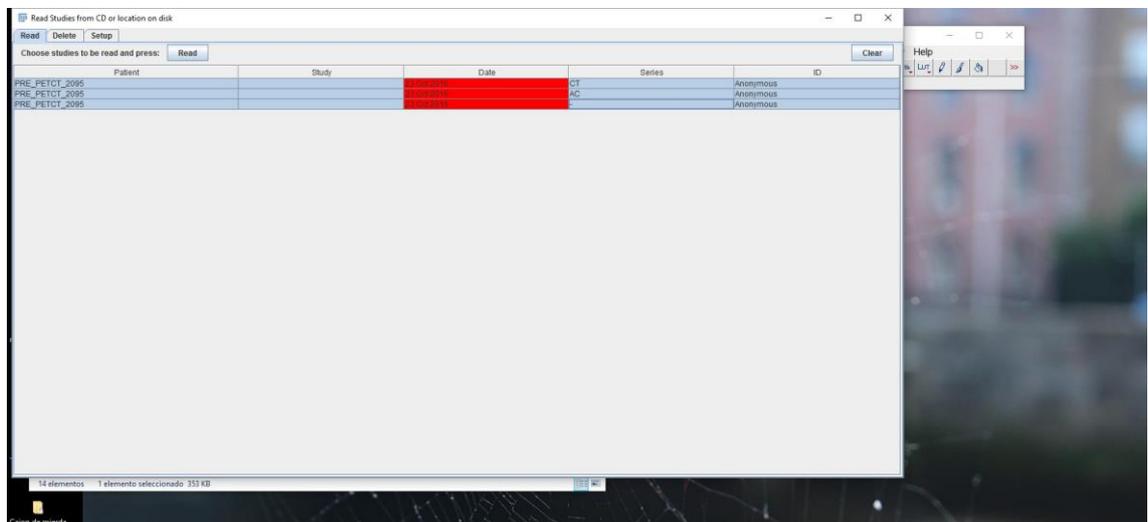


Figura 28: Como abrir una imagen PET/TAC (3)

5. En el momento que se nos abran las imágenes deberemos de introducir el:
- a. Introducir en el programa:
 - i. Peso y talla
 - ii. Cantidad de dosis
 - iii. Hora de inyección

- b. Deberemos apuntar en el Excel “Obsevaciones PET/CT.xlsx”:
- i. hora a la que se hizo el PET/CT.

TAP RDIs

1. Para dibujar estos RDIs tenemos que empezar a dibujarlos sobre las imágenes CT, en la *vista axial*.
2. Ten en cuenta que esta *vista* funciona como un espejo. La parte derecha de la imagen es la parte izquierda del cuerpo y viceversa. Sobre la imagen PET que aparece en la izquierda de la pantalla, deberás de clicar con el botón derecho sobre ella y seleccionar la opción *Fused*, se deberá obtener una imagen de los mismos colores que como la del ejemplo.

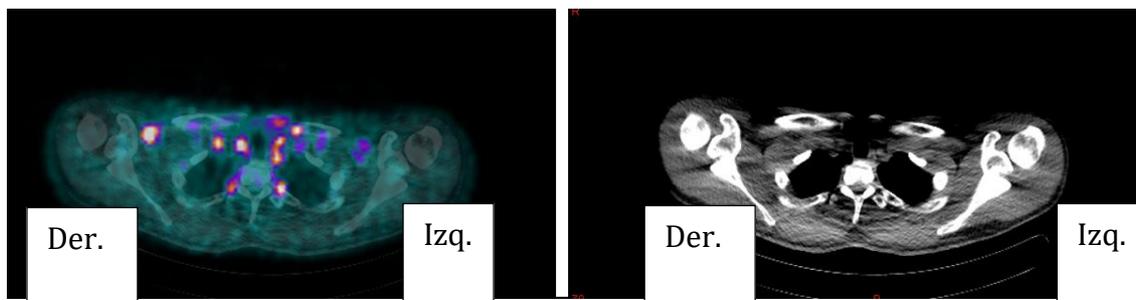


Figura 29: Visualización de una imagen PET/TAC

3. Tenemos que abrir el dialogo de Brown fat, RDIs, para ello debemos clicar en *Edit/ bron fat, RDIs*.

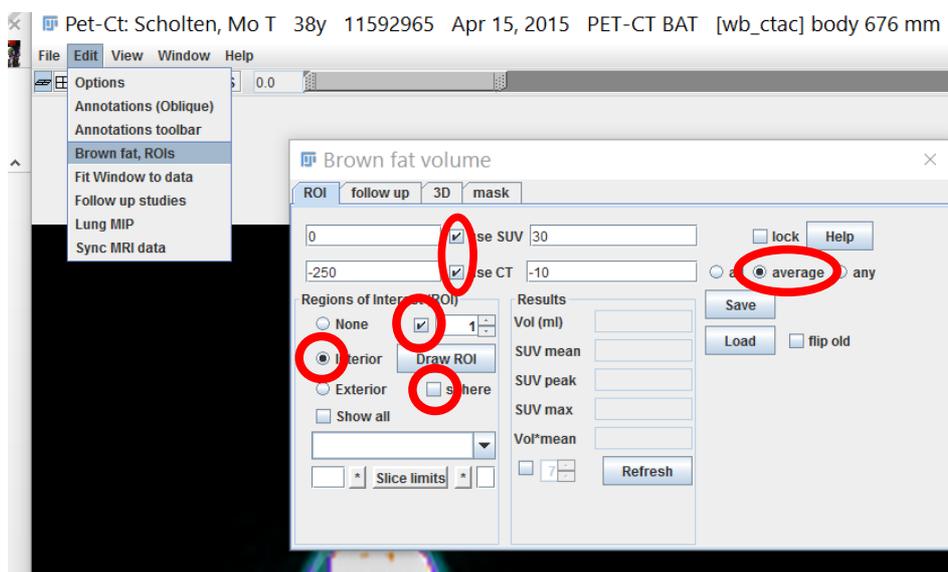


Figura 30: Items a seleccionar para una correcta cuantificación del TAP

- a. Tienes que comprobar que está marcados las siguientes opciones:
- i. Uso del VEC
 - ii. Uso del CT
 - iii. La opción “average”
 - iv. La opción interior
 - v. Debe estar marcado el tick que hay a la izquierda del cuadrado que va marcando la cantidad de RDIs que hay en la imagen.
 - vi. Tiene que estar deshabilitada la opción esfera

4. ¿Como definir un ROI?

Clicar en el botón *Draw Next*. Estate seguro de que el botón *sphere* está deshabilitado y que encima del botón *Draw next* aparece el numero 1, si es el primer RDI que vas a dibujar.

La cajita en blanco que hay abajo a la izquierda es para escribir el nombre de los RDIs. Es de vital importancia que todos los RDIs tengan el mismo nombre. Para ello nos fijaremos en la siguiente tabla para nombrarlos.

Tabla 4: Nombre de los RDIs

BAT RDIs	Significado	Muscle IZQUIERDA RDIs	Muscle DERECHA RDIs
1	Laterocervical izquierda	12	Sternocleidomastoideo
2	Laterocervical derecha	14	Trapezio
3	Supraclavicular izquierda	16	Deltoides
4	Supraclavicular derecha	18	Pectoral
5	Mediastino	20	Triceps
6	Paravertebral I	22	Elevador scapula
7	ROI general entre atlas y TH4.	24	Escaleno
WAT RDIs	Significado	26	Largo del cuello
		27	Largo del cuello

8	Detrás de TH2	28	Supraespinoso	29	Supraespinoso
9	Pliegue tripcipital izquierdo	30	Subescapular	31	Subescapular
RDIs referencia	Significado	32	Combo paravertebral	33	Combo paravertebral
10	Cerebelo	34	Combo Cervical	35	Combo Cervical
11	Aorta descendente				

Recuerda que para dibujar los RDIs en la zona izquierda del cuerpo los debes dibujar en la derecha y viceversa

La opción “slice limits” es para definir los límites de los RDIs en el eje axial. Tanto a la izquierda como a la derecha de la palabra “slice limits” hay dos casillas en blanco. Ambas son para establecer dichos límites. La caja de la izquierda es para establecer el límite inferior del RDI y la caja de la derecha para establecer el límite superior del ROI. Lo más alto que sea el número, lo más cerca te encuentras de la cabeza. Para establecer estos límites debes hacerlo sobre la imagen fusionada, (abajo a la izquierda). Necesitas ajustar la profundidad de dichas imágenes de forma independiente en el PRETEST y en el POSTEST.

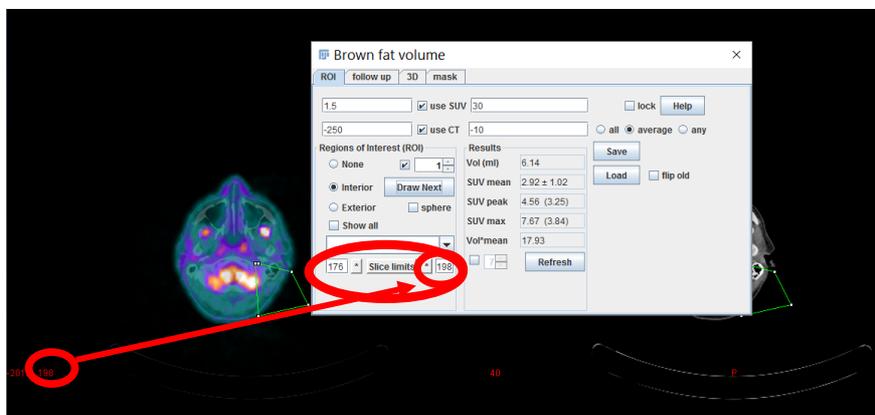


Figura 31: Como seleccionar los diferentes cortes para crear un volumen

CERVICAL BROWN FAT DEPOTS

-Latero-cervical izquierda: En la caja blanca de abajo a la izquierda deberá aparecer **1**. Este será su nombre. Cada vez que se haga un cambio en el ROI, hay que darle a Save.

-Latero-cervical derecha: Se llamará **2**

Estos depósitos se encuentran anatómicamente entre el **atlas bone** y la **cervical vertebra 6**.

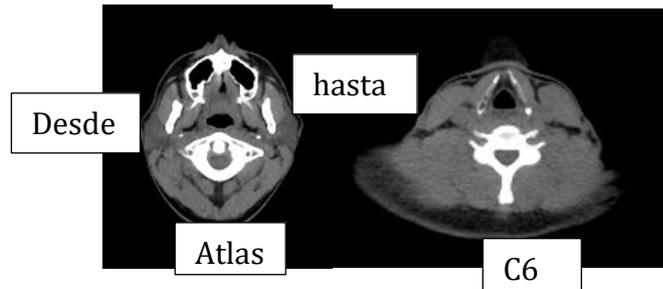


Figura 32: Rango para la cuantificación de la grasa parda cervical.

Primero hay que dibujar el RDI de la izquierda y después el de la derecha, es muy importante que las regiones ROJAS, parótidas (que aparecen en el ejemplo) queden fuera del ROI.

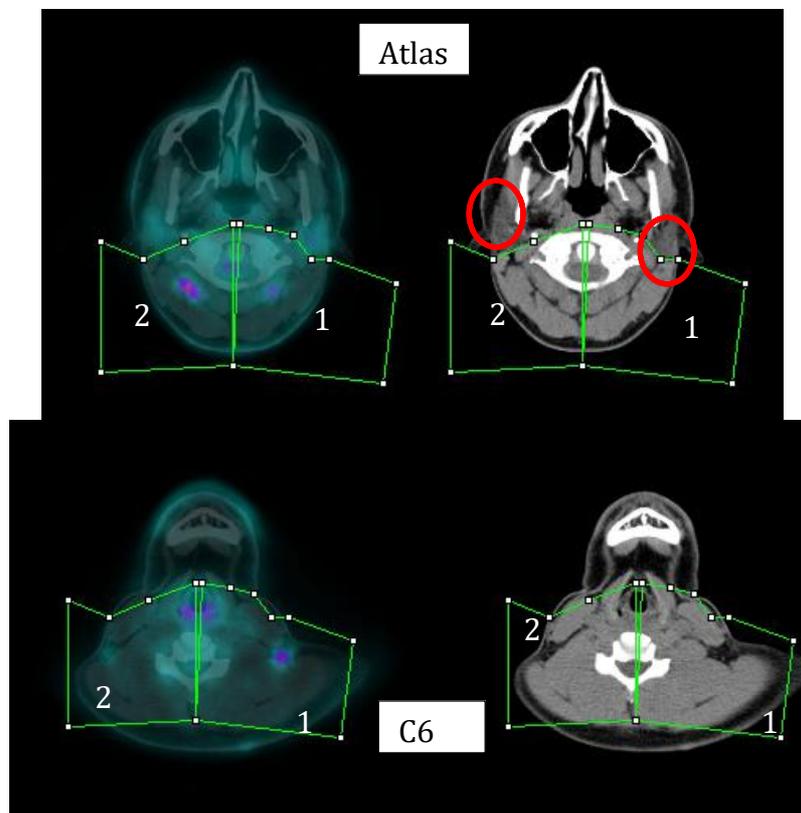


Figura 33: Visualización de los depósitos de TAP cervicales

DEPOSITOS FINAL-LATEROCERVICAL CON PARTE TORÁCICA.

- Supraclavicular izquierda: Se llamará **3**
- Supraclavicular derecha: Se llamará **4**
- Mediastino: Se llamará **5**: **DESDE TH2 A TH4: DEJAR FUERA TIROIDES Y TRAQUEA**
- Paravertebral I: Se llamará **6**

- ROI general: Se llamará **7** e irá desde atlas (límite superior de los RDIs, 1 y 2), hasta Th4, (límite inferior de los RDIs 3,4,5,6). **Evitar que entre la barbilla y boca en el RDI general**

Los RDIs van consecutivos en el numero de slices, es decir el último numero de slices de los RDIs cervicales, será el consecutivo de los siguientes.

Estos depósitos están situados entre **C7** and **Th4**. A excepción del RDI número 5 que empieza en TH2 para estar seguros de que no estamos incluyendo posibles falsos positivos.

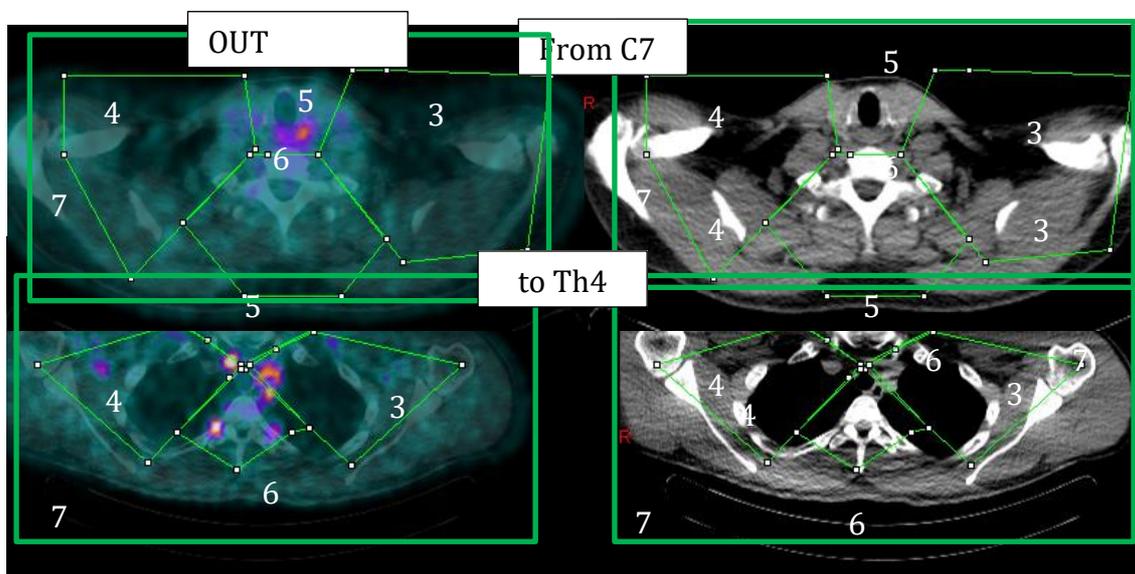


Figura 34: Visualización de los depósitos de TAP torácicos

IMPORTANTE, INSPECCIÓN VISUAL

Para cada uno de los RDIs deberemos de apuntar, cualquier incidencia que observemos. Por ejemplo: (i) el participante tiene empastes que impiden observar bien las delimitaciones de las zonas en el CT. (ii) La captación que aparece podría ser un falso positivo, debido a que hay algún musculo que capte mucho.

Si se da el caso de que algún participante tiene mucha captación muscular, se deberá apuntar como comentario general.

A nivel general deberemos de clasificar a los participantes como PET+ o PET-

Para ello esta clasificación la haremos en función de lo siguiente:

0. PET-: Nada de captación de glucosa en los depósitos de BAT. Pero el participante (CT negativos en la imagen)
1. PET-: Nada de captación de glucosa en los depósitos de BAT. Pero el participante tiene depósitos negros (CT negativos en la imagen)
2. PET+: Es una imagen en la que parece que el participante tiene algo de captación en zonas que anatómicamente son conocidas como TAP clásico.
3. PET+: Con esta imagen estamos totalmente seguro de que el participante tiene captación de glucosa en TAP depósitos.

Esta misma clasificación visual la haremos para los participantes que tienen captación en el **tiroides**.

0. Nada de captación del tiroides
1. Leve captación del tiroides
2. Gran captación del tiroides.

Para guardar la información

- a. Tanto como para el pretest como para el posttest habrá dos carpetas. Dentro de estas carpetas habrá dos carpetas una para TAP y otra para otros tejidos.
 - i. Estas carpetas se llamarán “BAT RDIs” y “others tissues”
- b. Dentro de la carpeta TAP RDIs, crearemos tantas carpetas como formas de analizar las imágenes tendremos.
- c. Los umbrales que se van aplicar son los siguientes. Cada uno de los umbrales habrá que guardarlos en su carpeta correspondiente (no modificar el nombre que sale por defecto):
 1. -180, -10 (HU); 1.5 de VEC
 2. SingleHU: esta es una nueva opción para descargar los datos lo más crudos posible. No ponemos criterio VEC,

ponemos criterio de HU (-300,100). Para ello deberemos de clicar en other y clicar en save, le pondremos como nombre el código de participante

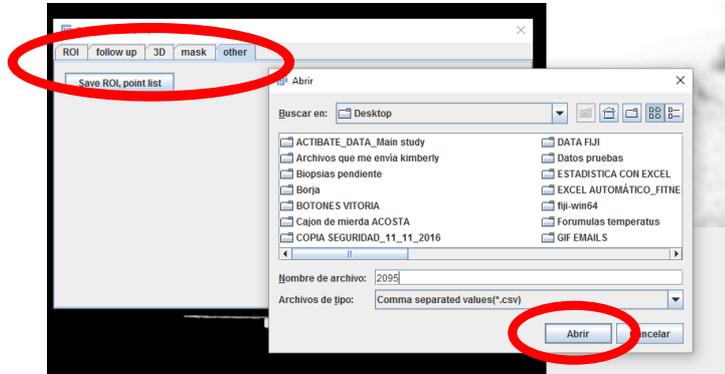


Figura 35: Como guardar un RDI extra.

3. -250,-50; 2.0
 4. Quitamos el tick en la celda de CT y dejamos solo el 2.0 de actividad y descargamos.
 5. 190, -10 en HU; VEC individualizado (para ello observar la casilla correspondiente a VEC individualizado en el excel de observaciones pet/ct.xlsx)
 6. Usando el VEC individualizado, le ponemos unos threshold del CT de:
 - -180,-10
 - -250,-50
 7. Usando el HU de -190, -10, le pones unos threshold de actividad de:
 - 2.0
 - 1.5
- Cada vez que apliquemos un umbral, deberemos clicar en el botón refresh para que este nuevo umbral tenga efecto sobre los RDIs seleccionados.

TAB, Músculos y tejidos de referencia RDIs.

Los RDIs de estos tejidos tenemos que dibujarlos en un Nuevo “brown fat dialog”. Tenemos que dibujar todos estos RDIs sobre el CT.

- You need to
 - ii. Deshabilitar la opción sphere
 - iii. Desahibilitar el uso del CT
 - iv. El VEC deberá estar habilitado desde 0 hasta 30.
 - v. Deberá estar marcado average e interior

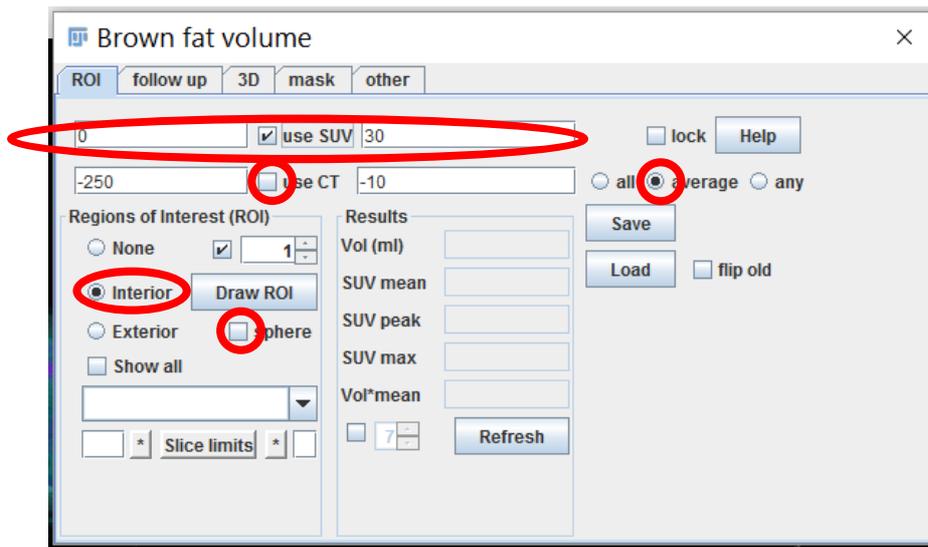


Figura 36: Como cuantificar la captación de 18F-FDG en otros tejidos diferentes al TAP

TAB RDIs

1. TAB detrás de TH2.

- a. Deberás encontrar la vertebra TH2
- b. El limite lo marcará, la cresta vertebral
- c. Establecer 1 limite de slices. Si se cogieran más slices, apuntarlo en observaciones
- d. Puede haber participantes a los que no se les pueda coger esta zona de grasa. Si es así reportarlo en el documento de observaciones.
- e. Nombrarlo como **8**

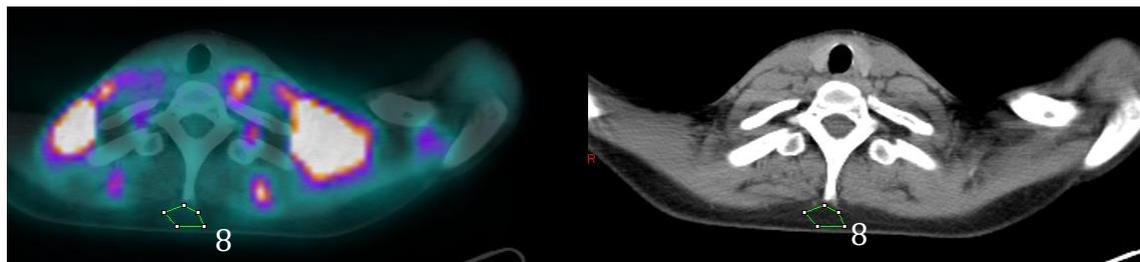


Figura 37: Cuantificación del depósito dorsocervical

2. WAT tripcipital izquierdo.

- a. Deberás de buscar el pliegue de grasa más grande en el brazo derecho en la zona tripcipital. Suele estar a la altura de TH4
- b. Intentar dibujar el RDI lo más ancho posible, sin tocar musculo y sin tocar la piel.
- c. Establecer 1 limite de slices. Si se cogieran más slices, apuntarlo en observaciones
- d. Puede haber participantes a los que no se les pueda coger esta zona de grasa. Si es así reportarlo en el documento de observaciones.
- e. Nombrarlo como **9**

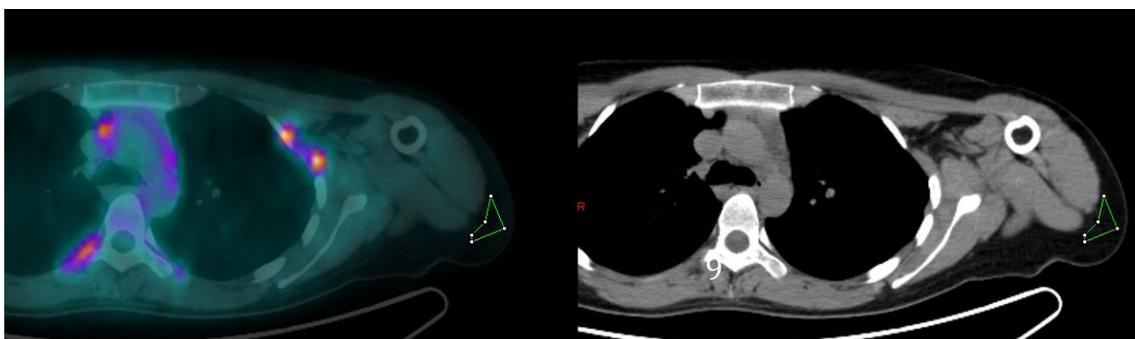


Figura 38: Cuantificación del deposito subcutáneo en el área tripcipital.

TEJIDO DE REFERENCIA CEREBELO RDI

1. Cerebellum RDI: Tenemos que dibujar este RDI dentro del organo.

- a. Primero deberemos marcar de forma dicotómica si a ese participante se le puede medir o no (ya que puede o no puede estar incluido en los BED que se hicieron en el PET/CT.
 0. No está incluido en la imagen
 1. Si está incluida en la imagen
- b. Esta zona siempre se encuentra encima del atlas.

- c. Establecer 1 límite de slices. Si se cogieran más slices, apuntarlo en observaciones
- d. Estate seguro de que está dibujado dentro del cerebellum
- e. Nómbralo 10

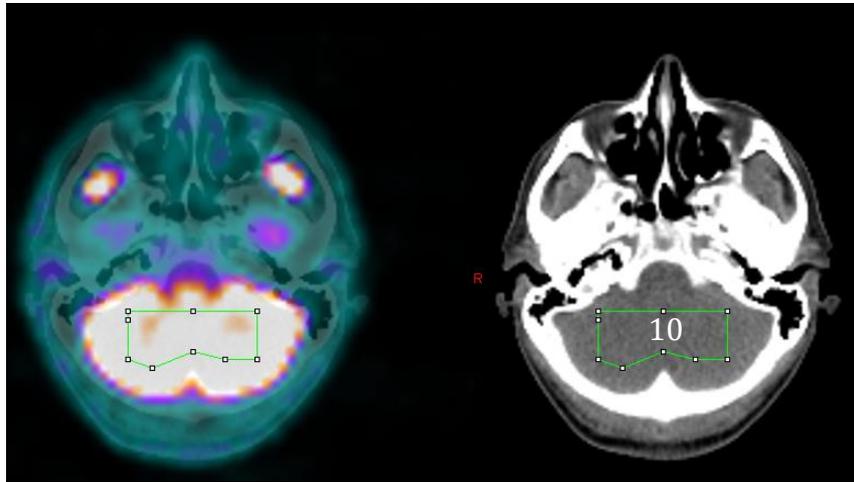
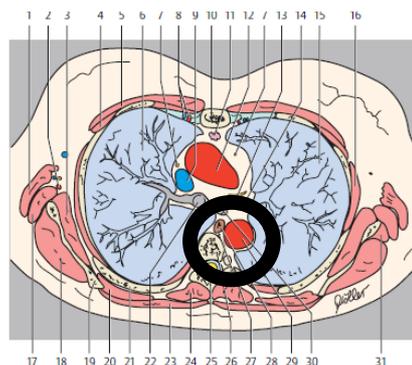


Figura 39: Determinación de la cantidad de 18FDG en el cerebelo

AORTA DESCENDENTE RDI

1. **Aorta descendente:** Es muy importante que este RDI se dibuje dentro de la aorta.
 - a. Tienes que encontrar TH5, TH6, es muy facil de encontrar visualmente.
 - b. Establecer 1 limite de slices. Si se cogieran más slices, apuntarlo en observaciones
 - c. Nombralo 11
 - d. Intenta evitar la zona de la aorta descendente que pueda estar rodeada de TAP paravertebral o TAP que rodee el miocardio. Si no se puede, dibujar el RDI y apuntarlo en observaciones.



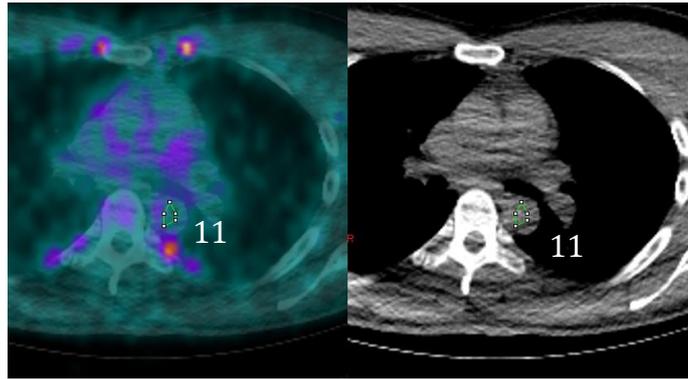


Figura 40: RDI en la aorta descendente

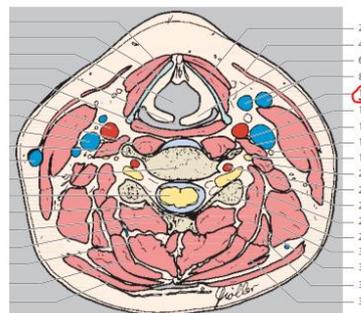
Descargar los RDIs de TAB y de reference tissues, en un Brown fat dialog independiente al de musculo o al de TAP. Para ello descargar la imagen:

- Con un criterio de VEC de 0 a 30
- Sin ningún criterio de HU.

MUSCULOS RDIs

Todos los musculos se hacen en la vista coronal.

- *Sternocleidomastoid, see table 1.*
 - a. Buscar la vertebra C5
 - b. Establecer 1 limite de slices. Si se cogieran más slices, apuntarlo en observaciones
 - c. Intentar evitar zonas de actividad del BAT, si acaso las hubiera apuntar en observaciones
 - i. Esternocleidomastoideo izquierdo nombrarlo como **12**
 - ii. Esternocleidomastoideo izquierdo nombrarlo como **13**



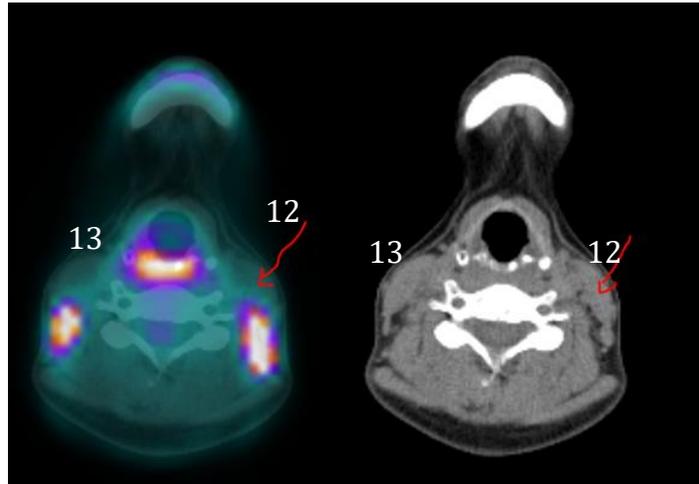


Figura 41: Cuantificación de 18F-FDG en el esternocleidomastoideo

- *Trapezius, see table 1.*

- Buscar la C7
- Establecer 1 limite de slices. Si se cogieran más slices, apuntarlo en observaciones
- Intentar evitar zonas de actividad del BAT, si acaso las hubiera apuntar en observaciones
 - i. Trapecio izquierdo nombrarlo como 14
 - ii. Trapecio derecho nombrarlo como 15

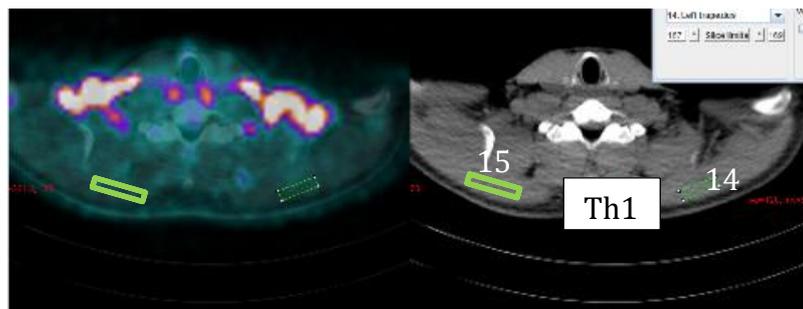


Figura 42: Cuantificación de 18F-FDG en el trapecio

- *Deltoides, ver table 2.*

- To use the **axial axis view**.
- Buscar la articulación glenohumeral.
- Normalmente suele estar entorno TH4

- Dibujar el RDI como en el dibujo, intentando coger las tres “cabezas” del deltoides)
- Establecer 1 limite de slices. Si se cogieran más slices, apuntarlo en observaciones
 - i. Deltoides izquierdo nombrarlo como 16
 - ii. Deltoides derecho nombrarlo como 17

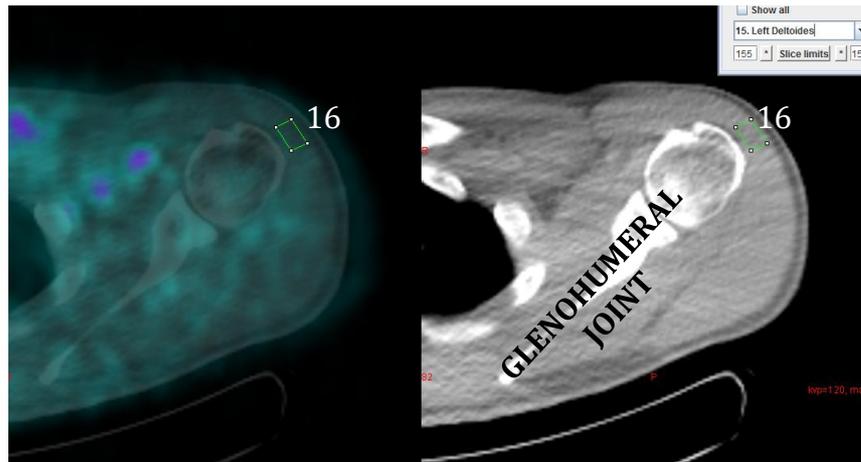
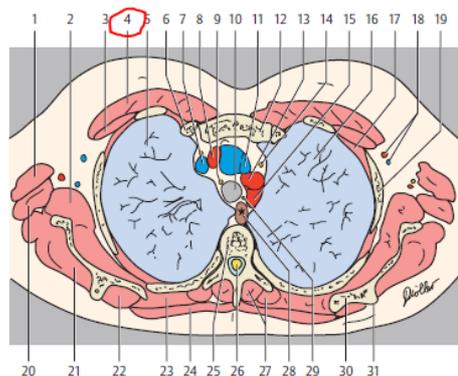


Figura 43: Cuantificación de 18F-FDG en el deltoides

- ***Pectoralis major***

- To use the **axial axis view**.
- Buscar TH4
- Establecer 1 limite de slices. Si se cogieran más slices, apuntarlo en observaciones
- Dibujalo similar a la imagen
 - i. Pectoral mayor izquierdo 18
 - ii. Pectoral mayor derecho 19



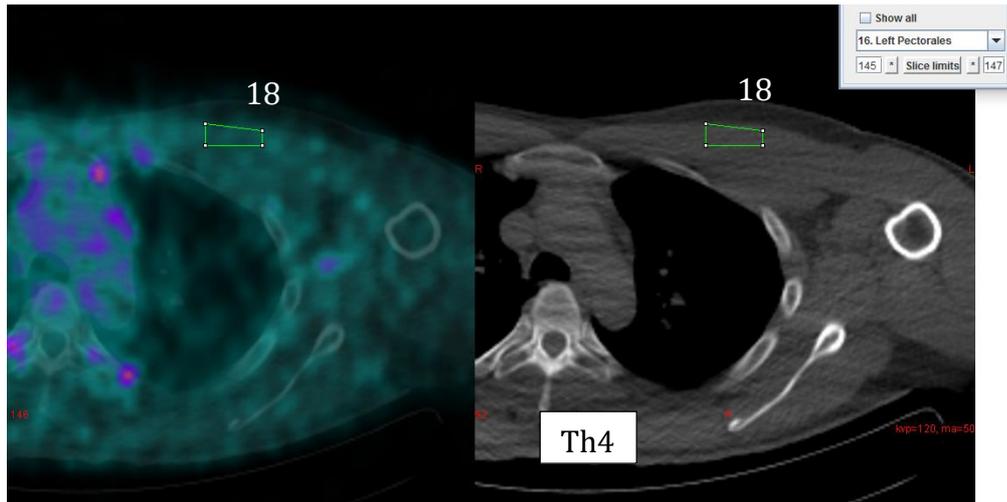


Figura 44: Cuantificación de 18F-FDG en el pectoral

- **Triceps braquial:**

- Buscar Th4
- Establecer 1 límite de slices. Si se cogieran más slices, apuntarlo en observaciones
- Dibujarlo en la misma zona como en el ejemplo en la porción del tríceps.
 - i. Tríceps izquierdo como 20
 - ii. Tríceps derecho como 21

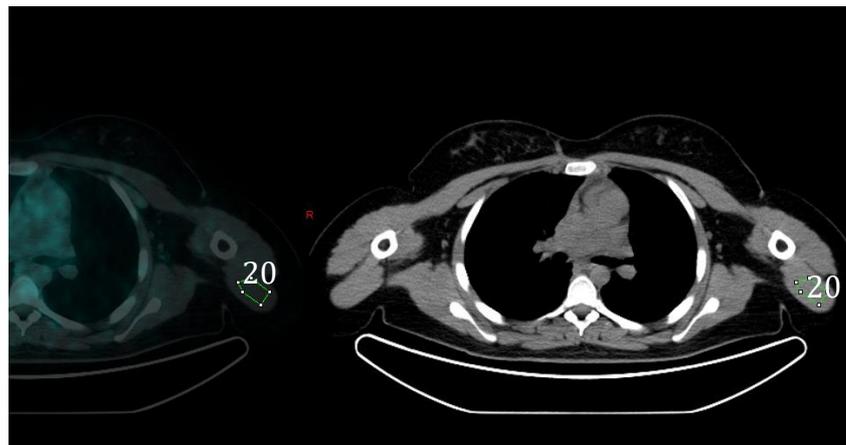


Figura 45: Cuantificación de 18F-FDG en el tríceps

- **Elevador de la escápula**

- Se encuentra a la altura de C4.
- Se puede ver afectado por el reflejo de captación del BAT.
- Establecer 1 límite de slices. Si se cogieran más slices, apuntarlo en observaciones
 - i. Elevador izquierdo nombrarlo como 22
 - ii. Elevador izquierdo nombrarlo como 23

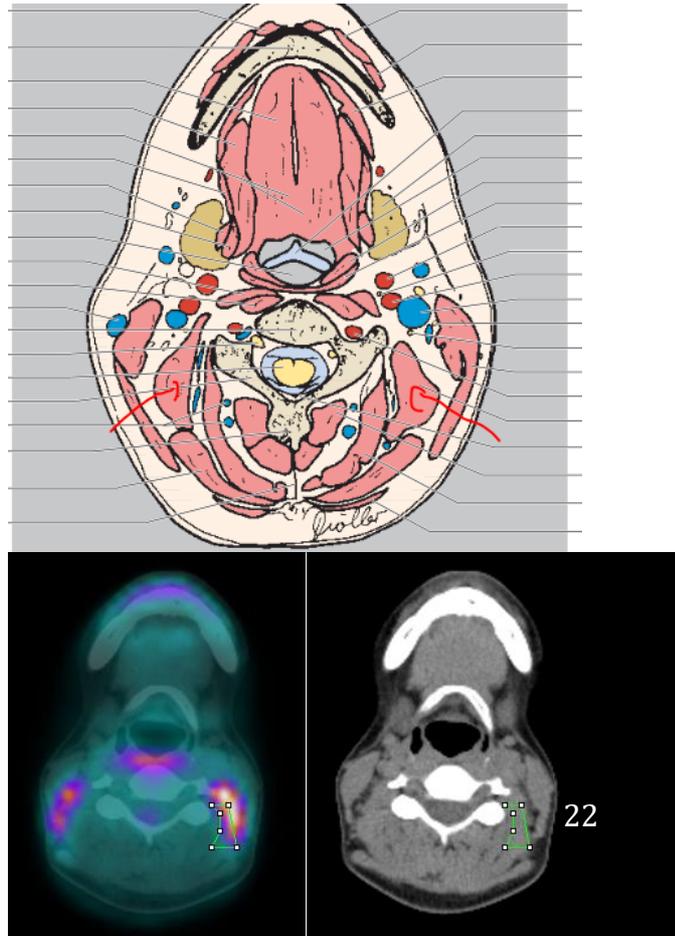


Figura 46: Cuantificación de 18F-FDG en el elevador de la escapula

- **Escaleno:**

- Este músculo está en torno C6-C7.
- Establecer 1 límite de slices. Si se cogieran más slices, apuntarlo en observaciones
- Esta captación muscular puede verse afectada por el reflejo de la captación del BAT, apuntar en observaciones.
- Dibujarlo en la misma zona que hay en el ejemplo de abajo.

- i. Escaleno izquierdo nombrarlo como 24
- ii. Escaleno derecho nombrarlo como 25

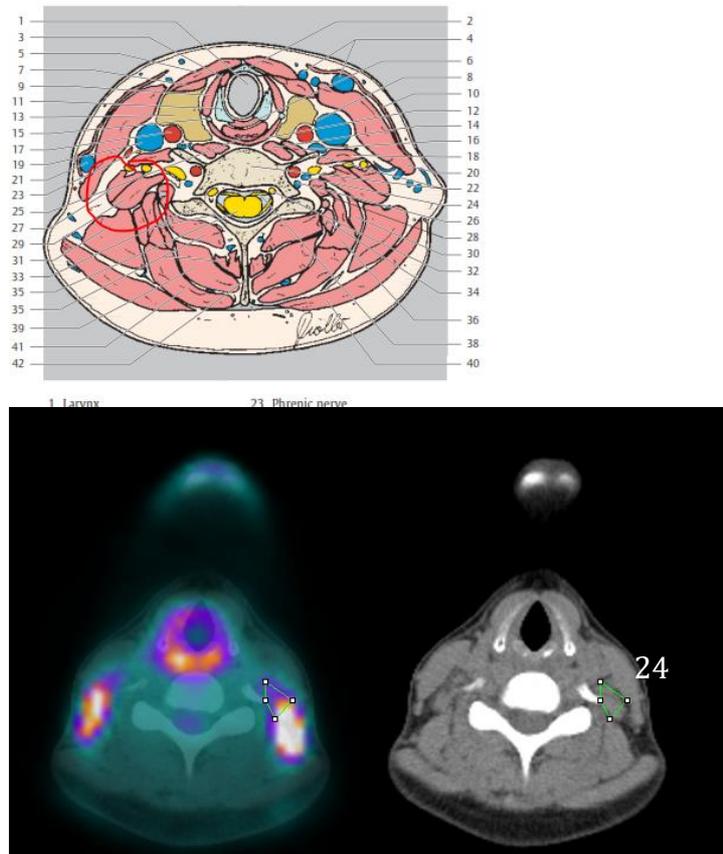


Figura 47: Cuantificación de 18F-FDG en el escaleno

- **Largo del cuello**

- Este musculo esta entorno C6-C7.
- Establecer 1 limite de slices. Si se cogieran más slices, apuntarlo en observaciones
- Esta captación muscular puede verse afectada por el reflejo de la captación del BAT, apuntar en observaciones.
- Dibujarlo en la misma zona que hay en el ejemplo de abajo.
- iii. Largo del cuello izquierdo nombrarlo como 26
- iv. Largo del cuello derecho nombrarlo como 27

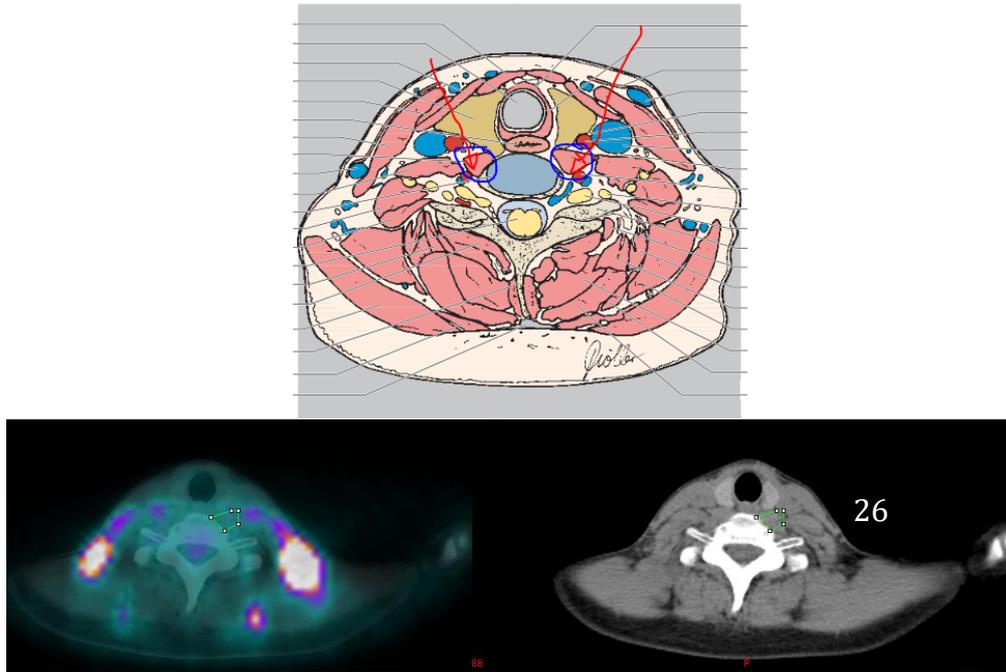


Figura 48: Cuantificación de 18F-FDG en el largo del cuello

- **Supraspinatus muscle.**

- Musculo situado a la altura de TH2, TH3.
- Se encuentra por encima de la escapula en el canal de Guille.
- Establecer 1 limite de slices. Si se cogieran más slices, apuntarlo en observaciones
 - i.** Supraespinoso izquierdo nombrarlo como 28
 - ii.** Supraespinoso derecho nombrarlo como 29

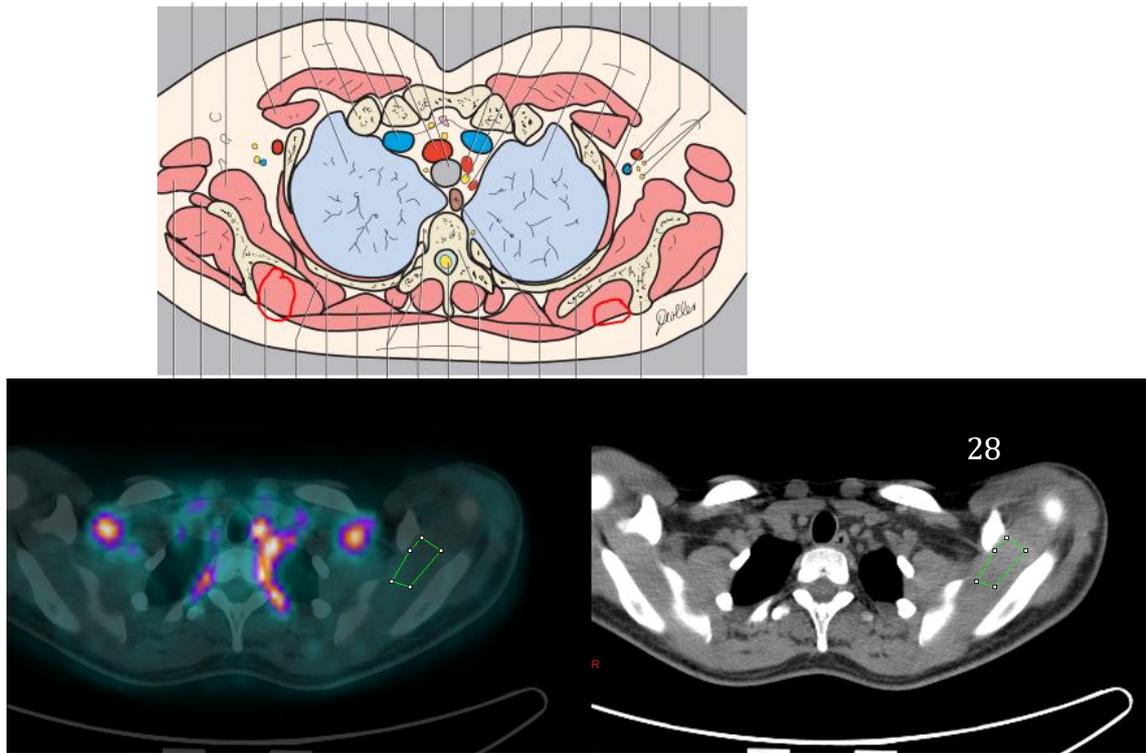


Figura 49: Cuantificación de 18F-FDG en el supraespinoso

- observaciones
 - i. Subescapular izquierdo nombrarlo como 30
 - ii. Subescapular derecho nombrarlo como 31

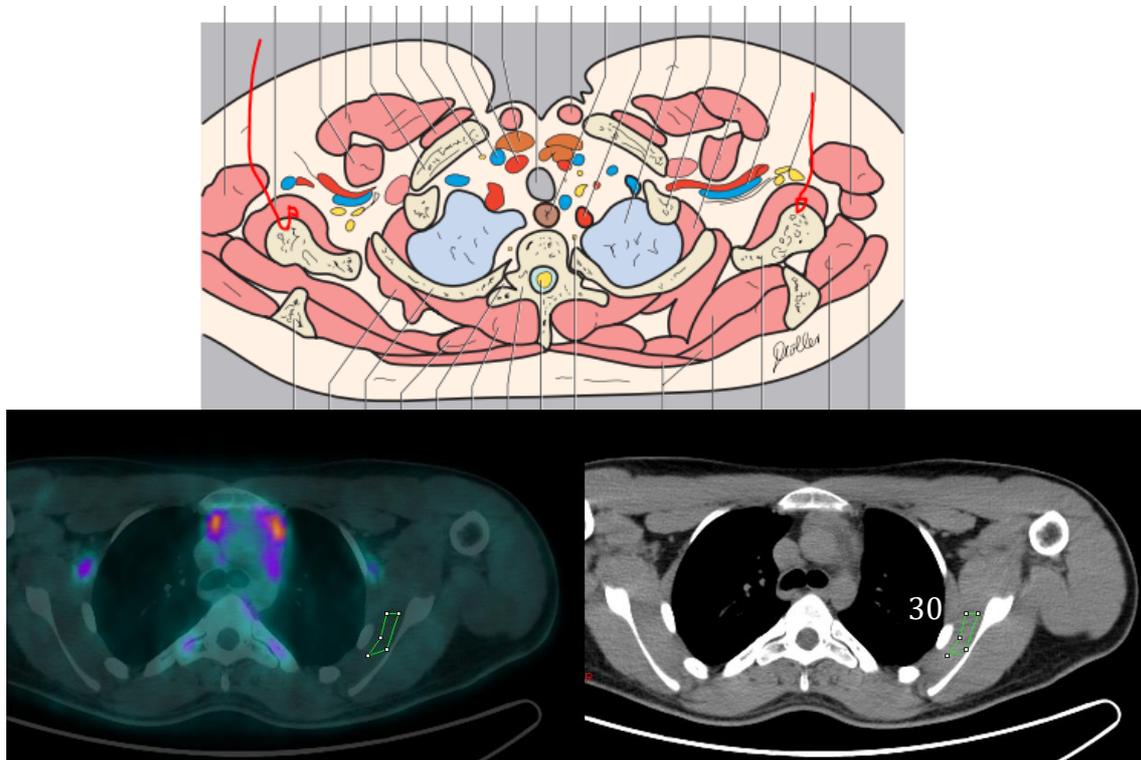


Figura 50: Cuantificación de 18F-FDG en el subescapular

- **Combo paravertebral: Erector spinae y serratus anterior**

- A la altura de TH2, TH3.
- Dibujar el RDI pegado a las vértebras, podría darse el caso de que esta captación muscular se vea falseada por captación del BAT.
- Establecer 1 limite de slices. Si se cogieran más slices, apuntarlo en observaciones
 - i. Combo paravertebral izquierdo, nombrarlo como 32
 - ii. Combo paravertebral derecho, nombrarlo como 33

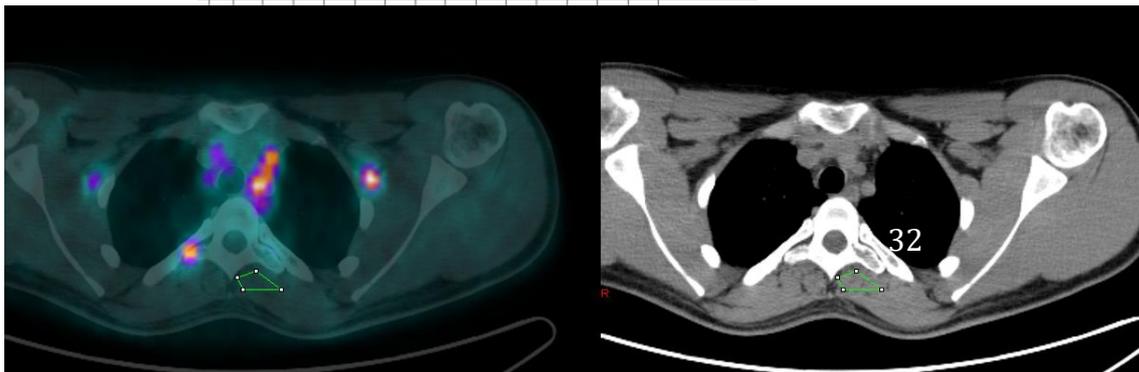
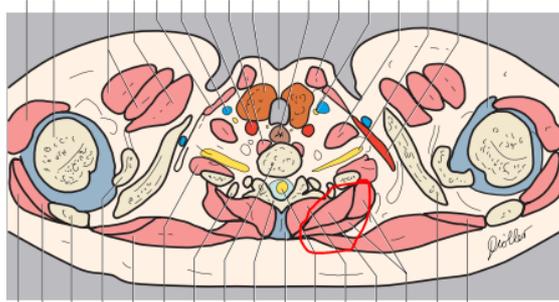


Figura 51: Cuantificación de 18F-FDG en varios músculos vertebrales

- **Combo cervical:**

- Hacer este RDI alrededor de C3-C4
- Dibujar el RDI pegado a las vertebrales cervicales.
- Establecer 1 limite de slices. Si se cogieran más slices, apuntarlo en observaciones
 - i. Combo cervical izquierdo, nombrarlo como 34
 - ii. Combo cervical derecho, nombrarlo como 35

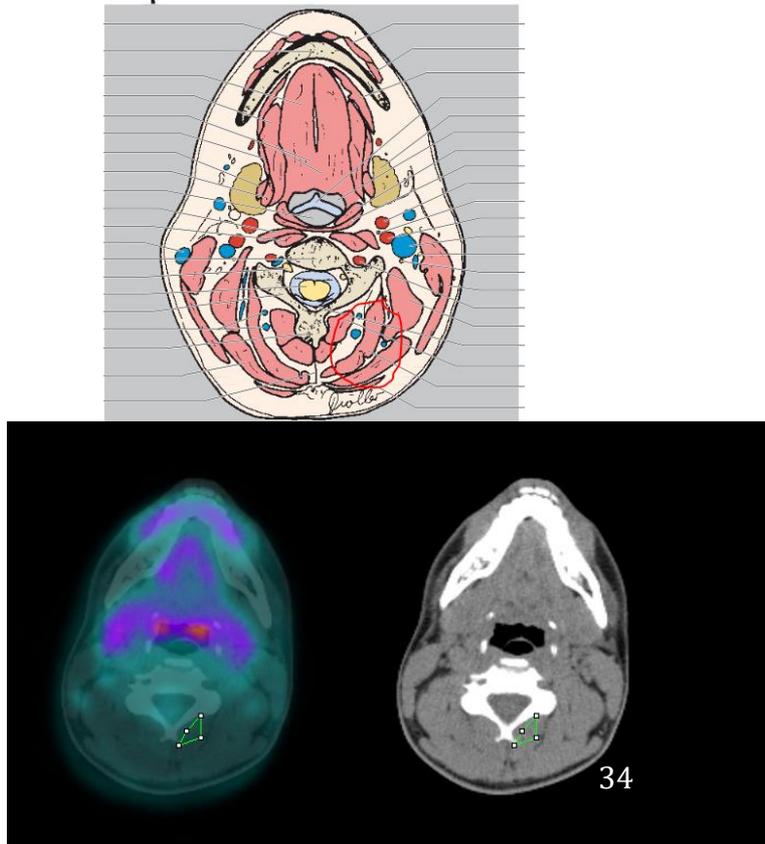


Figura 52: Cuantificación de 18F-FDG en varios músculos cervicales

2. Para guardar

- a. Recomendamos ir guardando los RDI de poco en poco, por si se queda el programa pillado.
- b. Descargar los RDIs de dos formas
 - i. Ambos RDIs, se descargarán con un criterio de VEC de 0 a 30
 - ii. Ahora:
 1. Mantenemos el criterio de VEC y aplicamos un criterio de HU de 10 a 100 y guardamos todos los RDIS
 2. Mantenemos el criterio de VEC y quitamos el criterio de HU.

COMO TRANSFERIR LOS RDIS PARA EL POSTEST:

Para ello, tan solo tenemos que abrir la segunda visita del participante, replicando hojas 1 y 2 del protocolo. En el momento que abrimos la segunda

visita y mantenemos la primera abierta se transfieren automáticamente los RDIs.

3.4. Cuantificación de la composición corporal

Por último y no menos importante, a todos los participantes se les cuantificó su composición corporal por absorciometría dual por rayos X (Hologic, Discovery WI). Medimos el peso y la altura de los participantes sin zapatos mientras llevaban una vestimenta estandarizada (ver arriba), usando una báscula SECA y un estadiómetro (modelo 700, Electronic Column Scale, Hamburgo, Alemania), y se calculó el índice de masa corporal (IMC) (kg/m^2). Los participantes se categorizaron como normo-peso ($\text{IMC} \geq 18,5$ and $< 25 \text{ kg}/\text{m}^2$), sobrepeso ($\text{IMC} \geq 25$ and $< 30 \text{ kg}/\text{m}^2$) y obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$) [31]. El índice de masa grasa (IMG) se calculó dividiendo el número de kilogramos (kg) de grasa corporal entre la altura en m^2 , y el índice de masa magra corporal (IMM) se calculó como el número de kg de masa magra corporal entre la altura en m^2 .

3.4.1. Protocolo para la Densitometría Ósea.

- Encender el DEXA (tanto ordenador, como el aparato) 30 minutos antes de su uso.
- Tras esos 30 minutos, pulsar el botón verde (power) y elegir el usuario QDR en la CPU.
- Una vez encendido se deberá realizar una calibración con el Phamton (colocar de forma correcta, Imagen 1)
- Cuando el phamton esté colocado deberemos iniciar el proceso “clicando” sobre la opción control de calidad automático y ajuste de Phamton (2 a 3 min. Aprox)

- Si el DXA calibra correctamente deberemos pulsar el botón aceptar y automáticamente se produce la calibración de la camilla. Si está correcta se deberá pulsar el botón continuar.
- Clicar en realizar examen, se deberá introducir los datos del paciente y los datos del evaluador. ¡MUY IMPORTANTE! Hay que seleccionar el tipo de examen (cuerpo completo, brazo, etc).
- Se subirá el paciente en la camilla totalmente relajado, en el caso de examen de cuerpo completo, el paciente deberá mantener los dedos de las manos pegadas y tratará de juntar los “dedos gordos” de los pies (rotación interna de cadera).
- Clic en iniciar exploración. ¡Importante! El evaluador deberá de permanecer retirado del paciente para prevenir la posible radiación.
- Una vez terminada la prueba, clic en analizar exploración. El examinador situará manualmente las porciones de grasa abdominal (L5-L3 ambas inclusive), visceral, subcutánea y el fémur si es necesario.
- Clic en cerrar y clic en generar informe.
- Al salir de la última exploración del día, clic en copia de seguridad.
- Clic en Archivar exploraciones
- Guardar todo en amarillo nº4
- Apagar CPU y DXA tras la última medición.

3.5. Análisis estadístico

Los datos aparecen como media \pm desviación estándar, a menos que se reporte otra cosa. Con el objetivo de estudiar la asociación entre la temperatura cutánea supraclavicular (en el período cálido, después de la exposición al frío, y la diferencia del frío a la temperatura cálida) con los parámetros del TAP (i.e. volumen, VEC_{medio} , y VEC_{pico}), así como con la actividad del músculo esquelético (i.e. VEC_{medio} y VEC_{pico}), llevamos a cabo un análisis de regresión lineal con los parámetros del TAP y la actividad del músculo esquelético como variables independientes y la temperatura cutánea supraclavicular como variable dependiente. Los análisis se llevaron a cabo en modelos de regresión separados. Los análisis fueron repetidos incluyendo el IMC, IMG, y el IMM como covariables. No hubo interacción entre el sexo, la temperatura cutánea supraclavicular, y los parámetros relacionados con el TAP o músculo esquelético. Por lo tanto, se llevaron a cabo los análisis para hombres y mujeres de forma conjunta. Todos los análisis fueron realizados usando el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS, v. 22.0, IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Armonk, NY, USA), y el nivel de significación fue establecido con $P < 0.05$.

4. RESULTADOS

RESULTADOS

Tanto los protocolos para la medición de la temperatura de la piel como de la cuantificación del tejido adiposo pardo se han desarrollado de una forma válida, tal y como se han desarrollado en Material y Métodos. Gracias a estos protocolos se han podido realizar la cuantificación de las variables principales del proyecto ACTIBATE, tanto temperatura de la piel como actividad y cantidad del TAP. A continuación, se procede a describir los principales resultados del objetivo específico: analizar la asociación entre la temperatura de la piel de la zona supraclavicular y la actividad y cantidad de tejido adiposo pardo en adultos jóvenes sanos.

La tabla 5 muestra las principales características de los participantes que se incluyeron en la presente tesis doctoral. Se puede observar en dicha tabla que hubo una mayor proporción de mujeres que de hombres. Los hombres tuvieron un mayor índice de masa corporal y mayor índice de masa magra en comparación con las mujeres. Sin embargo, las mujeres tuvieron una mayor actividad del TAP al igual que una mayor cantidad en comparación con los hombres.

Tabla 5. Características descriptivas de los participantes (n=88).

	TODOS (n=88)			MUJERES (n=57)			HOMBRES (n=31)		
	Media	±	DE	Media	±	DE	Media	±	DE
Edad (años)	21,9	±	2,1	21,8	±	2,1	22,2	±	2,2
Índice de masa corporal (kg/m ²)	24,5	±	4,3	23,5	±	3,5	26,3	±	5,1
Masa grasa (%)	35,5	±	7,7	38,3	±	6,1	30,4	±	7,7
Índice de masa magra (kg/m ²)	24,5	±	4,6	21,8	±	2,4	29,4	±	3,6
Índice de masa grasa (kg/m ²)	14,6	±	5,1	14,8	±	4,4	14,3	±	6,3
Tejido adiposo pardo Volumen (ml)	9,4	±	3,1	10,4	±	2,6	7,8	±	3,3
VEC _{medio} (g/ml)	2,01	±	0,24	2,12	±	0,21	1,88	±	0,21
VEC _{pico} (g/ml)	79,7	±	60,4	76,7	±	54,4	85,3	±	70,8
RDI _s musculares [VEC _{pico} (g/ml)]	3,96	±	1,92	4,24	±	2,10	3,46	±	1,44
Músculo largo del cuello Esternocleidomastoideo	12,27	±	8,31	13,23	±	8,78	10,51	±	7,16
Escaleno	1,32	±	0,50	1,35	±	0,57	1,25	±	0,34
Pectoral mayor	0,73	±	0,19	0,75	±	0,20	0,69	±	0,18
Tejido de referencia [VEC _{pico} (g/ml)]	1,21	±	0,78	1,28	±	0,86	1,08	±	0,61
Aorta descendente	0,49	±	0,26	0,53	±	0,23	0,43	±	0,29
Índice de masa corporal (kg/m ²)									
Masa grasa (%)	1,60	±	0,34	1,58	±	0,31	1,63	±	0,41

Los datos se presentan como media y desviación estándar. VEC valor estandarizado de captación; RDI_s: Regiones de interés.

Exposición a frío y temperatura de la piel

Dos horas de exposición a un protocolo de frío personalizado provocó un descenso de la temperatura media ($-2,7 \pm 0,9^{\circ}\text{C}$) de la piel, de la temperatura distal ($-6,5 \pm 1,6^{\circ}\text{C}$) de la piel (ambas $P \leq 0,01$), así como de la temperatura de la piel de la zona supraclavicular ($-1,0 \pm 0,7^{\circ}\text{C}$, $P=0,053$) (Figura 53).

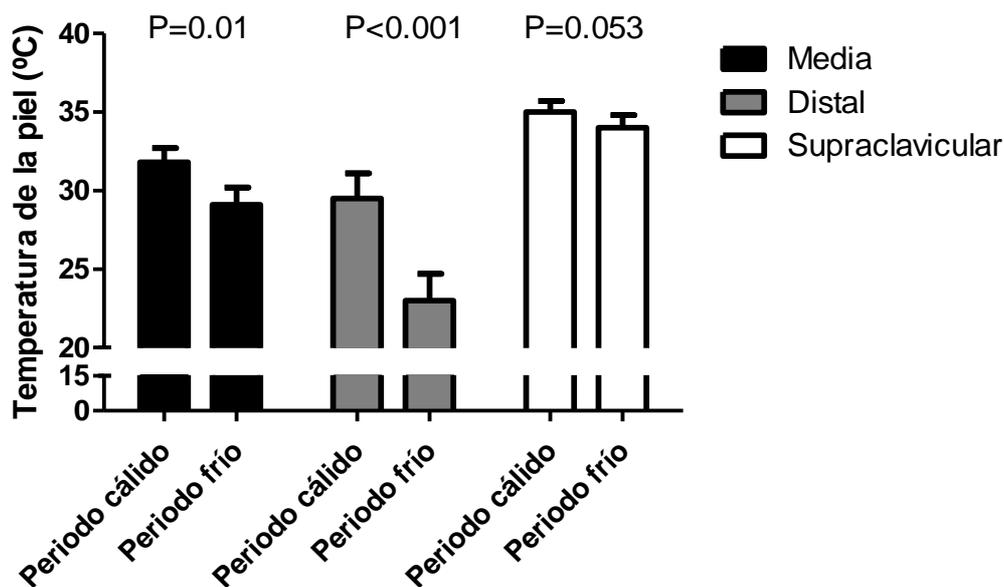


Figura 53. Temperatura de la piel durante el periodo cálido y al final de las 2 horas de exposición a un protocolo de frío personalizado. Datos presentados como media y desviación estándar.

Temperatura de la piel de la zona supraclavicular, VEC_{medio} y VEC_{pico} del TAP

No se observaron asociaciones entre la temperatura de la piel de la zona supraclavicular medida en el periodo cálido (Figura 54A), al final del protocolo de frío personalizado (Figura 54D), ni en la diferencia (del periodo frío al cálido, Figura 54G) con el volumen de TAP. La temperatura de la piel de la zona supraclavicular medida en el periodo cálido y en el frío personalizado se asoció positivamente con el VEC_{medio} ($\beta=0,822$; $R^2=0,097$; $P=0,007$ y $\beta=0,669$; $R^2=0,084$; $P=0,006$, ver Figura 2B y 2E respectivamente) y con el VEC_{pico} ($\beta=3,000$; $R^2=0,072$; $P=0,022$ y $\beta=2,448$; $R^2=0,060$; $P=0,021$, ver Figura 54C y 54F, respectivamente). No se encontraron asociaciones entre la diferencia de la temperatura de la piel de la zona supraclavicular y el VEC_{medio} (Figura 54H) ni VEC_{pico} (Figura 54I).

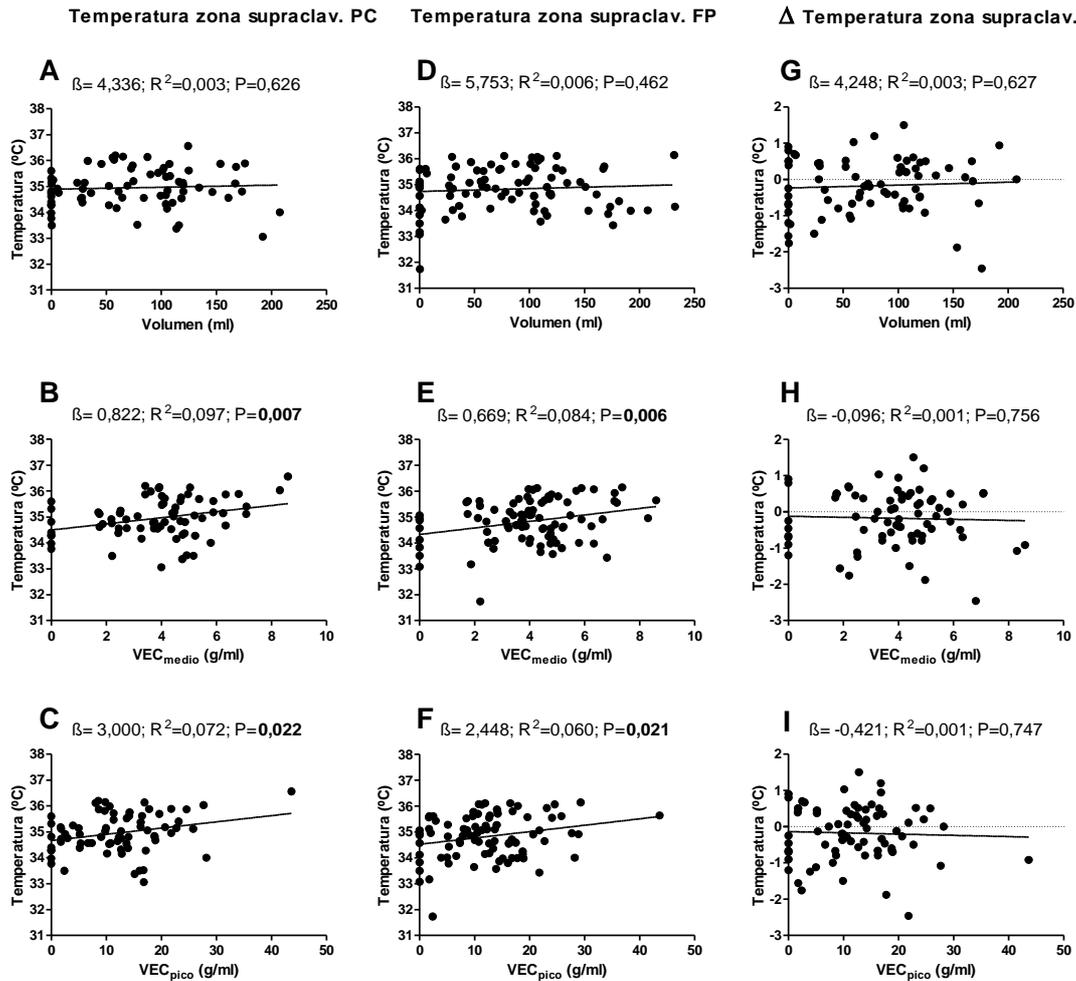


Figura 54. Asociaciones entre la temperatura de la piel de la zona supraclavicular en el periodo cálido (PC) (A, B, C; $n=73$), en el periodo de frío personalizado (FP) (D, E, F; $n=88$), y la diferencia en la temperatura de la piel de la zona supraclavicular del periodo cálido al periodo de frío personalizado (G, H, I; $n=73$) con tejido adiposo marrón (TAP) volumen (A, D, G) y actividad: VEC_{medio} (B, E, H) y VEC_{pico} (C, F, I). β , coeficiente beta no estandarizado; R^2 , coeficiente de determinación. Valor P en negrita indica diferencias estadísticamente significativas.

Todas estas asociaciones se repitieron con el análisis dividido por sexo y se observaron resultados similares (tabla 6). Por ejemplo, observamos que la mayoría de resultados permanecieron significativos solo en el grupo de mujeres. Esto podría estar explicado por el hecho de que hay un mayor tamaño de muestra en mujeres que en hombres. Además, en las regresiones lineales simples estudiamos si existía un efecto interacción entre hombres y

mujeres y no lo encontramos, por este motivo los análisis se han presentado juntando ambos sexos.

Tabla 6: Asociaciones entre la temperatura de la piel de la zona supraclavicular en el periodo cálido (PC), en el periodo de frío personalizado (FP), y la diferencia en la temperatura de la piel de la zona supraclavicular del periodo cálido al periodo de frío personalizado con tejido adiposo pardo (TAP) volumen y actividad (VEC_{medio} y VEC_{pico}) y con músculo esquelético dividido por sexo.

		n	Temperatura zona supraclav. PC			Temperatura zona supraclav. FP			Δ Temperatura zona supraclav.		
			β	R ²	P	β	R ²	P	β	R ²	P
TAP volumen (ml)	Mujeres	46	11,826	0,039	0,186	6,921	0,01	0,450	-4,039	0,004	0,664
	Hombres	27	-9,759	0,009	0,633	8,481	0,01	0,596	20,776	0,053	0,246
TAP VEC _{medio} (g/ml)	Mujeres	46	1,04	0,141	0,010	0,765	0,086	0,027	-0,327	0,013	0,448
	Hombres	27	0,218	0,009	0,631	0,291	0,028	0,369	0,193	0,009	0,632
TAP VEC _{pico} (g/ml)	Mujeres	46	4,069	0,113	0,013	2,625	0,059	0,069	-1,705	0,022	0,327
	Hombres	27	0,237	<0,001	0,916	1,38	0,025	0,392	1,435	0,021	0,469
Musculo VEC _{pico} (g/ml)	Mujeres	46	-0,072	0,071	0,079	-0,035	0,019	0,313	0,033	0,014	0,437
	Hombres	27	-0,057	0,04	0,32	0,004	<0,001	0,928	0,056	0,049	0,266

β, coeficiente beta no estandarizado; R², coeficiente de determinación. Valor P en negrita indica diferencias estadísticamente significativas.

Temperatura de la piel de la zona supraclavicular y captación muscular de ¹⁸F-FDG

No se encontró asociación entre la temperatura de la piel de la zona supraclavicular en el periodo cálido (Figura 55A), en el periodo de frío personalizado (Figura 55B), ni en la diferencia en la temperatura de la piel de la zona supraclavicular del periodo cálido al periodo de frío personalizado (Figura 55C) con la captación muscular de ¹⁸F-FDG (todas P>0.05).

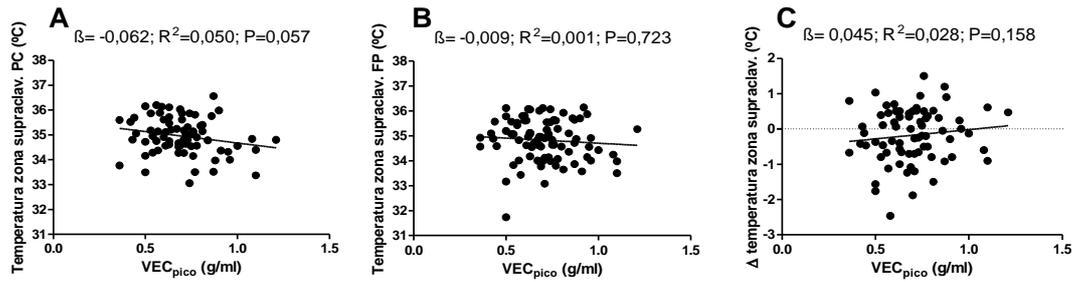


Figura 55. Asociaciones entre la temperatura de la piel de la zona supraclavicular en el periodo cálido (A; n=73), en el periodo de frío personalizado (B; n=73), y en la diferencia en la temperatura de la piel de la zona supraclavicular del periodo cálido al periodo de frío personalizado (C; n=73) y la media de la captación muscular de ^{18}F - Fluorodeoxiglucosa después de 2 horas de una exposición a frío personalizado. Las líneas discontinuas muestran el valor 0 para el eje x.

Análisis adicionales

Todas las asociaciones persistieron cuando se calculó el volumen y actividad TAP únicamente del área supraclavicular derecha. Los resultados tampoco cambiaron cuando se cuantificó el TAP mediante análisis de sensibilidad utilizando otros criterios de VEC y HU (VEC: 2.0; HU: No se aplicó [12] y VEC: 1.5; HU: de -10 a -180 [13]). Más aún, los resultados persistieron cuando la captación de ^{18}F -FDG del TAP y del músculo esquelético se multiplicó por el IMM% [10] (datos no mostrados). Los resultados se mantuvieron inalterados cuando se introdujo la temperatura del chaleco de enfriamiento como co-variable (datos no mostrados).

Cabe destacar que cuando se repitieron los análisis incluyendo como covariables IMC, IMG, y el IMM, la mayoría de resultados persistieron significativos. Estos resultados sugieren que las asociaciones positivas que se están observando en la presente tesis doctoral son independientes al sexo y la composición corporal.

Tabla 7. Asociaciones entre la temperatura de la piel de la zona supraclavicular en el periodo cálido (PC), en el periodo de frío personalizado (FP), y la diferencia en la temperatura de la piel de la zona supraclavicular del periodo cálido al periodo de frío personalizado con tejido adiposo pardo (TAP) volumen y actividad (VEC_{medio} y VEC_{pico}) y con músculo esquelético, ajustando por variables de composición corporal.

	Temperatura zona supraclav. PC			Temperatura zona supraclav. FP			Δ Temperatura zona supraclav.		
	β	R ²	P	β	R ²	P	β	R ²	P
Modelo 1: IMC									
Volumen (ml)	15,409	0,127	0,094	16,540	0,138	0,039	4,065	0,094	0,628
VEC_{medio} (g/ml)	0,057	0,109	0,005	0,744	0,090	0,005	-0,095	0,002	0,758
) VEC_{pico} (g/ml)	3,927	0,111	0,005	3,052	0,082	0,008	-0,428	0,007	0,744
Modelo 2: IMG									
Volumen (ml)	11,989	0,127	0,173	14,556	0,176	0,053	4,331	0,107	0,603
VEC_{medio} (g/ml)	1,024	0,166	0,001	0,841	0,128	0,001	-0,094	0,029	0,758
) VEC_{pico} (g/ml)	0,562	0,178	0,002	3,334	0,151	0,002	-0,412	0,058	0,747
Modelo 3: IMM									
Volumen (ml)	7,577	0,019	0,421	10,121	0,030	0,227	4,301	0,014	0,623
VEC_{medio} (g/ml)	0,696	0,117	0,029	0,537	0,084	0,038	-0,100	0,056	0,740
) VEC_{pico} (g/ml)	2,708	0,078	0,049	2,079	0,069	0,067	-0,433	0,027	0,738

IMC: Índice de masa corporal; IMG: Índice de masa grasa; IMM: índice de masa muscular. Modelo 1: IMC se introdujo como covariable; Modelo 2: IMG se introdujo como covariable y; Modelo 3: IMM se introdujo como covariable. β , coeficiente beta no estandarizado; R², coeficiente de determinación. Valor P en negrita indica diferencias estadísticamente significativas.

Por último, decidimos repetir estas asociaciones, pero divididas por categorías de IMC. Al hacer estos análisis sorprendentemente observamos que el grupo de sobrepeso es el grupo que está dirigiendo todas las asociaciones positivas, mientras que en los grupos de obesidad y normo-peso

Tabla 8: Asociaciones entre la temperatura de la piel de la zona supraclavicular en el periodo de frío personalizado (FP) con tejido adiposo pardo (TAP) volumen y actividad (VEC_{medio} y VEC_{pico}) y con músculo esquelético, dividido por categorías de peso corporal.

VARIABLES	Normo-peso (n=55)			Sobrepeso (n=20)			Obesidad (n=10)		
	β	R^2	P	β	R^2	P	β	R^2	P
TAP									
Volumen (ml)	- 2,494	0,001	0,789	27,521	0,189	0,055	65,093	0,139	0,289
VEC_{medio} (g/ml)	0,510	0,037	0,160	0,900	0,243	0,027	1,407	0,156	0,259
VEC_{pico} (g/ml)	1,097	0,012	0,423	5,284	0,258	0,022	5,784	0,124	0,317
Músculo	- 0,034	0,017	0,338	0,033	0,026	0,496	0,274	0,423	0,042

β , coeficiente beta no estandarizado; R^2 , coeficiente de determinación, Valor P en negrita indica diferencias estadísticamente significativas.

las asociaciones significativas desaparecieron (Tabla 8). Curiosamente, en el grupo de obesidad observamos una asociación positiva entre la cantidad de glucosa que consumió el músculo esquelético con la temperatura supraclavicular. Estos resultados apoyan y sugieren la hipótesis de que quizás otros tejidos podrían estar involucrados en la regulación y contribución de la temperatura supraclavicular.

5. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Gracias a la presente Tesis Doctoral, hoy en día el Hospital Virgen de las Nieves cuenta con las herramientas y protocolos necesarios para cuantificar la temperatura de la piel y la actividad y cantidad del TAP de una forma válida y fiable, siendo de esta forma el único centro de España capaz de realizar esta medida. Estos protocolos han permitido que el grupo ACTIBATE haya publicado 26 artículos científicos basados en la temperatura de la piel y/o TAP, demostrando que quizás el TAP en humanos no está involucrado en el metabolismo de la forma que se esperaba al comienzo del proyecto. Dicho esto, los resultados del objetivo principal de la presente Tesis Doctoral muestran que la temperatura cutánea de la zona supraclavicular se asocia con la actividad del TAP en adultos jóvenes con amplio rango de IMC. Además, se observó que la temperatura cutánea de la zona supraclavicular no se asocia a la cantidad de TAP, ni a la actividad metabólica del músculo esquelético inducida por frío. Por lo tanto, estos resultados sugieren que la temperatura cutánea de la zona supraclavicular, medida en condiciones termoneutrales o tras una exposición a frío moderado, es un indicador de la actividad del TAP en adultos jóvenes sanos. Esto implicaría que la medida de la temperatura cutánea de la zona supraclavicular con un termómetro podría ser utilizada como un marcador indirecto de la actividad del TAP, lo que permitiría evaluar la actividad de este tejido en clínica, sin necesidad de aplicar estímulos desagradables (e.g. frío) o realizar pruebas que impliquen radiación (e.g. PET-TAC). Sin embargo, los resultados del presente estudio deben ser interpretados con precaución ya que la varianza explicada de la actividad del TAP por la temperatura cutánea de la zona supraclavicular es relativamente baja.

Asociación entre la temperatura cutánea de la zona supraclavicular y la actividad y cantidad de TAP.

El hallazgo de nuestro estudio coincide con las observaciones de Boon y cols. [10]. Ellos además mostraron una asociación entre la temperatura cutánea de la zona supraclavicular y la cantidad de TAP. Por otro lado, van der Lans y cols. [11] mostraron una asociación entre la actividad del TAP y el cambio producido por el frío en temperatura cutánea de la zona supraclavicular (restando el dato obtenido al final de la exposición a frío al dato del principio de la exposición a frío), aunque no mostraron datos de la asociación de la temperatura cutánea de la zona supraclavicular antes o al final de la exposición a frío por separado.

Las discrepancias entre estudios podrían deberse a diferencias en: a) Los criterios de actividad y radiodensidad (Hounsfield units) para determinar presencia de TAP [27]; b) Protocolos de frío previos al PET-TAC; c) características de los participantes del estudio (e.g. edad, sexo, composición corporal); d) tamaño muestral. Por esta razón, repetimos los análisis aplicando los criterios de actividad (umbral VEC) y radiodensidad (unidades Hounsfield) para determinar presencia de TAP utilizados por Boon y cols. [10] y van der Lans y cols. [11], y encontramos resultados similares. El protocolo de frío aplicado en nuestro estudio es similar, aunque no completamente igual que los estudios mencionados. En su caso, la determinación del umbral de tiritar se realizó el mismo día que el PET-TAC, mientras que en el nuestro se realizó 48-72 horas antes. Esto determina que la duración de la exposición al frío en los estudios de Boon y cols. [10] y van der Lans y cols. [11] sea mayor que en el nuestro, lo que podría influir en los resultados (e.g. provocando una hipotética fatiga del TAP, reduciendo así su actividad al final de la exposición a frío).

Los participantes de los estudios Boon y cols. [10] y van der Lans y cols. [11] eran hombres jóvenes y delgados de ambos casos, mientras que nuestro estudio incluyó tanto hombres como mujeres, entre los que se encontraban

personas con sobrepeso y obesidad. Por último, cabe destacar que la muestra de nuestro estudio era de mayor tamaño (n=88 participantes) que la de Boon y cols. [10] (n=24 participantes) y van der Lans y cols. [11] (n=36 participantes).

Asociación entre la temperatura cutánea de la zona supraclavicular y la actividad metabólica inducida por frío del músculo esquelético.

Durante la exposición al frío, el gasto energético se incrementa para mantener estable la temperatura central. Este incremento de gasto energético para producir calor es provocado por el incremento de la actividad del TAP, pero sobre todo por el incremento de la actividad metabólica inducida por frío del músculo esquelético [32]. Concretamente, estudios previos han mostrado que esta contribución muscular a la termogénesis inducida por el frío es especialmente producida en la musculatura de la zona cervical (e.g. esternocleidomastoideo, escaleno, largo del cuello) [30]. Por esta razón, cabe hipotetizar que la temperatura cutánea de la zona supraclavicular esté relacionada con la actividad metabólica inducida por frío del músculo esquelético. Sin embargo, los resultados del presente estudio demuestran ausencia de asociación entre la actividad metabólica inducida por frío del músculo esquelético (determinada mediante captación de ^{18}F -FDG) y la temperatura cutánea de la zona supraclavicular, e incluso una tendencia hacia una asociación inversa.

Por lo tanto, estos resultados no sugieren una influencia de la actividad termogénica muscular en la temperatura cutánea de la zona supraclavicular. En este sentido, debe considerarse que muchos de los grupos musculares que se han descrito como especialmente activos en respuesta al frío se localizan en regiones relativamente alejadas de la piel. Además, la presencia de grandes vasos sanguíneos en la zona supraclavicular podría estar distorsionando en

la relación entre la temperatura cutánea de la zona supraclavicular y el metabolismo muscular [33].

Limitaciones

Se debe considerar que, en nuestro estudio, tanto la actividad del TAP como la actividad del músculo esquelético se han determinado mediante ^{18}F -FDG. Podría ocurrir que la actividad cuantificada mediante este radiofármaco no representara la actividad metabólica real de una forma proporcional, ya que tanto el TAP como el músculo esquelético consumen fundamentalmente ácidos grasos en exposiciones a frío moderado como las que se han aplicado. Por otro lado, nuestro estudio incluyó solo a participantes jóvenes y sanos, por lo que desconocemos si estos resultados podrían aplicarse a poblaciones mayores y o con enfermedad metabólica o cardiovascular, que son precisamente aquellas en las que más interés clínico tiene la monitorización de la actividad del TAP.

6. CONCLUSIONES Y FUTURAS PERSPECTIVAS

La principal conclusión de la presente tesis doctoral es que, gracias a esta Tesis Doctoral, el Hospital Virgen de las Nieves es el único centro de España capaz de cuantificar de forma válida y fiable la temperatura de la piel y el TAP. Esta Tesis convierte a dicho centro en un Hospital de referencia para el estudio de como este tejido puede influir en enfermedades cardio metabólicas.

Como principal conclusión secundaria podemos decir que la temperatura cutánea de la zona supraclavicular se asocia de forma positiva con la actividad inducida por frío del TAP en adultos jóvenes sanos, aunque la R^2 de las asociaciones es débil. Por lo tanto, la temperatura cutánea de la zona supraclavicular podría ser considerada una manera sencilla, barata y no invasiva de evaluar la actividad del TAP. Son necesarios más estudios para determinar si estos hallazgos son transferibles a poblaciones mayores o con enfermedad metabólica.

Futuras perspectivas

- Las asociaciones mostradas en la presente tesis doctoral son débiles, por lo tanto, esto indica que deberían realizarse futuros estudios que ayudasen a determinar si la temperatura supraclavicular es realmente un marcador indirecto de la actividad y cantidad del TAP.
- El iButton es un termómetro cutáneo que mide por ambos lados, esto quiere decir, que el mismo aparato tiene limitaciones. Dicho esto, se necesitarían instrumentos más válidos que el iButton para determinar la temperatura supraclavicular.

- Se conoce que el TAP consume glucosa y lípidos, por ahora la mayoría de estudios hemos correlacionado la temperatura supraclavicular con ¹⁸F-FDG escáneres, en otras palabras, glucosa. Por lo tanto, harían falta nuevos estudios replicando estos resultados correlacionando la temperatura supraclavicular con marcadores lipídicos dentro del TAP.
- Se necesitan estudios en el campo que se enfoquen a determinar que tejidos están contribuyendo al incremento de la temperatura supraclavicular en respuesta al frío, ya que la fosa supraclavicular es el conjunto de vasos sanguíneos, piel, músculos y TAP.
- Aún no se sabe si lo que la temperatura supraclavicular está representando es un reflejo de la circulación sanguínea subcutánea o es un reflejo de la capacidad termogénica de los tejidos que se encuentran alrededor del cuello. Es decir, ¿Es una vasodilatación subcutánea o es un reflejo de la capacidad termogénica de los tejidos de dicha zona?
- Por primera vez, hemos demostrado que existe una relación positiva entre la temperatura supraclavicular y la cantidad de FDG por el TAP en personas con sobrepeso y obesidad. Estos datos van en contra a lo publicado a día de hoy, que es que, las personas con sobrepeso y obesidad tienen menos cantidad de TAP. Esto podría estar explicado por el hecho de que la cohorte incluida en esta tesis doctoral es de adultos jóvenes que no tienen problemas cardio-metabólicos.

7. REFERENCIAS

REFERENCIAS

1. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM a FL, Kemerink GJ, Bouvy ND, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med.* 2009;360: 1500–8. doi:10.1056/NEJMoa0808718
2. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med.* 2009;360: 1509–17. doi:10.1056/NEJMoa0810780
3. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med.* 2009;360: 1518–25. doi:10.1056/NEJMoa0808949
4. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293: E444–52. doi:10.1152/ajpendo.00691.2006
5. Chondronikola M, Beeman S, Wahl RL. Non-invasive methods for the assessment of brown adipose tissue in humans. *J Physiol.* 2017. doi:10.1113/JP274255
6. Schilperoort M, Hoeke G, Kooijman S, Rensen PCN. Relevance of lipid metabolism for brown fat visualization and quantification. *Curr Opin Lipidol.* 2016;27: 242–8. doi:10.1097/MOL.0000000000000296
7. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* 2004;84: 277–359. doi:10.1152/physrev.00015.2003
8. Leitner BP, Huang S, Brychta RJ, Duckworth CJ, Baskin AS, McGehee S, et al. Mapping of human brown adipose tissue in lean and obese young men. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114: 8649–8654. doi:10.1073/pnas.1705287114
9. Symonds ME, Henderson K, Elvidge L, Bosman C, Sharkey D, Perkins AC, et al. Thermal imaging to assess age-related changes of skin temperature within the supraclavicular region co-locating with brown adipose tissue in healthy children. *J Pediatr.* 2012;161: 892–898. doi:10.1016/j.jpeds.2012.04.056
10. Boon MR, Bakker LEH, van der Linden R a D, Pereira Arias-Bouda L, Smit F, Verberne HJ, et al. Supraclavicular Skin Temperature as a Measure of 18F-FDG Uptake by BAT in Human Subjects. *PLoS One.* 2014;9: e98822. doi:10.1371/journal.pone.0098822
11. van der Lans A a. JJ, Vosselman MJ, Hanssen MJW, Brans B, van Marken Lichtenbelt WD. Supraclavicular skin temperature and BAT activity in lean healthy adults. *J Physiol Sci.* 2016;66: 77–83. doi:10.1007/s12576-015-0398-z

12. Lee P, Bova R, Schofield L, Bryant W, Dieckmann W, Slattery A, et al. Brown Adipose Tissue Exhibits a Glucose-Responsive Thermogenic Biorhythm in Humans. *Cell Metab.* 2016;23: 1–8. doi:10.1016/j.cmet.2016.02.007
13. Martinez-Tellez B, Sanchez-Delgado G, Acosta FM, Alcantara JMA, Boon MR, Rensen PCN, et al. Differences between the most used equations in BAT-human studies to estimate parameters of skin temperature in young lean men. *Sci Rep.* 2017;7: 10530. doi:10.1038/s41598-017-10444-5
14. van Marken Lichtenbelt WD, Daanen H a M, Wouters L, Fronczek R, Raymann RJEM, Severens NMW, et al. Evaluation of wireless determination of skin temperature using iButtons. *Physiol Behav.* 2006;88: 489–97. doi:10.1016/j.physbeh.2006.04.026
15. Hasselberg MJ, McMahon J, Parker K. The validity, reliability, and utility of the iButton® for measurement of body temperature circadian rhythms in sleep/wake research. *Sleep Med.* 2013;14: 5–11. doi:10.1016/j.sleep.2010.12.011
16. Jang C, Jalapu S, Thuzar M, Law PW, Jeavons S, Barclay JL, et al. Infrared thermography in the detection of brown adipose tissue in humans. *Physiol Rep.* 2014;2: 1–7. doi:10.14814/phy2.12167
17. El Hadi H, Frascati A, Granzotto M, Silvestrin V, Ferlini E, Vettor R, et al. Infrared thermography for indirect assessment of activation of brown adipose tissue in lean and obese male subjects. *Physiol Meas.* 2016;37: N118–N128. doi:10.1088/0967-3334/37/12/N118
18. Lee P, Bova R, Schofield L, Bryant W, Dieckmann W, Slattery A, et al. Brown Adipose Tissue Exhibits a Glucose-Responsive Thermogenic Biorhythm in Humans. *Cell Metab.* 2016;23: 602–9. doi:10.1016/j.cmet.2016.02.007
19. Acosta FM, Berchem J, Martinez-tellez B, Sanchez-delgado G, Alcantara JMA, Ortiz-alvarez L, et al. Near-Infrared Spatially Resolved Spectroscopy as an Indirect Technique to Assess Brown Adipose Tissue in Young Women. 2018. doi:10.1007/s11307-018-1244-5
20. Gatidis S, Schmidt H, Pfannenberga CA, Nikolaou K, Schick F, Schwenzer NF. Is It Possible to Detect Activated Brown Adipose Tissue in Humans Using Single-Time-Point Infrared Thermography under Thermoneutral Conditions? Impact of BMI and Subcutaneous Adipose Tissue Thickness. *PLoS One.* 2016;11: e0151152. doi:10.1371/journal.pone.0151152
21. Sanchez-Delgado G, Martinez-Tellez B, Olza J, Aguilera CM, Labayen I, Ortega

- FB, et al. Activating brown adipose tissue through exercise (ACTIBATE) in young adults: Rationale, design and methodology. *Contemp Clin Trials*. 2015;45: 416–25. doi:10.1016/j.cct.2015.11.004
22. Kräuchi K, Cajochen C, Möri D, Graw P, Wirz-Justice A. Early evening melatonin and S-20098 advance circadian phase and nocturnal regulation of core body temperature. *Am J Physiol*. 1997;272: R1178-88.
 23. ISO-standard 9886:2004 Ergonomics – Evaluation of thermal strain by physiological measurements, International Standards Organization, Geneva S. ISO-standard 9886:2004 Ergonomics – Evaluation of thermal strain by physiological measurements, International Standards Organization, Geneva, Switzerland. 2004.
 24. Martinez-Tellez B, Sanchez-Delgado G, Garcia-Rivero Y, Alcantara JMA, Martinez-Avila WD, Muñoz-Hernandez M V., et al. A New Personalized Cooling Protocol to Activate Brown Adipose Tissue in Young Adults. *Front Physiol*. 2017;8: 1–10. doi:10.3389/fphys.2017.00863
 25. Sanchez-Delgado G, Alcantara JMA, Ortiz-Alvarez L, Xu H, Martinez-Tellez B, Labayen I, et al. Reliability of resting metabolic rate measurements in young adults: Impact of methods for data analysis. *Clin Nutr*. 2017. doi:10.1016/j.clnu.2017.07.026
 26. Schindelin J, Arganda-Carreras I, Frise E, Kaynig V, Longair M, Pietzsch T, et al. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nat Methods*. 2012;9: 676–682. doi:10.1038/nmeth.2019
 27. Chen KY, Cypess AM, Laughlin MR, Haft CR, Hu HH, Bredella MA, et al. Brown Adipose Reporting Criteria in Imaging Studies (BARCIST 1.0): Recommendations for Standardized FDG-PET/CT Experiments in Humans. *Cell Metab*. 2016;24: 210–222. doi:10.1016/j.cmet.2016.07.014
 28. Martinez-Tellez B, Nahon KJ, Sanchez-Delgado G, Abreu-Vieira G, Llamas-Elvira JM, van Velden FHP, et al. The impact of using BARCIST 1.0 criteria on quantification of BAT volume and activity in three independent cohorts of adults. *Sci Rep*. 2018;8: 8567. doi:10.1038/s41598-018-26878-4
 29. Hanssen MJW, van der Lans AAJJ, Brans B, Hoeks J, Jardon KMC, Schaart G, et al. Short-term Cold Acclimation Recruits Brown Adipose Tissue in Obese Humans. *Diabetes*. 2016;65: 1179–89. doi:10.2337/db15-1372
 30. Blondin DP, Labbé SM, Phoenix S, Guérin B, Turcotte ÉE, Richard D, et al. Contributions of white and brown adipose tissues and skeletal muscles to acute

- cold-induced metabolic responses in healthy men. *J Physiol*. 2015;593: 701–14. doi:10.1113/jphysiol.2014.283598
31. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *Bmj*. 2007;335: 194–194. doi:10.1136/bmj.39238.399444.55
 32. U Din M, Raiko J, Saari T, Kudomi N, Tolvanen T, Oikonen V, et al. Human brown adipose tissue [(15)O]O₂ PET imaging in the presence and absence of cold stimulus. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 1878–1886. doi:10.1007/s00259-016-3364-y
 33. Kellman GM, Kneeland JB, Middleton WD, Cates JD, Pech P, Grist TM, et al. MR imaging of the supraclavicular region: normal anatomy. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;148: 77–82. doi:10.2214/ajr.148.1.77

8. CURRICULUM VITAE

DATOS PERSONALES

APELLIDOS: GARCIA RIVERO **NOMBRE:** E. YOLANDA
DNI: 31844935D **FECHA NACIMIENTO:** 14-OCTUBRE-1966
DOMICILIO: URB. PARQUE LAGOS, C/ EMIR, Nº9; BAJO-E.
CIUDAD: GRANADA **C.P.:** 18006 **TELF:** 630-952418 958-813432.
CORREO ELECTRÓNICO: yolandgr@gmail.com

FORMACIÓN ACADÉMICA

DIPLOMADA: ENFERMERÍA EN LA UNIVERSIDAD DE CÁDIZ 20/6/1990
FP2 RAMA SANITARIA: TÉCNICO DE LABORATORIO 28/6/1987
FP1 RAMA SANITARIA: AUXILIAR DE CLÍNICA. 09/10/1986

FORMACIÓN UNIVERSITARIA DE POSGRADO

Tipo de formación: Máster

Titulación de posgrado: MASTER UNIVERSITARIO EN AVANCES EN RADIOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA Y MEDICINA FÍSICA

Entidad de titulación: UNIVERSIDAD DE GRANADA

Tipo de entidad: Universidad

Fecha de titulación: 28/09/2018

Tipo de formación: Máster

Titulación de posgrado: MÁSTER PROPIO EN DIRECCIÓN Y GESTIÓN EN ENFERMERÍA.

Entidad de titulación: Universidad Cardenal Herrera CEU

Tipo de entidad: Universidad

Fecha de titulación: 02/07/2018

FORMACIÓN COMPLEMENTARIA

GESTIÓN DE PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES PARA CARGOS INTERMEDIOS DEL SAS

Septiembre 2018 – Diciembre 2018. 50 h lectivas

RECICLAJE EN RESUCITACIÓN CARDIOPULMONAR Y SOPORTE VITAL AVANZADO.

Octubre 2017. 2.05 créditos

FORMACIÓN EQUIPOS DE 2ª INTERVENCIÓN EN EMERGENCIAS.

Febrero 2017. 8 h lectivas

NUEVO ESPACIO DE COMUNICACIÓN 2.0 EN CIENCIAS DE LA SALUD (Edición 01)

Noviembre 2016 – Mayo 2017. 90 h lectivas

ACTUALIZACIÓN EN LOS CUIDADOS DE ENFERMEDADES TRANSMISIBLES.

Septiembre 2016 - Octubre 2016. 4,2 créditos

RECICLAJE SOPORTE VITAL AVANZADO.

Junio 2016. 2.05 créditos.

NOCIONES BÁSICAS SOBRE GESTIÓN DE PERSONAS EN EL SERVICIO ANDALUZ DE SALUD.

Mayo-Julio 2015. 5 créditos.

ENFERMERÍA COMUNITARIA Y GESTIÓN DE LAS AGUAS RESIDUALES.

Febrero 2015. 1 crédito.

EL RETO COTIDIANO DE LOS PROFESIONALES DE LA SALUD: ENTRE EL DESGASTE Y LA REALIZACIÓN PROFESIONAL.

Mayo 2015. 0.2 créditos.

FUNDAMENTOS DE EDUCACIÓN PARA LA SALUD EN ENFERMERÍA.

Marzo 2015. 4,2 créditos.

GESTIÓN ENFERMERA DE LA CALIDAD.

Enero-Febrero 2015. 6 créditos.

GESTIÓN DE LOS SERVICIOS DE ENFERMERÍA.

Enero-Febrero 2015. 1.8 créditos

ATENCIÓN DE ENFERMERÍA EN EL CUIDADO DEL PACIENTE TERMINAL.

Febrero 2015. 4,2 créditos

FUNDAMENTOS DE LA ATENCIÓN SANITARIA A LA COMUNIDAD.

Febrero 2015. 4,8 créditos.

SEGURIDAD DEL PACIENTE.

Noviembre 2014. 4,62 créditos.

ITINERARIOS FORMATIVOS EN SEGURIDAD DEL PACIENTE.

Mayo 2014-Septiembre 2014. 124h lectivas.

SOPORTE VITAL AVANZADO.

Abril 2014. 8,1 créditos.

CURSO AVANZADO EN GESTIÓN DE LA CALIDAD EN UNIDADES CLINICAS II.

Marzo 2014-Julio 2014. 81h lectivas

INTRODUCCIÓN A LA RESPONSABILIDAD SOCIAL EN UNA ADMINISTRACIÓN PÚBLICA.

Noviembre 2013. 1h lectiva.

CURSO AVANZADO EN GESTIÓN DE LA CALIDAD EN UNIDADES CLINICAS I.

Octubre 2013-Marzo 2014. 69h lectivas.

VALORACIÓN ENFERMERA. VARIABLES DEL CUIDADO.

Marzo 2013. 1.4 créditos

MODELOS DISCIPLINARES DEL CUIDADO.

Marzo 2013. 1.1 créditos.

BASES ACADÉMICAS, PROFESIONALES Y LEGALES DE LA TERAPÉUTICA DEL CUIDADO.

Octubre 2012. 2,1 créditos

ACTUALIZACIÓN EN PROTECCIÓN RADIOLÓGICA EN MEDICINA NUCLEAR.

Junio 2011. 3 créditos

TALLER: HABILITAR EN CONOCIMIENTOS Y HABILIDADES TÉCNICAS, EN EL PROGR. DE ACREDITACIÓN DE COMPETENCIAS DE LA ACSA, PARA EL PERSONAL SANITARIO DEL HOSP. VIRGEN DE LAS NIEVES.

Mayo 2011. 2.04 créditos

BASES FUNDAMENTALES DE LA MEDICINA NUCLEAR.

Abril 2011. 2,2 créditos

ATENCIÓN DE ENFERMERÍA A PACIENTES CON RADIOTERAPIA.

Abril 2011. 2,4 créditos.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS Y EXPLORACIONES ISOTÓPICAS EN LAS DIFERENTES PATOLOGÍAS.

Abril 2011. 2,4 créditos.

CUIDADOS ENFERMEROS EN MEDICINA NUCLEAR Y RADIOTERAPIA.

Enero-Abril 2011. 4,4 créditos

DESARROLLO DE ACTITUDES Y HABILIDADES PARA EL AUMENTO DE LAS CAPACIDADES DE LIDERAZGO CARISMÁTICO, COMUNICACIÓN Y MOTIVACIÓN HACIA EL LOGRO.

Febrero 2010. 6.75 créditos

HERRAMIENTAS DE GESTIÓN DE PERSONAS: TALLERES DE EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO PROFESIONAL EDP.

Febrero- Marzo 2010. 20h. lectivas

LICENCIA DE OPERADOR DE INSTALACIONES RADIOACTIVAS.

Campo de Aplicación: Hospital Virgen de las Nieves. Medicina Nuclear.

HERRAMIENTAS DE GESTIÓN DE PERSONAS: TALLERES DE EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO PROFESIONAL EDP.

Febrero-Marzo 2010. 20 h. lectivas.

CURSO ESPECÍFICO EN PRL PARA CARGOS INTERMEDIOS.

Enero 2010. 1h. lectiva.

PREVENCIÓN DE ACCIDENTES CON RIESGO BIOLÓGICO PARA TRABAJADORES DEL SAS.

Diciembre 2009. 2h. lectivas

FORMACIÓN BÁSICA EN PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES.

Diciembre 2009. 2h. lectivas

PREVENCIÓN Y PROTECCIÓN DE RIESGOS DERIVADOS DEL USO DE PANTALLAS DE VISUALIZACIÓN DE DATOS.

Diciembre 2009. 2h. lectivas

PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES PARA EL SECTOR SANITARIO: SEGURIDAD VIAL.

Diciembre 2009. 2h. lectivas

PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES PARA EL SECTOR SANITARIO: SEGURIDAD EN LA OFICINA.

Diciembre 2009. 2h. lectivas

PREVENCIÓN DE RIESGOS BIOLÓGICOS PARA TRABAJADORES DEL SAS.

Diciembre 2009. 2h. lectivas

PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES PARA EL SECTOR SANITARIO: SEGURIDAD EN EL USO DE MAQUINARIA.

Diciembre 2009. 2h. lectivas

PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES PARA EL SECTOR SANITARIO: SEGURIDAD EN EL MANEJO DE PRODUCTOS QUÍMICOS.

Diciembre 2009. 2h. lectivas

CURSO DE PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES SOBRE CONTROL DE SITUACIONES CONFLICTIVAS.

Diciembre 2009. 2h. lectivas

CURSO ESPECÍFICO SOBRE TÉCNICAS DE MOVILIZACIÓN DE PACIENTES.

Diciembre 2009. 2h. lectivas

PREVENCIÓN Y PROTECCIÓN DE RIESGOS DERIVADOS DE LA MANIPULACIÓN DE CARGAS.

Diciembre 2009. 2h. lectivas

MÉTODOS Y TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN CUALITATIVA.

Abril-Junio 2009. 100h. lectivas

CURSO DE REIKI NIVEL I-II-III Y MAESTRÍA

Junio 2009

TALLER DE SESIONES CLÍNICAS.

Mayo 2008. 5h. lectivas.

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA EN LA PRÁCTICA ENFERMERA.

Marzo 2008. 30h lectivas.

TALLER PARA EL MAPA DE COMPETENCIAS.

Noviembre 2007. 10h lectivas.

MEJORA DE LA EFECTIVIDAD Y GESTIÓN DE CUIDADOS: APLICAR LO QUE SE SABE A LO QUE SE HACE.

Junio 2008. 20h lectivas.

ORGANIZACIÓN, GESTIÓN Y PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES EN EL MEDIO SANITARIO.

Septiembre 2006-Febrero 2007. 300h lectivas.

CURSO BÁSICO DE PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES.

Julio 2006. 1h lectiva.

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA EN LA PRÁCTICA ASISTENCIAL ENFERMERA.

16 al 20 Mayo 2005. 30h lectivas.

GESTIÓN CLÍNICA DE SERVICIOS DE ENFERMERÍA Y PROCESOS ASISTENCIALES.

9 al 13 Mayo 2005. 20h lectivas.

HOJA DE CÁLCULO EXCEL.

2 al 30 de Marzo 2004. 30h lectivas.

ESTANDARIZACIÓN DE CUIDADOS. GUÍAS DE ACTUACIÓN DE ENFERMERÍA.

15 al 18 de Marzo 2004. 30h lectivas.

TRABAJO Y SALUD.

23 Junio al 1 Julio 2003. 30h lectivas.

SALUD LABORAL. RIESGOS HOSPITALARIOS.

6 de Octubre 2003 al 10 Diciembre 2003. 60h lectivas.

CURSO DE CAPACITACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DE LA LICENCIA DE OPERADOR DE INSTALACIONES RADIOACTIVAS.

13 de Noviembre 2000 al 5 de Diciembre 2000. 36h lectivas.

INICIACIÓN A LA FARMACOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA RESPIRATORIA.**TRATAMIENTO MEDIANTE DISPOSITIVOS INHALATORIOS.**

1 Julio al 30 de Agosto 1999. 215h lectivas.

CUIDADOS INTENSIVOS.

Noviembre 1999. 40h lectivas.

ACREDITACIÓN DE OPERADORES DE RADIODIAGNÓSTICO GENERAL.

Diciembre 2005. 40h lectivas.

II CURSO –TALLER DE NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA PARA ENFERMERÍA.

Enero 1994. 20h lectivas teórico-prácticas.

ACTUALIZACIÓN DE ENFERMERÍA EN ATENCIÓN PRIMARIA.

Curso académico 1994/95. 200h lectivas.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE ENFERMOS DE H.I.V (+) Y SIDA.

Abril 1993. 40h. lectivas teórico-prácticas.

ATENCIÓN DE ENFERMERÍA EN SALUD MENTAL.

17 al 21 Mayo 1993. 40h lectivas teórico-prácticas.

ATENCIÓN AL ANCIANO.

7 al 29 de Junio 1993. 40h lectivas teórico-prácticas.

DIAGNÓSTICOS DE ENFERMERÍA.

4 al 31 de Mayo 1993. 40h lectivas teórico-prácticas.

I CURSO DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN ENFERMERÍA.

Marzo 1993. 40h lectivas

JORNADAS

XXV Jornadas de la Sociedad Andaluza de Medicina Nuclear.

Marzo 2018

I Jornadas del Grupo PET de la Sociedad Española de Medicina Nuclear.

Diciembre 2004. 10h lectivas.

Jornadas del Síndrome X Frágil.

Noviembre 2003. 10h lectivas.

Jornada del Día Internacional de la Enfermería.

Mayo 2002. 6h lectivas.

VIII Jornadas de la Sociedad Andaluza de Medicina Nuclear.

9 y 10 Marzo 2001. 24h.

CONGRESOS

36 CONGRESO SEMNIN

Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular.

MAYO 2017. PALMA DE MALLORCA.

COMUNICACIÓN/POSTER.

PROPUESTA DE UN PROTOCOLO INDIVIDUALIZADO DE 2 HORAS DE FRÍO PREVIO A UN 18F-FDG-PET/TAC PARA ACTIVAR TEJIDO ADIPOSO PARDO EN ADULTOS JÓVENES: ESTUDIO ACTIBATE.

CONGRESO NACIONAL DE HOSPITALES Y GESTIÓN SANITARIA

MARZO 2017. GRANADA.

COMUNICACIÓN.

CURIO, UNA SOLUCIÓN INTEGRADA PARA LA GESTIÓN DE MEDICINA NUCLEAR

II JORNADAS DE INVESTIGACIÓN EN FORMACIÓN: FOMENTANDO LA INTERDISCIPLINARIEDAD (JIFFI).

MAYO 2017. GRANADA

COMUNICACIÓN

EL TEJIDO ADIPOSO PARDO NO SE ASOCIA CON LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN ADULTOS JÓVENES SANOS.

II JORNADAS DE INVESTIGACIÓN EN FORMACIÓN: FOMENTANDO LA INTERDISCIPLINARIEDAD (JIFFI).

MAYO 2017. GRANADA

COMUNICACIÓN

UN ESTÍMULO INDIVIDUALIZADO DE FRÍO PARA ACTIVAR EL TEJIDO ADIPOSO PARDO: ESTUDIO ACTIVATE.

VIII CONGRESO INTERNACIONAL VIRTUAL DE ENFERMERIA "CIUDAD DE GRANADA"

Camino hacia la Seguridad del Paciente siglo XXI- Nueva Frontera. Junio 2017.
COMUNICACIÓN

SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO ABLATIVO CON YODO RADIATIVO EN EL CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

III CONGRESO INTERNACIONAL VIRTUAL DE ENFERMERIA "CIUDAD DE GRANADA"

Innovación y Mejora de la Calidad de los Cuidados Integrales al paciente como derecho del Ciudadano. Mayo 2012.

ASISTENCIA.

II CONGRESO INTERNACIONAL VIRTUAL DE ENFERMERIA "CIUDAD DE GRANADA"

Calidad y Seguridad del Paciente a través del cuidado continuo personalizado. Mayo 2011.

PÓSTER

CONTROL DE CALIDAD Y VALORACIÓN DE CUIDADOS DE ENFERMERÍA EN PACIENTES SOMETIDOS A ESTUDIOS DE SPECT CEREBRAL DE PERFUSIÓN.

I CONGRESO INTERNACIONAL VIRTUAL DE ENFERMERIA "CIUDAD DE GRANADA"

Soluciones para la prevención y mejora en la seguridad del paciente. Mayo 2010.

PÓSTER

SATISFACIÓN DEL PACIENTE QUE SE REALIZA UNA EXPLORACIÓN CON ISÓTOPOS RADIATIVOS.

ACTUACIÓN DE ENFERMERÍA EN VIGILANCIA Y CONTROL DE GÉRMENES MULTIRRESISTENTES.

CONGRESO EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE & MOLECULAR IMAGING

OCTUBRE 2011.

PÓSTER

RADIONUCLIDE VENTRICULOGRAPHY: HAS THE INJECTION TECHNIQUE INFLUENCE ON IMAGING QUALITY?

CONGRESO EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE & MOLECULAR IMAGING.

OCTUBRE 2010.

PÓSTER.

PROPOSAL FOR OPTIMIZATION THE NURSING PROCEDURE IN THE INJECTION OF 18F-FDG

**XXIX CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA NUCLEAR.
JUNIO 2008.**

PÓSTER

**EFFECTOS SECUNDARIOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE LUGOL EN
SOLUCIÓN VÍA ORAL A PACIENTES QUE SE LES REALIZA EXPLORACIÓN
CON ¹²³I-IOFLUPANO/FP-CIT.**

ORGANIGRAMA DE CUIDADOS EN MEDICINA NUCLEAR.

PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

García-Rivero Y; Martínez-Tellez B; Sánchez-Delgado G; Xu H; Amaro-Gahete FJ; Acosta FM; Rensen PCN; Boon MR; Llamas-Elvira JM; Ruiz JR.

**SUPRACLAVICULAR SKIN TEMPERATURE MEASURED BY IBUTTONS
AND 18F-FLUORODEOXYGLUCOSE UPTAKE BY BROWN ADIPOSE
TISSUE IN ADULTS.**

Journal of thermal biology. 82, pp. 178 - 185. Elsevier, 01/05/2019. ISSN 0306-4565 PMID: 31128645

Tipo de producción: Artículo científico

Tipo de soporte: Revista

Fuente de impacto: WOS (JCR)

Categoría: ZOOLOGY

Índice de impacto: 1.902

Revista dentro del 25%: Si

Rodríguez Fernández A; Triviño Ibáñez EM; Gómez Río M; Pérez Lázaro JJ; Fernández Ruiz I; Ramírez Navarro Á; García Rivero Y; Córdoba Cañete E; Romero Fernández C; Llamas-Elvira JM.

DEVELOPMENT OF A POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY RISKS MAP.

Revista española de medicina nuclear e imagen molecular. 38(1), pp. 38 - 45. BARCELONA (España): ELSEVIER, 2019. ISSN 2253-654X PMID: 30448098

Tipo de producción: Artículo científico

Tipo de soporte: Revista

Fuente de impacto: WOS (JCR)

Categoría: RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING

Índice de impacto: 0.928

Revista dentro del 25%: No

Sánchez-Delgado G; Martínez-Tellez B; García-Rivero Y; Acosta FM; Alcántara JMA; Amaro-Gahete FJ; Llamas-Elvira JM; Gracia-Marco L; Ruiz JR.

ASSOCIATION BETWEEN BROWN ADIPOSE TISSUE AND BONE MINERAL DENSITY IN HUMANS.

International journal of obesity. London (Reino Unido): Nature Publishing Group, 05/12/2018.

ISSN 1476-5497 PMID: 30518823

Tipo de producción: Artículo científico

Tipo de soporte: Revista Fuente de impacto: WOS (JCR)

Categoría: ENDOCRINOLOGY & METABOLISM

Índice de impacto: 4.514

Revista dentro del 25%: Si

Sánchez-Delgado G; Martínez-Tellez B; García-Rivero Y; Alcántara JMA; Acosta FM; Amaro-Gahete FJ; Llamas-Elvira JM; Ruiz JR.

F-FDG ACTIVITY AFTER A PERSONALIZED COLD EXPOSURE IS NOT ASSOCIATED WITH COLD-INDUCED THERMOGENESIS AND NUTRIENT OXIDATION RATES IN YOUNG HEALTHY ADULTS.

Frontiers in physiology. 9, pp. 1577. 01/01/2018. ISSN 1664-042X PMID: 30505277

Tipo de producción: Artículo científico

Fuente de impacto: WOS (JCR)

Categoría: PHYSIOLOGY

Índice de impacto: 3.201

Revista dentro del 25%: No

Martínez-Tellez B; Sánchez-Delgado G; García-Rivero Y; Alcántara JMA; Martínez-Ávila WD; Muñoz-Hernández MV; Olza J; Boon MR; Rensen PCN; Llamas-Elvira JM; Ruiz JR.

A NEW PERSONALIZED COOLING PROTOCOL TO ACTIVATE BROWN ADIPOSE TISSUE IN YOUNG ADULTS.

Frontiers in physiology. 8, pp. 863. 01/01/2017. ISSN 1664-042X PMID: 29163207

Tipo de producción: Artículo científico

Fuente de impacto: WOS (JCR)

Categoría: PHYSIOLOGY

Índice de impacto: 3.394

Revista dentro del 25%: Si

Sánchez-Delgado G; Martínez-Tellez B; Olza J; Aguilera CM; Labayen I; Ortega FB; Chillón P; Fernández-Reguera C; Alcántara JM; Martínez-Ávila WD; Muñoz-Hernández V; Acosta FM; Prados-Ruiz J; Amaro-Gahete FJ; Hidalgo-García L; Rodríguez L; Ruiz YA; Ramírez-Navarro A; Muros-de Fuentes MA; García-Rivero Y;

Sánchez-Sánchez R; de Dios Beas Jiménez J; de Teresa C; Navarrete S; Lozano R; Brea-Gómez E; Rubio-López J; Ruiz MR; Cano-Nieto A; Llamas-Elvira JM; Jiménez Ríos JA; Gil A; Ruiz JR.

ACTIVATING BROWN ADIPOSE TISSUE THROUGH EXERCISE (ACTIBATE) IN YOUNG ADULTS: RATIONALE, DESIGN AND METHODOLOGY.

Contemporary clinical trials. 45(Pt B), pp. 416 - 25. NEW YORK (Estados Unidos de América): Elsevier, 01/11/2015. **ISSN** 1551-7144 **PMID:** 26546068

Tipo de producción: Artículo científico

Tipo de soporte: Revista Fuente de impacto: WOS (JCR)

Categoría: MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL

Índice de impacto: 2.052

Revista dentro del 25%: No

OPTIMIZACIÓN DEL PROCEDIMIENTO ENFERMERO PARA LA INYECCIÓN DE FLUORDESOXIGLUCOSA EN MEDICINA NUCLEAR.

Revista: METAS DE ENFERMERÍA. Vol. 14, Nº 9 (58-60). Noviembre 2011.

ISSN: 1138-7262

Depósito Legal: M-43015-1997

PROYECTOS INVESTIGACIÓN

TÍTULO: Activating Brown Adipose Tissue through Exercise: studio ACTIBATE.

Efectos de un programa de ejercicio sobre la actividad y cantidad de tejido adiposo marrón en adultos jóvenes. Estudio aleatorizado controlado.

Duración: Enero 2014 Diciembre 2017.

Investigador colaborador.

Facultad de Ciencias del Deporte y la Universidad de Granada.

TÍTULO: Ejercicio en la Prevención y Tratamiento de la Obesidad y Resistencia a la Insulina: ANÁLISIS NTELIGENTES-INTERVENCIONES INTELIGENTES.

Duración: Enero 2017 Diciembre 2020

Investigador colaborador.

Facultad de Ciencias del Deporte y la Universidad de Granada.

OTROS MÉRITOS

Miembro del comité científico del **International Symposium Role of Brown Adipose Tissue in Human Health.**

GRUPOS/EQUIPOS DE INVESTIGACIÓN, DESARROLLO O INNOVACIÓN

Nombre del grupo: MEDICINA NUCLEAR Y MOLECULAR

Nombre del investigador/a principal (IP): JOSÉ MANUEL LLAMAS ELVIRA

Entidad de afiliación: Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Fecha de inicio: 09/10/2015

9. AGRADECIMIENTOS

Recuerdo aquella mañana que apareció por Medicina Nuclear un grupo de jóvenes con sus mochilas, caritas formales y Jonatan.

El jefe de servicio los pasó a su despacho y me invitó a participar en aquella reunión para compaginar su proyecto con nuestros recursos.

Al entrar me pregunté... quiénes son estos, que querrán y que hago yo aquí...

En mi mente tengo la imagen del despacho con mucha gente, unos sacaban los portátiles de las mochilas, otros preguntaban y Jonathan con voz suave exponía la idea del proyecto, eso sí todo muy coordinado.

El jefe de servicio respondía, proponía alternativas o contaba experiencias de otros estudios o proyectos.

Yo... ponía pegs, callaba y escuchaba, mientras que ellos me miraban con disgusto, pensando a saber que..., pero claro yo era la que ponía las pegs.

Pues sí jóvenes, tras esa reunión vinieron muchas más, con más pegs y algunas que otras dificultades que otros muchos nos pusieron, (a los cuales también les doy las gracias, ya que favorecieron el día de hoy, defender mi tesis y compartir y crecer a vuestro lado), pero las salvamos todas, con ganas, ilusión y mucha perseverancia triunfó ACTIBATE.

Al grupo de participantes que accedió a formar parte de este proyecto darle las gracias por su valentía la cual alabo porque no todo era fácil, pero es cierto y como muy bien me decían ellos “hay que colaborar con la ciencia”, “para saber hay que investigar y tenemos que aportar nuestro granito de arena”; pero no todos tenemos esa capacidad, entrega, ni bondad para aportar el granito de arena.

Al grupo de colaboradores del proyecto, numerosos jóvenes que no voy a nombrar para no olvidar a nadie, que cada sábado o domingo madrugaba y compartía conmigo durante todo el día risas, mareo de algún participante, incidencias inesperadas, alguna travesura y bromas propias de su edad, pero siempre dispuestos a aprender, ayudar y por supuesto enseñarme a mí, de los jóvenes hay mucho que aprender.

Y especialmente quiero y debo agradecer a mis principales apoyos:

***Guille**, profesional serio, formal y con un alto grado de madurez, pero además tras ese perfil hay una persona sensible, cariñosa, curiosa y luchador incansable. Quiero darte las gracias por hacerme partícipe de momentos difíciles, momentos inolvidables, por esas charlas sensatas y mostrarme otros puntos de vista, por dejarme ser tu amiga. Me siento muy orgullosa de haber participado en este proyecto, ver cómo has crecido profesionalmente y como se ha cumplido una parte de tus sueños, hoy ya no eres Guille sino el **Dr. GUILLERMO SÁNCHEZ DELGADO**, investigador, amante de la ciencia... no te rindas nunca, mereces llegar muy lejos y sé que puedes.

***Borja**, otra persona especial, y por partida doble pues compartimos tierra natal, inquieto, vivaz, con esa expresión de ojos que se come el mundo, insaciable en el aprendizaje, afán de superación increíble, eres admirable. Codirector de mi tesis, cuanto tengo que agradecerte, tu paciencia, ese don para explicarme “los puntitos negros”, esa capacidad de transmitirme serenidad, me has devuelto la curiosidad por cosas que por circunstancias de la vida y el tiempo dejé olvidadas, ilusión y confianza en mi misma; si tuviese que facturar todo lo que te debo me faltaría crédito.

Has crecido y te has superado con creces, de tal forma que mi riguroso y vivaz investigador, mi científico es el **Dr. BORJA M. MARTÍNEZ TÉLLEZ**. No pares de buscar que encontrarás hasta límites inimaginables. Eres incansable. Por favor no cambies.

Ambos me habéis hecho sentir como una madre orgullosa por veros crecer y ser partícipe de vuestros sueños y vuestros logros. Gracias ;j

En esta aventura conocí a **Jonatan**, querido profesor, querido **Dr. JONATAN RUIZ RUIZ** definirte es muy sencillo, simplemente eres único e inimitable.

Tu capacidad de liderazgo es asombrosa, eso no se hace, se nace, se llama DON.

El aunar jóvenes de diferentes edades, guiarlos para cumplir sus sueños, enseñar no solo ciencia, sino humanidad, y sacar lo mejor de cada uno de ellos es una tarea que solo unos pocos tienen el privilegio y la capacidad de conseguir y tu eres uno de ellos. Admiro tu saber transmitir con calma y ese tono de voz suave que siempre empleas. Tu bondad y generosidad hacia los demás es infinita, el tesón y capacidad de trabajo me sorprende, como eres capaz de sacar tantos proyectos, cuando piensas en esas ideas que luego ven la luz de forma tan exitosa. Personalmente solo tengo palabras de gratitud por dejarme formar parte de tu entrañable equipo y darme la oportunidad de estar aquí defendiendo parte de tu sueño y considerarme como una más, GRACIAS, siempre GRACIAS;j

Y como pieza clave para que yo llegue hasta aquí el **Dr. JOSÉ MANUEL LLAMAS ELVIRA**, Jefe de Servicio de Medicina Nuclear, mi director de tesis, mi mentor. Puedo asegurar que sin su estimable ayuda no lo hubiese conseguido.

Tengo tanto que agradecerte, el confiar y creer en mí cuando yo no lo hacía, contar conmigo en todos los aspectos, profesionales y cotidianos. Ayudarme en los momentos tan bajos que muchas veces he tenido y que yo no veía el fin ni la salida, mis palabras eran yo no puedo, yo no sirvo, a lo que mi querido mentor respondía “vamos p’alante, puedes con eso y todo lo que te propongas, vales mucho”. Gracias por hacérmelo creer. Gracias por estar siempre ahí con una palabra cordial y afectiva.

Eres una persona, con carisma, generosa, con un DON especial para liderar y dar a los demás sin esperar nada, da igual que sea amigo, compañero o desconocido, siempre tendrás ahí al **Dr. Llamas**.

Tienes la habilidad de pensar con perspectivas de futuro, siempre me dices no es hoy, visualiza el mañana, y recogerás fruto. He aprendido tanto a tu lado **Jefe**, nunca me cansaré de darte las gracias, estar a tu altura es imposible.

Y por último, agradecer a quienes más han sufrido esta aventura, mi familia. A **mi madre y hermano** gracias por creer en mí y apoyarme en todas mis decisiones.

Y muy especialmente a mis hijos, **Sara y Ana**, por sobrellevar con valentía mis baches, mi humor cabizbajo y apoyarme en todas y cada una de mis decisiones correctas o no, cuando dejaba de ser mamá para ser estudiante, cuando simplemente no estaba y caía sobre ellas el peso de un hermano diferente y tal cual lo han aceptado, sin reproches y con cariño.

Y a **mi Jesús**, el hombre de mi vida, diferente, especial, único, el cual cada día me da una lección de vida y de paciencia. Eres mi motor, mi fuerza, y por quien cada día me levanto y me da fuerzas para luchar y dejarle un futuro feliz.

A todos y cada uno de los que aquí he mencionado debo de un modo u otro lo que hoy **SOY**.

¡¡GRACIAS!!