



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
ESPECIALIDAD EN:
MEDICINA DE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y DEPORTIVA

**“EFECTIVIDAD DEL EJERCICIO AERÓBICO EN
COMPARACIÓN CON METFORMINA EN EL TRATAMIENTO
DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO
ALCOHÓLICO”**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

MÉDICO ESPECIALISTA EN:

MEDICINA DE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y DEPORTIVA

P R E S E N T A :

M. C. VERÓNICA SÁNCHEZ MUÑOZ

PROFESOR TITULAR: M. E. JOSÉ CLEMENTE IBARRA PONCE DE LEÓN
PROFESOR ADJUNTO: M. E. JOSÉ GILBERTO FRANCO SÁNCHEZ
ASESORES DE TESIS: M. E. ARIADNA DEL VILLAR MORALES
M. E. ELISA MARTÍNEZ CORIA
M en C. ANDREA PEGUEROS PÉREZ



MÉXICO, D.F., FEBRERO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

T E S I S

**“EFECTIVIDAD DEL EJERCICIO AERÓBICO EN
COMPARACIÓN CON METFORMINA EN EL TRATAMIENTO
DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO
ALCOHÓLICO”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA DE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y DEPORTIVA**

P R E S E N T A
M. C. Verónica Sánchez Muñoz

A S E S O R E S:

M. E. Ariadna del Villar Morales
M. E. Elisa Martínez Coria
M en C. Andrea Pegueros Pérez

México, D. F. Febrero de 2011

DRA. MATILDE L. ENRÍQUEZ SANDOVAL
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DRA. XOCHIQETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ
SUBDIRECTORA DE POSGRADO Y EDUCACIÓN CONTINUA

DR. LUIS GÓMEZ VELÁZQUEZ
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

M.E. JOSÉ CLEMENTE IBARRA PONCE DE LEÓN
PROFESOR TITULAR

M.E. JOSÉ GILBERTO FRANCO SÁNCHEZ
PROFESOR ADJUNTO

M.E. ARIADNA DEL VILLAR MORALES
ASESOR CLÍNICO

M.E. ELISA MARTINEZ CORIA
ASESOR CLÍNICO

M. EN C. ANDREA PEGUEROS PÉREZ
ASESOR METODOLÓGICO

Agradecimientos

Papá gracias por tu acompañamiento constante, por ser un gran ejemplo de vida, te admiro y te agradezco el apoyo que me has brindado.

Mamá gracias por tus enseñanzas de perseverancia y perfección, Gaby y Fausto los quiero mucho, gracias por la vida que hemos compartido.

Mi compañero Iván, mi complemento ideal, gracias por vivir a mi lado, por compartir el día a día y por ayudarme a ser mejor persona, tienes mi amor incondicional.

A mis asesoras, gracias por las enseñanzas y por el tiempo dedicado, han transformado mi vida, ¡las admiro!

Contenido

Resumen	1
Introducción	2
1. Antecedentes	3
1.1 Definición	
1.2 Epidemiología	
1.3 Patogénesis	4
1.4 Cuadro clínico	
1.5 Diagnóstico	5
1.5.1 Laboratorio. Enzimas hepáticas	
1.5.2 Imagen por tomografía computada	
1.6 Tratamiento	6
1.6.1 Farmacológico	
1.6.2 Tratamiento a través de la modificación en el estilo de vida	
2. Justificación	12
3. Planteamiento del problema	13
4. Hipótesis	14
5. Objetivo general	
5.1 Objetivos específicos	
6. Sujetos y métodos	15
6.1 Descripción de la población de estudio	
6.2 Metodología	
7. Variables de estudio	17
8. Análisis estadístico de resultados	
9. Resultados	18
10. Discusión	24
11. Conclusiones	28
12. Bibliografía	29
13. Anexo	34

Resumen

Introducción

La enfermedad de hígado graso no alcohólico es la causa más común de enfermedad crónica hepática, el tratamiento se basa en la modificación en el estilo de vida y el manejo farmacológico. Tanto el ejercicio aeróbico como la ingesta de metformina disminuyen la grasa hepática, sin embargo no existen estudios que comparen cuál de los dos tratamientos es más efectivo.

Objetivo. Comparar los hallazgos en los parámetros de riesgo y fitness cardiovascular así como de imagen en la enfermedad de hígado graso no alcohólico bajo intervención de un programa de ejercicio aeróbico frente a la administración de Metformina.

Método. Ensayo clínico, longitudinal, prospectivo, experimental, aleatorizado, comparativo. 16 Mujeres entre 25-60 años con IMC 25-39.9, sedentarias, con diagnóstico de enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) por tomografía computada fueron divididas aleatoriamente en dos grupos (ejercicio y metformina); todas las pacientes recibieron recomendaciones generales de alimentación, el grupo de ejercicio realizó un programa aeróbico supervisado por 12 semanas, 5 días/semana, iniciando con una carga de 20 minutos progresado hasta alcanzar 60 minutos/semana, intensidad 60-85% del consumo pico de oxígeno (VO₂pico). El grupo de metformina tomó 1gr/día en la mañana por 12 semanas. En ambos grupos se midió la capacidad cardiovascular, el contenido de grasa hepática por tomografía axial computarizada (TAC) y parámetros metabólicos al inicio y al final de la intervención.

Resultados

El grupo de ejercicio disminuyó la glucosa, el colesterol total, el colesterol LDL, las enzimas hepáticas y aumentó el colesterol HDL con respecto al grupo de metformina ($P < 0.05$), no se encontraron diferencias entre grupos en cuanto a triglicéridos ($P > 0.05$). El grupo de ejercicio incrementó el VO₂pico con respecto al grupo de metformina ($P < 0.05$). No se encontraron cambios en la sensibilidad a la insulina en ninguno de los grupos. La cantidad de grasa hepática disminuyó en el grupo de ejercicio después de las 12 semanas en todos los segmentos hepáticos ($P < 0.05$). El grupo de metformina únicamente en el segmento uno disminuyó la grasa hepática respecto al basal ($P < 0.05$). Al comparar ambos tratamientos no se encontraron diferencias significativas en ningún segmento hepático ($P > 0.05$).

Conclusiones

Un programa de ejercicio aeróbico con estas características es igualmente efectivo en la reducción de grasa hepática en comparación con el tratamiento con metformina 1gr/día. No obstante, el ejercicio contribuye a un abordaje más integral de la EHGNA, al disminuir de manera significativa algunos componentes del síndrome metabólico, el riesgo cardiovascular y aumentar la capacidad cardiovascular.

Palabras clave: Enfermedad de hígado graso no alcohólico, ejercicio aeróbico, metformina.

Introducción

La obesidad se ha asociado con el incremento en la prevalencia de síndrome metabólico, sin embargo, no todas las personas con obesidad desarrollan este síndrome y por el contrario la población con índice de masa corporal normal puede ser resistente a la insulina. Ambos individuos (obesos o delgados) con resistencia a la insulina presentan un exceso de grasa en el hígado que no es atribuible al consumo de alcohol o a ninguna otra enfermedad hepática, dicha condición es conocida como enfermedad de hígado graso no alcohólico¹.

El hígado graso se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico,² es la causa más común de enfermedad crónica hepática³ y está correlacionado significativamente de forma lineal con todos los componentes del mismo. Su reconocimiento y manejo oportuno es vital ya que su presencia aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, de Diabetes Mellitus y de enfermedad hepática maligna⁴.

La causa desencadenante de depósito de grasa en el hígado es la resistencia a la insulina periférica. Se considera que algunos factores como el estrés oxidativo, anomalías mitocondriales, alteraciones hormonales entre leptina y adiponectina y algunas otras citocinas (TNF- α) juegan un papel importante en la evolución tórpida.

El espectro clínico va desde una enfermedad asintomática con las enzimas hepáticas elevadas hasta la cirrosis con complicaciones como falla hepática y carcinoma hepatocelular.

Su manejo se centra en disminuir los factores asociados al síndrome metabólico y a su patogenia. El cambio en el estilo de vida (alimentación y ejercicio) es considerado de primera línea en el tratamiento de la enfermedad de hígado graso no alcohólico, así como el tratamiento con Metformina.

1. Antecedentes

1.1. Definición

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) es el término utilizado para describir la lesión hepática similar a la inducida por alcohol que ocurre en ausencia de abuso del mismo (>20 mg/día en hombres y >10mg/día en mujeres⁵) y en quienes ya se han excluido otras causas de esteatosis como el uso de algunos fármacos, antecedente de hepatitis, inanición, toxinas y enfermedades autoinmunes entre otros⁶.

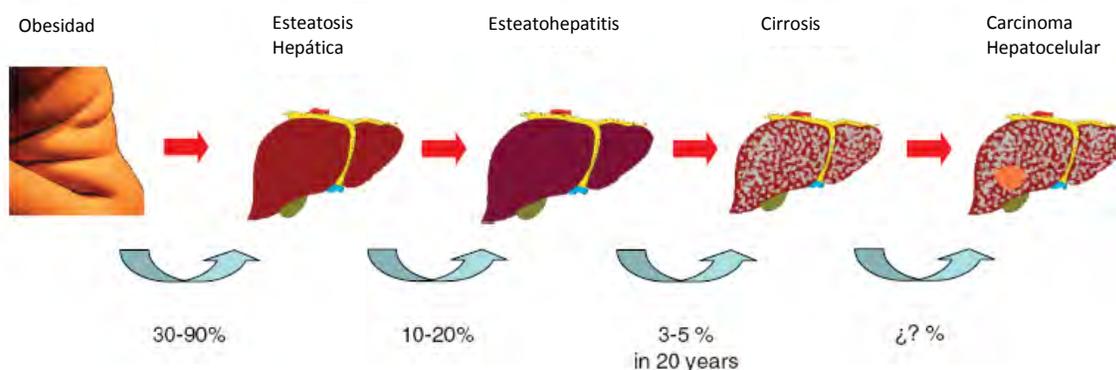
Se caracteriza por un elevado contenido de triglicéridos intrahepáticos y diversos grados de inflamación y fibrosis⁷.

La obesidad y la resistencia a la insulina son los principales factores de riesgo para esta enfermedad, cuando se tienen estos antecedentes la prevalencia de EHGNA es del 30-90%.

La EHGNA incluye un amplio espectro histológico de anomalías que van desde la esteatosis a la esteatohepatitis y cirrosis. Cerca del 10-20% de los individuos con esteatosis desarrollarán esteatohepatitis y del 3-5% pueden progresar a cirrosis en 20 años, sin embargo, no se sabe cuántos desarrollarán cáncer hepatocelular⁸ (Figura 1).

De acuerdo a la Asociación Americana para el estudio de las enfermedades hepáticas la EHGNA se define como la acumulación de grasa en el hígado que excede el 5 al 10% del peso, determinado por el porcentaje de grasa entre los hepatocitos con microscopía luminosa.

Figura 1. Historia natural de la Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólico



1.2 Epidemiología

En México 70% de la población que presenta sobrepeso y obesidad está en riesgo de desarrollar enfermedad de hígado graso no alcohólico. La Secretaría de Salud reporta que 25% de pacientes con hígado graso pueden terminar en un plazo de 10 años, padeciendo cirrosis hepática.

En México no se tienen cifras de la prevalencia e incidencia de EHGNA, pero a nivel mundial las cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) revelan que hay al menos 400 millones de adultos con obesidad, de los cuales 80% padecen EHGNA. Asimismo, la prevalencia de esta enfermedad es mayor en los hispanos en comparación con blancos no-hispanicos o con africano-americanos.⁹

La prevalencia se incrementa con la edad de 12.2% en sujetos en la tercera década de la vida hasta 25.5% en la sexta década. Su incidencia ocurre a una edad más temprana en hombres (4ª década de la vida) respecto de las mujeres (6ª década).

El hígado graso se ha observado en todos los sujetos con obesidad mórbida. La prevalencia de hígado graso se incrementa con la obesidad, especialmente cuando se asocia con otras características del síndrome metabólico². En un estudio se observó que los pacientes sometidos a cirugía bariátrica, el 37-93% presentaron esteatosis, el 26-44% Esteatohepatitis y el 2-9% fibrosis o cirrosis demostrada por biopsia intraoperatoria de hígado¹⁰

1.3 Patogénesis

A pesar de que la patogénesis de la EHGNA y su evolución de esteatosis a cirrosis permanecen sin conocerse en su totalidad, los investigadores consideran que la resistencia a la insulina es la causa fundamental de la esteatosis². Esta condición, vuelve al hígado más susceptible de los procesos de inflamación, peroxidación de lípidos y generación de especies reactivas de oxígeno.

Diversos mecanismos se han postulado para explicar la patogénesis de la EHGNA. La hipótesis de múltiples hits es la mejor aceptada¹¹. Day y James propusieron la hipótesis de dos hits para explicar la presencia de esteatosis hepática y la progresión a la inflamación (esteatohepatitis), fibrosis y cirrosis. El primer "hit" es la esteatosis hepática secundaria a la resistencia a la insulina, la cual ocasiona un desbalance entre la formación y la degradación de triglicéridos, así como la secreción de adipocitocinas dañinas desde los adipocitos. Una vez que la esteatosis está presente, otros factores "segundos hits" como la inflamación y el estrés oxidativo promueven la progresión hacia esteatohepatitis, fibrosis y necrosis¹². El síndrome metabólico está relacionado con la inflamación y el estrés oxidativo y se ha demostrado que los individuos con este síndrome tienen incrementada la peroxidación de los lípidos. Como consecuencia se presenta un daño secundario a la adipocitocinas y a las especies reactivas de oxígeno que activan a las células estrelladas e incrementan la fibrogénesis y la peroxidación de los lípidos.

1.4 Cuadro clínico

En la actualidad la mayor parte de los pacientes con esteatosis son pacientes con obesidad o sobrepeso¹³. Sin embargo, la mayoría permanecen asintomáticos a través del tiempo y de presentar síntomas, son inespecíficos como fatiga y

molestia en el cuadrante superior derecho del abdomen. El diagnóstico se establece casi siempre como hallazgo al realizar una revisión clínica con ultrasonido o al presentar alteraciones bioquímicas de las pruebas de funcionamiento hepático, en particular, elevación de la alaninoaminotransferasa (ALT)¹⁴.

Por otro lado, la EHGNA se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico, por tanto, es frecuente encontrar las co-morbilidades que le acompañan como mayor IMC, hipertensión, dislipidemia, intolerancia a la glucosa/Diabetes tipo 2⁵. En niños es frecuente encontrar hepatomegalia y acantosis nigricans.

1.5 Diagnóstico

1.5.1 Laboratorio. Enzimas Hepáticas

Los niveles altos de alanino aminotransferasa (ALT) se correlacionan con el hígado graso, independientemente de la obesidad, ALT >35mg/dl¹⁵. Sin embargo, se puede tener una medición de ALT normal y esto no excluye la esteatosis¹⁶. La medición de aspartato aminotransferasa (AST), gamaglutamiltransferasa (GGT) >35 U/L y fosfatasa alcalina (FA) también se correlaciona con el contenido de grasa del hígado independientemente de la obesidad, pero son menos sensibles que la ALT sérica¹⁷. Normalmente en la EHGNA, el índice de AST:ALT es menor a 1. Los pacientes que presentan un índice > 1 tienen más fibrosis y un estadio más avanzado de su padecimiento.

1.5.2 Imagen por Tomografía Computada

En cuanto al diagnóstico se ha comprobado que la densidad hepática estimada por TAC es más confiable que el ultrasonido para detectar y graduar la infiltración grasa del hígado¹⁸. Al aumentar la esteatosis, la atenuación del hígado disminuye alrededor de 1.6 Unidades Hounsfield (UH) por cada miligramo de triglicéridos depositado por gramo de tejido hepático¹⁹.

Existen diferentes métodos para determinar el hígado graso por tomografía computada:

- Medición de la atenuación hepática
- Comparación de la atenuación hepática con la atenuación esplénica
- Cálculo del índice atenuación hígado – bazo

En la TAC sin contraste, el valor de atenuación hepática normal (45 a 65 UH) es, en promedio, 10 UH mayor que la del bazo. En los pacientes con cambios grasos, sin embargo, la densidad suele ser 10 UH menor que la del bazo en la TAC sin contraste²⁰. Asimismo la densidad hepática determinada por el índice de

atenuación hígado-bazo (Índice H-B), en TAC sin contraste, se correlaciona con el grado de esteatosis macrovesicular. Por otro lado, Hamer y colaboradores reportan que la infiltración de grasa en el hígado en las imágenes por tomografía computarizada se define como una atenuación absoluta menor de 45 unidades Hounsfield sin efecto de masa o, en presencia de imágenes hipodensas, una atenuación relativa al menos de 10 UH menor que la densidad del bazo²¹.

Kodama y colaboradores realizaron un estudio comparativo entre los diferentes métodos para realizar diagnóstico de EHGNA por TAC y concluyeron que el más efectivo es la medición de la atenuación del hígado en TAC simple sin tomar en cuenta la densidad del bazo²².

1.6. Tratamiento

1.6.1. Farmacológico

Debido a que la EHGNA está fuertemente asociada con la resistencia a la insulina, el aumento en el estrés oxidativo y el aumento en la inflamación, los principales medicamentos que están en investigación son los fármacos que incrementan la sensibilidad a la insulina, el metabolismo hepático de lípidos, antioxidantes, agentes citoprotectores, hipolipemiantes orales y fármacos antiobesidad.

Dentro de los fármacos, la metformina es la terapia de elección del hígado graso en los pacientes obesos²³, es un medicamento de bajo costo, disminuye la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia al reducir la producción de glucosa hepática e incrementar la captación periférica de glucosa en los músculos.

El principal mecanismo de acción de la metformina en los hepatocitos, es revertir la resistencia a la insulina secundaria al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). En los hepatocitos, el TNF- α produce señalizaciones que inhiben la transmisión del receptor de insulina lo que favorece la resistencia a la insulina.

La metformina también tiene efectos en el metabolismo de los lípidos, activa el adenosin monofosfato el cual activa una proteína kinasa en los hepatocitos y reduce la actividad de la acetil-CoA carboxilasa; como resultado se incrementa la oxidación de los ácidos grasos y se suprime la expresión de las enzimas lipogénicas.

La metformina disminuye la hepatomegalia, los niveles de aminotransferasas y el contenido de grasa hepática en modelos murinos de hígado graso no alcohólico.²⁴ En personas con esta enfermedad mejora la sensibilidad a la insulina y los niveles séricos de enzimas hepáticas (ALT/AST).

La metformina tiene un efecto importante en la disminución de la circunferencia de cintura y en el peso corporal total²⁵. En algunos estudios se ha observado que

el efecto de la metformina en los niveles de aminotransferasas ocurre principalmente por el cambio en las variables metabólicas y antropométricas principalmente en el peso²⁶.

La administración de metformina 500 mg tres veces al día por 4 meses mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye los niveles de aminotransferasas en comparación con el placebo¹⁷. La dosis diaria que se ha comprobado que tiene el mejor beneficio con los mínimos efectos secundarios es de 1000 mg diarios por la mañana²⁷.

1.6.2. Tratamiento a través de la modificación en el estilo de vida

La obesidad, particularmente la central está fuertemente asociada con la esteatosis hepática. Por esta razón, el cambio en el estilo de vida incluye la restricción dietética y el ejercicio para lograr la disminución de peso y controlar otros factores de riesgo como diabetes tipo 2, obesidad y dislipidemia.

Actividad física y ejercicio en la enfermedad de hígado graso no alcohólico

El ejercicio ayuda a disminuir de peso principalmente a expensas de grasa visceral (obesidad central) con la ventaja de evitar la pérdida de masa muscular.²⁸ El ejercicio aeróbico incrementa la sensibilidad a la insulina independientemente de la pérdida de peso²⁹ e interfiere con el desarrollo de esteatosis probablemente al disminuir la lipólisis periférica, inhibir la síntesis hepática de lípidos y estimular la oxidación de ácidos grasos.

La pérdida de peso, reduce la enfermedad de hígado graso no alcohólico, estos beneficios son observables en los estudios bioquímicos de hígado y en el aspecto ultrasonográfico del mismo.³⁰

El incremento en la actividad física en combinación con restricción dietética y el control de los factores de riesgo mejora la sensibilidad a la insulina y la enfermedad hepática, mantener un peso bajo y continuar con el ejercicio se asocia con mejora o normalización de la ALT.³¹ El ejercicio aeróbico moderado en combinación con modificación dietética ayuda a normalizar la ALT en la esteatohepatitis no alcohólica.³²

Existe una asociación inversa entre la enfermedad de hígado graso no alcohólico y el fitness cardiorrespiratorio y una asociación positiva entre el hígado graso y el índice de masa corporal (IMC).³³

En estudios con animales se ha observado el efecto benéfico del ejercicio en la esteatosis hepática. En ratas con alimentación alta en grasas, el entrenamiento en banda sin fin previene la esteatosis hepática.³⁴ Asimismo, nadar especialmente en bajas temperaturas estimula el metabolismo de lípidos-lipoproteínas en el hígado graso.³⁵

La primera investigación que evaluó el efecto de la actividad física como única estrategia en la evolución de la enfermedad de hígado graso no alcohólico fue realizada por George y colaboradores³⁶. En este estudio se demostró que el incremento de actividad física una hora o más por semana, produce beneficios en las variables metabólicas en comparación con el grupo sedentario. En la medida que los participantes realizaban mayor tiempo de actividad física semanal, obtenían mejores resultados. En este estudio se concluyó que incluso intervenciones de corta duración y de baja intensidad pueden proveer de beneficios metabólicos significativos en personas con enfermedad de hígado graso no alcohólico.

En síntesis, el ejercicio representa una opción terapéutica en la EHGNA ya que actúa en diversas vías de su patogenia y en los componentes del síndrome metabólico:

- Aumenta la sensibilidad periférica a la insulina³⁷
- Genera adaptaciones frente al estrés oxidativo³⁸
- Disminuye la lipólisis periférica
- Inhibe la síntesis hepática de lípidos
- Estimula la oxidación de ácidos grasos
- Disminuye las citocinas inflamatorias y aumenta las antiinflamatorias³⁹
- Ayuda a reducir la obesidad visceral⁴⁰
- Disminuye la presión arterial
- Eleva la HDL y disminuye la LDL

Con lo anterior, el ejercicio contribuye a un abordaje multifactorial del problema de la EHGNA ya que por un lado ayuda a eliminar los componentes del síndrome metabólico y por otro lado evita la evolución de la enfermedad de una entidad benigna hacia una entidad maligna.

Prescripción de ejercicio en la Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólico

El ejercicio es esencial en la prevención y en el manejo de las enfermedades crónicas y la muerte prematura. Sin embargo, existen diferencias acerca de cuánto ejercicio es suficiente para mantener beneficios a la salud en términos de volumen (frecuencia, duración) e intensidad. Algunos estudios afirman que la intensidad del ejercicio es inversamente proporcional a la mortalidad.⁴¹

Las recomendaciones del Colegio Americano de Medicina del Deporte (ACSM) y de la Asociación Americana del Corazón (AHA) son⁴²:

Para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular y de otras enfermedades crónicas: realizar ejercicio 30 minutos la mayoría de los días de la semana independiente de la actividad laboral y de casa, es decir 150 min/semana.

Para ayudar al control y disminución de peso y evitar ganancias en la adultez: realizar 60 minutos de ejercicio a una intensidad moderada a vigorosa la mayoría

de los días de la semana sin exceder el consumo calórico que se requiere, es decir 200-300 min/semana o 2000 calorías por semana⁴³.

Para mantener la pérdida de peso en la adultez: Participar en al menos 60-90 minutos de ejercicio diarios de moderada intensidad⁴⁴.

Paffenbarger y colaboradores demostraron que la actividad física regular con un gasto de >2000 calorías por semana se asocia con un incremento en la esperanza de vida de 1 a 2 años a la edad de 80 años. Otros estudios han demostrado que un gasto energético de 1000 calorías por semana se asocia con una reducción del 20-30% en todas las causas de mortalidad⁴⁵.

Los estudios STRRIDE (Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise), realizados desde el 2001 han estudiado el efecto del volumen y de la intensidad del ejercicio en el peso y composición corporal, en la sensibilidad a la insulina, en el síndrome metabólico y en el fitness cardiorespiratorio. En dichos estudios se consideraron 4 grupos, los inactivos, los de ejercicio de moderada intensidad (40-55% VO₂pico) y de volumen bajo (180 min/sem), ejercicio intensidad vigorosa (60-75% VO₂pico), de volumen bajo y el grupo de ejercicio de intensidad vigorosa pero de volumen alto (300 min/sem).

Dentro de este conjunto de estudios, Kraus y colaboradores realizaron una investigación para evaluar el efecto del volumen y la intensidad del ejercicio en los lípidos y demostraron que el ejercicio de moderada intensidad y bajo volumen disminuye de manera más significativa el contenido de triglicéridos que el ejercicio vigoroso de alto volumen, por el contrario la HDL aumenta únicamente en el grupo de ejercicio vigoroso de alto volumen⁴⁶.

Por otro lado, la sensibilidad a la insulina mejora de manera más significativa en el ejercicio de moderada intensidad, de bajo volumen, en comparación con el ejercicio de alta intensidad de bajo o alto volumen⁴⁷.

Duscha y colaboradores estudiaron el efecto del volumen y la intensidad del entrenamiento en el consumo pico de oxígeno (VO₂pico) en hombres y mujeres en riesgo de enfermedad cardiovascular y demostraron que el ejercicio de intensidad vigorosa y de volumen alto es más efectivo para incrementar el VO₂pico en comparación con el ejercicio de bajo volumen de intensidad moderada o vigorosa⁴⁸.

En el Síndrome Metabólico, Johnson y colaboradores demostraron que el ejercicio de intensidad vigorosa y de volumen alto es más efectivo para disminuir los componentes de este Síndrome en comparación con el ejercicio de volumen bajo e intensidad moderada o vigorosa⁴⁹.

En la actualidad, no existen guías acerca de cuánto volumen e intensidad de ejercicio es necesaria para disminuir la cantidad de grasa hepática en la EHGNA. Sin embargo, algunos estudios han evaluado la efectividad del ejercicio aeróbico

dosificado, estructurado y supervisado en el hígado graso a diferentes intensidades, duración y frecuencia (tabla 1).

Devries y colaboradores evaluaron el efecto de un programa de ejercicio aeróbico en el contenido de lípidos hepáticos medido por TAC y por enzimas hepáticas. La prescripción del ejercicio fue en bicicleta, 12 semanas, 3 días/semana, 60 minutos/día, intensidad 65% VO₂pico para mujeres y al 70% del VO₂pico en hombres, ellos demostraron que el ejercicio aeróbico a esa intensidad y duración no provocó cambios en el contenido de grasa hepática, ni en las enzimas hepáticas⁵⁰.

Johnson y colaboradores valoraron la efectividad del ejercicio aeróbico en pulsos de 15 minutos en comparación con placebo en la evolución de la enfermedad de hígado graso no alcohólico. La prescripción del ejercicio fue en bicicleta, 4 semanas, 3 días/semana, 45 minutos/día, a una intensidad la primera semana del 50% del VO₂pico, segunda semana al 60% y la tercera y cuarta semana al 70%. En este estudio se demostró que el ejercicio aeróbico a esa intensidad, frecuencia y duración disminuye la cantidad de grasa hepática en un 21%, los niveles de ácidos grasos libres, los lípidos musculares y hepáticos de manera significativa en comparación con el placebo⁵¹.

Van der Heijden y colaboradores valoraron el resultado de un programa para adolescentes hispánicos obesos de 12 semanas de ejercicio aeróbico en la reducción de grasa hepática y en la resistencia a la insulina. La prescripción de ejercicio fue en bicicleta, elíptica o caminadora, 4 días/semana, 30 minutos/día, intensidad 70% VO₂pico. Este estudio demostró que a pesar de no existir cambios en el peso o en el IMC, los adolescentes mejoraron su fitness cardiovascular y redujeron su contenido de grasa visceral y hepática⁵².

Tabla 1 Resumen de estudios de intervención en ejercicio en la EHGNA

Autor	n	Medición de grasa hepática	Prescripción de ejercicio aeróbico	Enzimas hepáticas	Grasa hepática
Devries, et al. 50	41 sujetos 20 delgados y 21 con obesidad ♀♂	TAC	12 semanas, 3 días/sem, 60 min/día, intensidad ♀65% ♂70% del VO2pico	NS	NS
Johnson, et al.51	♂15, ♀8 IMC ≥30	RM espectroscopía	4 semanas, 3 días/sem, 45 min/día, intensidad 1ª sem 50% VO2pico, 2ª sem 60% y 3ª y 4ª sem 70%.	NS	21%
Van der Heijden, et al.52	29 Adolescentes hispánicos, 15 con obesidad y 14 delgados	RM espectroscopía	12 semanas, 4 días/semana, 30 minutos/día, intensidad 70% VO2pico	↓ALT	33%
Shojaee-Moradie et al. 57	10 sujetos ♀♂ con sobrepeso	RM espectroscopía	6 semanas, 3días/sem, 20 min/día intensidad 65-85% VO2pico	NS	NS

NS, no significativo; TAC, tomografía axial computarizada; RM, resonancia magnética; VO2pico, consumo pico de oxígeno; ALT, alanino aminotransferasa

2. Justificación

A nivel mundial, la enfermedad de hígado graso no alcohólico, es la causa más común de enfermedad crónica hepática. Su presencia incrementa el riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular, de diabetes mellitus y de enfermedad hepática maligna. Su presentación va desde un cuadro benigno hasta cáncer hepatocelular o cirrosis.

El manejo consiste en abordar las vías de su patogenia y eliminar los factores del síndrome metabólico. Esta situación ocasiona el uso de diferentes fármacos con el riesgo inherente de presentar reacciones secundarias y por otra parte incrementar los costos de atención⁵³. Por lo anterior, resulta importante establecer una estrategia que sea costo-efectiva para la atención de la enfermedad.

El ejercicio representa una opción terapéutica ya que es de bajo costo, mejora la evolución del hígado graso no alcohólico, disminuye el riesgo cardiovascular y cuando es supervisado, los efectos adversos se reducen al mínimo.

3. Planteamiento del problema

El tratamiento de la EHGNA contempla el tratamiento farmacológico y puede incluir el ejercicio, ambas estrategias mejoran la evolución clínica de la enfermedad. Sin embargo, no existen estudios que comparen estas dos intervenciones, por ello se considera relevante realizar un estudio comparativo del efecto entre un programa de ejercicio aeróbico específico para esta población vs el tratamiento farmacológico convencional con metformina, sobre la mejoría en los parámetros metabólicos, de imagen por tomografía computada y fitness cardiorespiratorio con la finalidad de establecer la efectividad de cada una de las intervenciones que permitan al médico tomar mejores decisiones para el tratamiento y que representen menos costos para el paciente.

4. Hipótesis

El tratamiento con ejercicio aeróbico es igualmente efectivo en la modificación de las variables metabólicas y de imagen en la enfermedad de hígado graso no alcohólico comparado con el tratamiento farmacológico con metformina.

5. Objetivo general

Comparar los hallazgos en los parámetros de riesgo y fitness cardiovascular así como de imagen en la enfermedad de hígado graso no alcohólico bajo intervención de un programa de ejercicio aeróbico frente a la administración de Metformina.

5.1 Objetivos específicos

1. Evaluar los parámetros antropométricos, metabólicos, de imagen por tomografía computada y de fitness cardiovascular antes y después de 3 meses de intervención con los dos tratamientos terapéuticos considerados en el estudio.
2. Comparar los hallazgos observados en las variables de estudio entre tratamientos.
3. Establecer la efectividad de las intervenciones considerando los resultados obtenidos por imagen.

6. Sujetos y métodos

6.1 Descripción de la población de estudio

Se estudiaron 16 pacientes mujeres entre 25-60 años con diagnóstico EHGNA confirmado por tomografía computada y que cumplieran además con las siguientes características: ser sedentarias (<25 minutos de ocio activo)⁵⁴, tener IMC entre 25-39.9, resistencia a la insulina (HOMA), circunferencia de cintura >88 cm⁵⁵.

Fueron excluidas de este estudio las pacientes que reportaran consumo de alcohol >10 g/día³, antecedente de Hepatitis viral B o C, comorbilidad asociada: enfermedad autoinmune (Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso sistémico, Sjögren), Diabetes Mellitus, Cardiopatía, hipotiroidismo, ingesta de anticonceptivos orales, terapia hormonal de reemplazo o contraindicaciones a la práctica de ejercicio.

Las pacientes que no cumplieron con el 80% de asistencia al programa de ejercicio no fueron consideradas para el estudio.

La aceptación a participar en el protocolo fue a través de la firma del consentimiento informado, el proyecto cumplió con los códigos de ética en la investigación con seres humanos de Helsinki.

6.2 Metodología

Las pacientes candidatas a protocolo realizaron el trámite administrativo de apertura de expediente en el Instituto Nacional de Rehabilitación, se otorgó información sobre los objetivos del estudio, la aceptación a participar fue mediante firma de consentimiento informado, se realizó valoración antropométrica (peso, talla, circunferencia de cintura) y toma de presión arterial, posteriormente se realizó interrogatorio dirigido con el objetivo de identificar criterios de exclusión; en caso de presentar alguno, se invitó a participar en otro protocolo del área de Medicina del deporte.

Las pacientes que cumplieron con los criterios asistieron a historia clínica y toma de laboratorios clínicos (biometría hemática, química sanguínea, perfil de lípidos, insulina y pruebas de funcionamiento hepático).

Valoración por Tomografía Computada Simple

Se realizó estudio de tomografía computada simple de abdomen superior con equipo de Tomografía Axial Computarizada de 64 cortes, marca General Electric, modelo Light Speed VCT, localizándose el área hepática se dividió en ocho segmentos el hígado (división de Couinaud), se estableció un ROI de 1cm de diámetro \pm 0.1 cm², dentro de cada segmento se realizaron 10 mediciones con un ROI, se calculó la media de cada segmento y la media total para obtener la superficie total de hígado graso.

Evaluación de capacidad cardiovascular

Se estratificó el riesgo para evaluación preparticipación de acuerdo al ACSM, se realizó ECG de reposo de 12 derivaciones y valoración ergométrica con protocolo de Balke con monitoreo cardíaco; la prueba de esfuerzo comenzó con una velocidad de 2.0 mph, incrementando la velocidad e inclinación cada 3 minutos las primeras dos etapas y cada dos minutos las subsecuentes hasta que se alcanzó la máxima capacidad de ejercicio de cada participante, la prueba se consideró maximal cuando superó el 85% de la FCMT, el consumo pico de oxígeno se determinó de manera indirecta.

Las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron asignadas a los grupos de estudio de forma aleatoria, ambos recibieron recomendaciones alimenticias generales.

El grupo de medicamento tuvo una ingesta matutina diaria de Metformina 1 g por 3 meses¹⁵ y llevó una bitácora de registro de toma de medicamento. Se realizó una llamada telefónica cada semana para verificar apego al tratamiento.

Programa de ejercicio

Se realizó prescripción de un programa de ejercicio aeróbico estructurado y supervisado por 3 meses. Las pacientes asistieron 5 días por semana al Instituto Nacional de Rehabilitación al área de Medicina del Deporte para llevar a cabo sus sesiones. Cada sesión de ejercicio fue precedida por calentamiento (movilizaciones articulares y estiramientos) de 10 minutos y al finalizar se realizó una fase de enfriamiento consistente en estiramientos. El programa se dividió en dos etapas, la primera de adaptación anatómica para lograr el apego y la adaptación fisiológica al ejercicio con una duración de 5 semanas⁵⁶ y la segunda de preparación general con el objetivo de mejorar la condición física. La sesión consistió en ejercicio aeróbico (caminata, bicicleta o escaladora), iniciando la primera semana con 20 minutos y cada semana se progresó la carga aumentando 10 minutos hasta lograr 60 minutos en la 5ª semana, intensidad moderada-vigorosa 60-85% de la FCR. En la 6ª semana, en el grupo de ejercicio, se realizó prueba de esfuerzo con el objetivo de ajustar la intensidad del entrenamiento. A partir de esta semana se mantuvieron con un volumen de 60 minutos 5 días a la semana a una intensidad del 60-85% de la FCR.

Al finalizar los 3 meses se realizaron medición antropométrica (peso, talla, cintura), toma de presión arterial, estudios de laboratorio, tomografía computada y prueba de esfuerzo con protocolo de Balke para ambos grupos.

7. Variables de estudio

Independiente: Tratamiento

Dependiente: parámetros antropométricos, metabólicos, de imagen y fitness cardiovascular

Variable	Unidades	Tipo Cualit/Cuantitativa
Edad	Años	Cuantitativa continua
IMC	Kg/cm ²	Cuantitativa continua
Cintura	Cm	Cuantitativa continua
TA sistólica	mmHg	Cuantitativa continua
TA diastólica	mmHg	Cuantitativa continua
ALT	mg/dL	Cuantitativa continua
AST	mg/dL	Cuantitativa continua
Glu	mg/dL	Cuantitativa continua
CT	mg/dL	Cuantitativa continua
HDL	mg/dL	Cuantitativa continua
LDL	mg/dL	Cuantitativa continua
TGL	mg/dL	Cuantitativa continua
HOMA	μU/ml	Cuantitativa continua
METS		Cuantitativa continua
PBP3		Cuantitativa continua
Recuperación 1° min	Latidos/minuto	Cuantitativa continua
Recuperación 2°min	Latidos/minuto	Cuantitativa continua
TAC	Unidades Hounsfield	Cuantitativa continua
Tratamiento	Ejercicio/Medicamento	Cualitativa dicotómica

8. Análisis estadístico de resultados

Se realizó análisis mediante estadística descriptiva de las variables de estudio para la obtención de media, desviación estándar y error estándar

Para la comparación intragrupo se realizó t de Student para muestras pareadas, considerando un nivel de confianza al 95 % y t de student para muestras independientes para evaluar la homogeneidad de los grupos.

La prueba de ANOVA de dos factores se empleó para evaluar la efectividad de los tratamientos, considerando como factores influyentes el tiempo y el tipo de tratamiento.

9. Resultados

La muestra quedó conformada por 16 pacientes, 8 pacientes por grupo, el grupo de ejercicio tuvo un cumplimiento del 85% en sus sesiones de entrenamiento.

Durante el desarrollo de la investigación, se excluyeron del protocolo cinco pacientes por diferentes causas: la primera por presentar extrasístoles ventriculares inducidas por el ejercicio, la segunda por suspender el tratamiento (metformina), la tercera por no alcanzar la zona de entrenamiento (uso de betabloqueadores), la cuarta por presentar diagnóstico de hepatitis A durante la intervención y la última por no cumplir con el 80% de asistencia a las sesiones de ejercicio.

Características de los grupos de estudio

En las mediciones basales se observaron diferencias entre grupos en las siguientes variables: presión diastólica, glucosa plasmática, AST y ALT (cuadro 1), colesterol total, colesterol LDL (cuadro 2) ($P < 0.05$), encontrándose valores más altos en el grupo de ejercicio versus el grupo de metformina.

En los componentes de la prueba de esfuerzo y en la valoración por tomografía de la grasa hepática no se encontraron diferencias entre grupos.

Cuadro 1
Características iniciales de la población en estudio

<i>Parámetros</i>	<i>Ejercicio</i>	<i>Metformina</i>
N	8	8
Edad años	42.5 ± 10.7	39.6 ± 8.9
Peso kg	79.8 ± 8.5	82.46 ± 11.7
Talla cm	154.6 ± 5.7	155.63 ± 5.9
IMC kg/cm ²	33.3 ± 3.1	34.01 ± 4.3
<i>Criterios Sx. metabólico</i>		
Cintura cm	104.3 ± 12.9	106.03 ± 11.4
Sistólica mmHg	126 ± 8.6	122.5 ± 11.7
Diastólica mmHg	84 ± 8.1*	74.8 ± 9.1
Glucosa mg/dl	100.4 ± 14.7*	86.4 ± 7.3
HDL mg/dl	44.5 ± 8.3	38.4 ± 5.7
TGL mg/dl	212 ± 68.9	199.9 ± 177.8
<i>Resistencia a la insulina</i>		
Insulina µu/ml	20.6±12.8	15±7.6
HOMA-IR	5.3±3.9	3.3±1.9
<i>Hígado graso</i>		
ALT U/L	50.4 ± 26.3*	22.9 ± 5.6
AST U/L	46.8 ± 15.4*	24.5 ± 8.1
TAC UH	39.96±2.16	40.61±2.49

Valores promedio ± desviación estándar

*Diferencias significativas $P < 0.05$

Resultados postintervención

Impacto en los componentes del síndrome metabólico

En condiciones basales del estudio: 6.3% tuvieron un componente de síndrome metabólico, 25% dos componentes, 31.1% tres componentes, 31.3% cuatro componentes y 6.3% los cinco componentes, dentro de éstos los más prevalentes fueron circunferencia de cintura y HDL baja en el 87.5% de las pacientes.

Al final del estudio: 6.3% de las pacientes tuvieron un componente, 56.3% tuvieron dos componentes, 31.3% tres componentes, 6.3% cuatro componentes y ninguna paciente tuvo los 5 componentes, los más prevalentes fueron HDL baja en el 87.5% de las pacientes y circunferencia de cintura en el 81% de las pacientes.

En el grupo de ejercicio, la circunferencia de cintura y la presión arterial sistólica y diastólica disminuyeron después de las 12 semanas de entrenamiento respecto de su basal ($P < 0.05$).

En el grupo de metformina, únicamente la presión arterial sistólica disminuyó ($P < 0.05$), el resto de los componentes del síndrome metabólico se mantuvieron sin cambio ($P > 0.05$).

Al comparar ambos grupos, el grupo de ejercicio disminuyó la glucosa y aumentó el colesterol HDL con respecto al grupo de metformina ($P < 0.05$) (cuadro 2).

No se encontraron diferencias entre grupos después de la intervención en cuanto a cintura, presión arterial y triglicéridos ($P > 0.05$).

Riesgo cardiovascular

El grupo de ejercicio disminuyó el colesterol total y el colesterol LDL con respecto al grupo de metformina ($P < 0.05$). Por el contrario, el IMC, la cintura y la presión arterial sistólica no mostraron diferencias entre grupos (cuadro 2).

Cuadro 2. Impacto del tratamiento en los factores de riesgo cardiovascular

Factores de riesgo cardiovascular					
Parámetros	Ejercicio		Metformina		Interacción tratamiento*tiempo
	Pre	Post	Pre	Post	Valor P
Glucosa	100.4±14.7	94.4±12.4	86.4±7.3	88.9±7.2	0.017#
HDL	44.5 ± 8.3	47.3±9.3	38.4 ± 5.7	38.5±6.4	0.010#
Colesterol	241.8± 36.5	221.8±42.6	186.8±26.2	173±24.1	< 0.001#
LDL	150.9± 30.2	137.2±28.5	108.3±29.2	98.1±33.9	< 0.001#
IMC	33.3±3.1	32.5±3.4*	34.0±4.3	33.85±4.5	0.810
Cintura	104.3±13	100.8±12.8*	106 ±11.4	105 ±9.9	0.774
Sistólica	125.5± 8.6	111.3±12.5*	122.5±11.6	115±7.6	0.361
Diastólica	84.4 ± 8.1	71.3±8.3	74.8 ±9.1	73.8±5.2	0.037#

HDL, colesterol de alta densidad; LDL, colesterol de baja densidad. Valores promedio ± desviación estándar, *Diferencias significativas intragrupo $P < 0.05$, #Diferencia significativa interacción tratamiento/tiempo intergrupos $P < 0.05$.

Capacidad cardiovascular

El grupo de ejercicio incrementó el consumo pico de oxígeno y los METS, mientras que disminuyó de manera significativa la PBP3, con respecto al grupo de metformina ($P < 0.05$). Sin embargo, la recuperación al primer y segundo minuto no mostró diferencias entre grupos (cuadro 2).

Cuadro 3. Impacto del tratamiento en la capacidad cardiovascular

Capacidad cardiovascular					
Parámetros	Ejercicio		Metformina		Interacción tratamiento*tiempo
	Pre	Post	Pre	Post	Valor P
VO ₂ pico ml*kg ⁻¹ *min ⁻¹	29±6.1	36.3±5.8	31.8±3.9	31.8±3.9	0.049#
METS	8.3±1.7	10.4 (1.7)*	8.8 ±0.96	9.1±1.1	0.049#
Latrec1erminuto	18.5±5.7	23 (7.6)	18.4±7.3	21.6±3.5	0.412
Latrec2minuto	32.5±8.4	41.6(12.2)*	36.9±6.2	39.6±6.2	0.220
PBP3	0.89±0.07	0.75(0.12)*	0.78±0.08	0.82±0.73	0.010#

VO₂pico, consumo pico de oxígeno; METS, equivalente del metabolismo basal; PBP3, presión arterial al tercer minuto de la recuperación. *Diferencias significativas intragrupo $P < 0.05$, #Diferencia significativa interacción tratamiento/tiempo intergrupos $P < 0.05$.

Resistencia a la insulina

El grupo de ejercicio mostró una tendencia a la disminución de la insulina después de las 12 semanas sin llegar a ser significativo ($p = 0.063$), el índice de HOMA se mantuvo sin cambio.

El grupo de metformina se mantuvo sin cambio en cuanto a insulina basal y sensibilidad a la insulina valorada por el índice de HOMA ($p > 0.05$).

Hígado graso

Las enzimas hepáticas ALT, AST y la GGT mostraron disminución en el grupo de ejercicio en comparación con el grupo de metformina ($P < 0.05$)

La cantidad de grasa hepática disminuyó en el grupo de ejercicio después de las 12 semanas respecto del basal valorada a partir del aumento de unidades Hounsfield medidas por Tomografía Computada en todos los segmentos ($P < 0.05$) (figura 1-9).

En el grupo de metformina únicamente en el segmento 1 hubo una disminución significativa respecto al basal y en el segmento 7 hubo una tendencia hacia la disminución ($P < 0.05$) (figura 2 y figura 8 respectivamente).

Al comparar los grupos posterior a la intervención, no se encontraron diferencias significativas en la cantidad de grasa en ningún segmento ($P > 0.05$) (figuras 1-9).

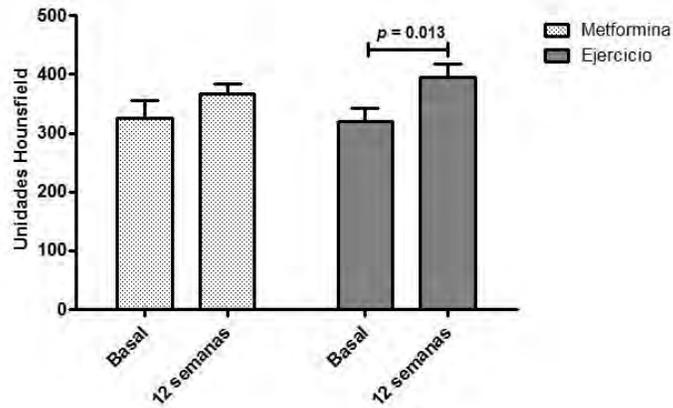


Figura 1. Comparación de la sumatoria de segmentos hepáticos evaluados por Tomografía Computada en los grupos de ejercicio y metformina.

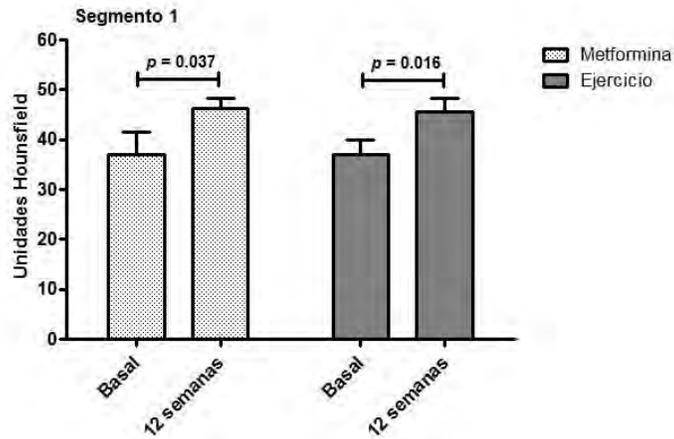


Figura 2. Comparación entre grupos de tratamiento. Segmento hepático 1.

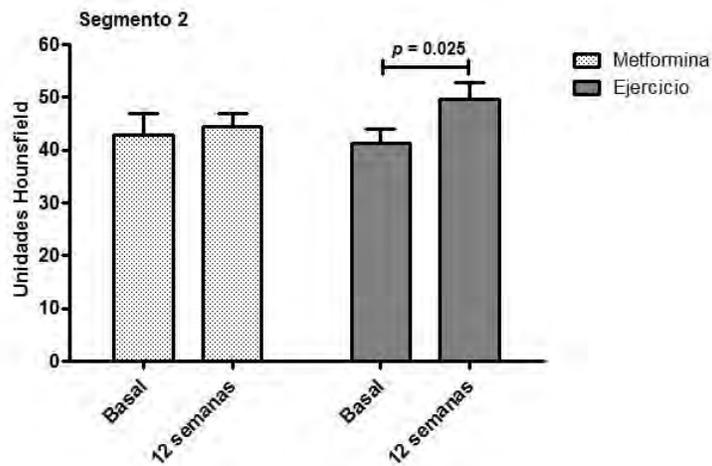


Figura 3. Comparación entre grupos de tratamiento. Segmento hepático 2.

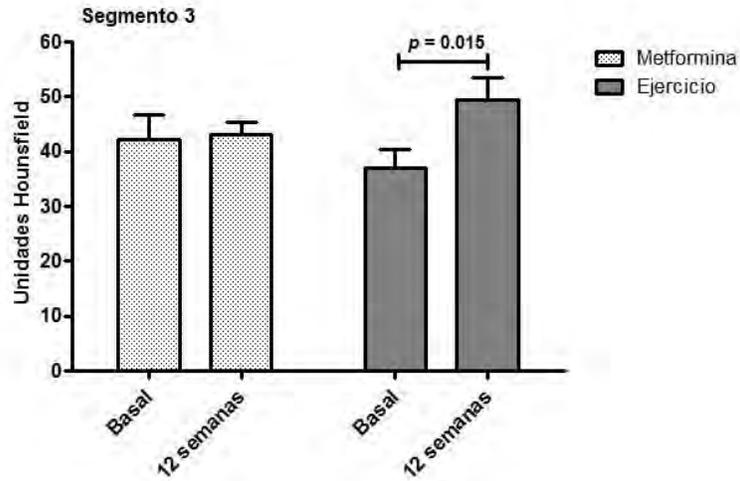


Figura 4. Comparación entre grupos de tratamiento. Segmento hepático 3.

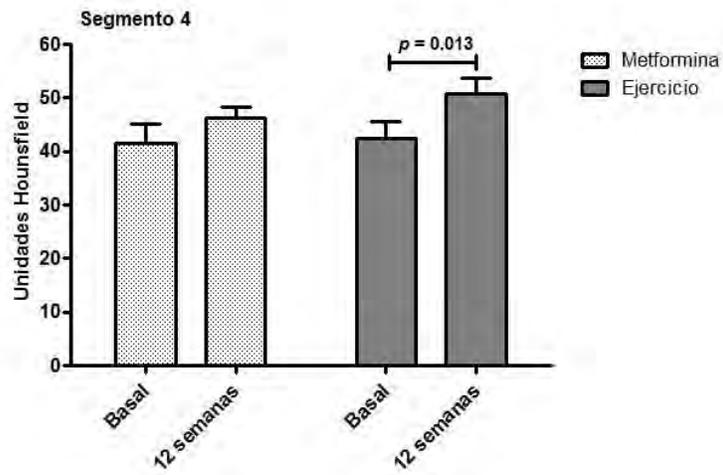


Figura 5. Comparación entre grupos de tratamiento. Segmento hepático 4

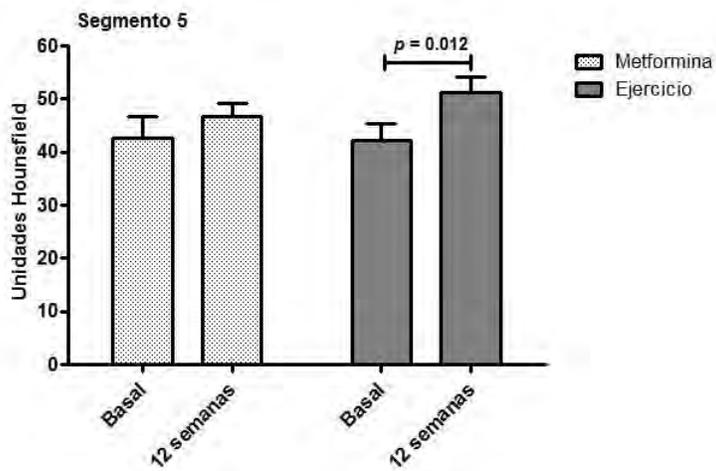


Figura 6. Comparación entre grupos de tratamiento. Segmento hepático 5

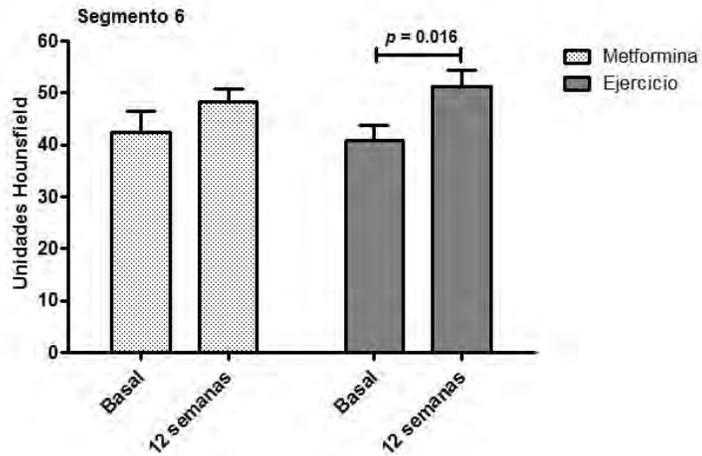


Figura 7. Comparación entre grupos de tratamiento. Segmento hepático 6

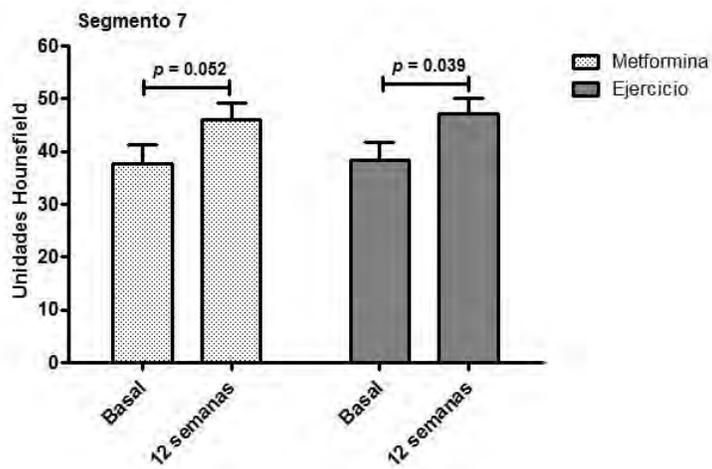


Figura 8. Comparación entre grupos de tratamiento. Segmento hepático 7

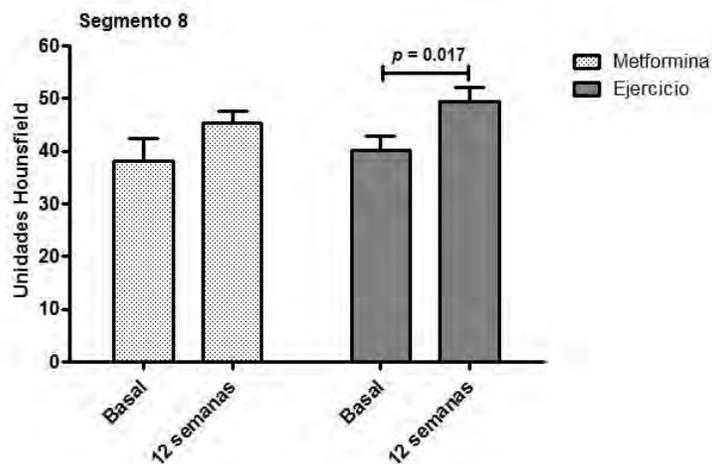


Figura 9. Comparación entre grupos de tratamiento. Segmento hepático 8

10. Discusión

El presente estudio demuestra que un programa de ejercicio aeróbico de 12 semanas, a una intensidad del 65-85% de la frecuencia cardiaca de reserva con un volumen de 300 min/semana es igualmente efectivo en la modificación del hígado graso, medido por tomografía computada, en comparación con el tratamiento con metformina 1gr/día.

Por otro lado, este programa de ejercicio mejora los componentes del síndrome metabólico de manera significativa en comparación con la ingesta única de metformina por 12 semanas y es efectivo para incrementar la capacidad cardiovascular y disminuir el riesgo cardiovascular.

Algunos estudios han demostrado el beneficio del ejercicio aeróbico en la reducción del contenido de grasa hepática.^{51,52} En el presente estudio, el grupo de ejercicio tuvo una media de reducción de grasa hepática del 23%, relacionado a los hallazgos de Johnson y colaboradores quienes demostraron una media de reducción del 21% con una intervención por pulsos de 15min, 4 semanas, 3días/sem, 45 min/día a una intensidad del 50-70% del VO₂max⁵¹, probablemente después de 4 semanas de ejercicio ya no hay mayor beneficio en el contenido de grasa hepática, sin embargo la población de su estudio reportada tenía un IMC menor y estaban metabólicamente menos descompensados que la población del presente estudio.

Por otra parte, Van der Heijden y colaboradores, en un estudio en adolescentes hispanos con obesidad, demostraron una reducción del 33% en el contenido de grasa hepática posterior a un programa de ejercicio aeróbico de 12 semanas, 4días/semana, 30 min/día a una intensidad del 70% del VO₂max⁵².

Por lo contrario, Shojaee-Moradie y colaboradores en su intervención de 6 semanas de ejercicio aeróbico, 3días/sem, 20 min/día a una intensidad del 65-85% no encontraron cambios en el contenido de grasa hepática⁵⁷, probablemente esto se debió a la falta de volumen de ejercicio que no alcanzó las prescripciones mínimas de 150 min/semana⁴². Devries y colaboradores demostraron que no hubo cambio en el contenido de grasa hepática y en la sensibilidad a la insulina en respuesta a un programa de ejercicio aeróbico de 12 semanas, 3días/sem progresando de ligero a moderada intensidad, posiblemente esto se debió a que la población que ellos incluyeron fueron individuos delgados y obesos y aquellos con obesidad no cumplían el criterio por tomografía de hígado graso no alcohólico sumado a que tenían valores de ALT normales y a que posiblemente la intensidad del entrenamiento no fue suficiente para alcanzar beneficios.

En base a lo anterior, un programa de ejercicio entre 4 y 12 semanas es suficiente para producir beneficio en la EHGNA, sin embargo el volumen por semana de entrenamiento debe ser mayor a 150min/semana y la intensidad de moderada a vigorosa; lo anterior requiere de la realización de más estudios que comparen los diferentes componentes de la carga para poder ser concluyentes.

En este estudio, el grupo de metformina tuvo una media de reducción de grasa hepática del 12.5%. Algunos estudios han demostrado que la metformina en personas con EHGNA mejora la sensibilidad a la insulina y los niveles séricos de enzimas hepáticas (ALT/AST). En el presente estudio no se demostraron diferencias significativas en la reducción de ALT, AST, ni en la sensibilidad a la insulina, contrario a los hallazgos de Marchesini y colaboradores quienes demostraron incrementar la sensibilidad a la insulina, disminuir los niveles de enzimas hepáticas y con ello la hepatomegalia en 20 pacientes tratados con metformina 1500 mg/día por 4 meses⁶⁰. Asimismo Nair y colaboradores realizaron un estudio a 3 meses en 15 pacientes administrando metformina 20mg/kg y observaron mejoría en las enzimas hepáticas y en la sensibilidad a la insulina, no obstante, al año de seguimiento los parámetros metabólicos regresaron a los niveles previos al tratamiento⁵⁸. Bugianesi y colaboradores en su estudio a 12 meses compararon la administración de metformina con la administración de vitamina E y demostraron por biopsia hepática mejoría en el grupo de metformina con respecto a la inflamación, la fibrosis y la esteatosis.

Los hallazgos encontrados en este estudio, en relación al comportamiento enzimático y al índice de HOMA, podrían estar relacionados a que las pacientes empezaron con valores normales de enzimas, así como niveles más bajos de índice de HOMA, sumado a que la dosis y el tiempo del medicamento eran más bajos en relación a lo reportado por otros estudios.

La reducción de grasa hepática ocurrió aún a pesar de no haber disminuido la resistencia a la insulina significativamente en ninguno de los dos grupos y esta reducción en el grupo de ejercicio se debió a la pérdida de peso ya que disminuye la esteatosis⁵⁹ y la pérdida de 2.5 kg/m² de IMC disminuye la grasa hepática en un 49%¹⁵. En este estudio sólo se logró la reducción de 0.8 kg/m², lo que equivale a una reducción de grasa hepática del 23%. No obstante, Johnson y colaboradores demostraron disminución del contenido de grasa hepática después de un programa de ejercicio sin modificaciones en el peso corporal. Por otro lado, en este estudio se midió únicamente la sensibilidad a la insulina por la glucosa plasmática basal y la insulina basal y con estos métodos no se puede determinar la acción de la insulina en tejidos específicos, por lo anterior posiblemente la mejoría en la EHGNA en ambos grupos pudo haberse dado por el incremento en la sensibilidad a la insulina hepática o en la mejora de la utilización de los ácidos grasos hepáticos.

La enfermedad de hígado graso no alcohólico es considerada la manifestación hepática del síndrome metabólico⁵. Marchesini y colaboradores demostraron que existe una correlación entre el contenido de grasa hepática y los componentes del SM.^{2,60} En este estudio 68.7% de las pacientes tuvieron diagnóstico de SM antes de iniciar la intervención, por lo anterior, podemos concluir que si bien representa un factor de riesgo no necesariamente es una condición para la presencia de EHGNA.

Una de las dificultades de esta enfermedad es el subdiagnóstico; de acuerdo a Kim y colaboradores, en la mayoría de los casos, los pacientes cursan asintomáticos o con manifestaciones inespecíficas como fatiga y dolor en cuadrante superior derecho¹⁴. En el presente estudio 75% de las pacientes se encontraban asintomáticas, el resto referían ligera molestia en cuadrante superior derecho, todas se consideraban sanas antes de iniciar el protocolo.

El diagnóstico de enfermedad de hígado graso no alcohólico se puede realizar a través de la medición de ALT, sin embargo, se puede tener un valor de ALT normal y esto no excluye la esteatosis como lo reportado por Mofrad y colaboradores¹⁶. En este estudio 37.5% de las pacientes presentaron valores normales de enzimas hepáticas con diagnóstico de hígado graso por imagen de tomografía computada. No obstante, las pacientes que presentaban valores más altos de enzimas hepáticas tenían un mayor desarrollo de la enfermedad expresada como atenuación en UH por tomografía.

El tratamiento de la enfermedad de hígado graso no alcohólico consiste en la reducción de peso, disminuir los componentes del síndrome metabólico, el riesgo cardiovascular y tratar el hígado graso.

El grupo de ejercicio disminuyó significativamente el IMC, esto corresponde a lo encontrado por Jakicic y colaboradores quienes demostraron que con un programa de 200-300 min/semana se reduce el peso corporal⁴³. El grupo de metformina se mantuvo sin cambio en el IMC y en la circunferencia de cintura contrario a lo reportado por Knowler y colaboradores quienes demostraron un efecto en la disminución de la circunferencia de cintura y en el peso corporal total²⁵.

Johnson y colaboradores demostraron que el ejercicio de intensidad vigorosa y de volumen alto es efectivo para disminuir los componentes del Síndrome Metabólico⁴⁹. Por otro lado, la metformina actúa en algunos componentes de este síndrome, mejorando la sensibilidad a la insulina y a través del efecto indirecto en la reducción del peso corporal. En el presente estudio, el grupo de ejercicio disminuyó la circunferencia de cintura y la presión arterial sistólica y diastólica, el grupo de metformina, únicamente la presión arterial sistólica. Al comparar ambos grupos, el grupo de ejercicio disminuyó la glucosa y aumento el colesterol HDL con respecto al grupo de metformina, en el resto de los componentes no se encontró diferencia entre grupos. Posiblemente la falta de impacto en los otros componentes del Síndrome Metabólico se debió a que no se realizó un control de la dieta, únicamente se dieron recomendaciones generales de alimentación y el abordaje de base en esta entidad es el cambio en el estilo de vida, sin embargo esto no era el objetivo del presente estudio.

La EHGNA incrementa el riesgo cardiovascular de manera independiente, asimismo las personas que tienen esta enfermedad presentan un capacidad cardiovascular funcional menor, lo que por sí solo incrementa este riesgo⁶¹.

En este estudio, las pacientes del grupo de ejercicio mejoraron en promedio 2.1 ± 1.7 METS y se sabe que por cada MET que se incrementa se disminuye la mortalidad en un 12%.

Por lo anterior, la prescripción adecuada de ejercicio sería de alto volumen a una intensidad de moderada a vigorosa para obtener los beneficios de ambas, por un lado el ejercicio moderado incrementa la sensibilidad a la insulina, disminuye los triglicéridos y el LDL, pero por otro lado el ejercicio vigoroso incrementa de manera importante el VO₂pico y la HDL.

Las ventajas del presente estudio son, primero que la EHGNA fue evaluada por TAC que es un método no invasivo y tiene una buena sensibilidad y especificidad, segundo el entrenamiento fue supervisado con el objetivo de que se trabajara en la intensidad prescrita.

En resumen, a pesar de que no se demostraron diferencias significativas entre grupos en cuanto a la disminución de grasa hepática, el grupo de ejercicio tuvo una reducción mayor en comparación con el grupo de metformina y adicionalmente el grupo de ejercicio contribuyó a un abordaje más integral de la EHGNA, al disminuir de manera significativa algunos componentes del síndrome metabólico, el riesgo cardiovascular y aumentar la capacidad cardiovascular.

11. Conclusiones

Un programa de ejercicio aeróbico de 12 semanas, a una intensidad del 65-85% de la frecuencia cardíaca de reserva con un volumen de 300 min/semana disminuye de manera significativa la cantidad de grasa hepática en todos los segmentos valorados por tomografía.

La intervención con ejercicio aeróbico disminuye el riesgo cardiovascular mejorando la capacidad cardiovascular, disminuyendo la glucosa, colesterol total, colesterol LDL e incrementando el colesterol HDL.

La metformina a una dosis de 1gr/día por 12 semanas, disminuye de manera significativa la cantidad de grasa hepática en el segmento 1 valorado por tomografía, sin modificar los factores de riesgo cardiovascular.

El ejercicio aeróbico en la EHGNA tiene mayores beneficios a nivel fisiológico comparados con el tratamiento farmacológico con metformina. Por lo tanto, toda paciente con diagnóstico de EHGNA debería contar con la prescripción de un programa de ejercicio.

Bibliografía

1. Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:27-38.
2. Rafiq & Younossi, Nonalcoholic fatty liver disease: A practical approach to evaluation and management, *Clin Liver Dis*, 2009; 13: 249–266
3. Ludwig J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55: 434–8.
4. Ong, JP., et al. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; 49(4):608–12.
5. Mcavoy, N., et al., Review: Non-alcoholic fatty liver disease: natural history, pathogenesis and treatment *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2006; 6; 251-260
6. Zivkovik., A., et al., Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease, *Am J Clin Nutr* 2007;86:285–300.
7. Deivanayagam S., et al., Nonalcoholic fatty liver disease is associated with hepatic and skeletal muscle insulin resistance in overweight adolescents *Am J Clin Nutr* 2008; 88:257–62.
8. Méndez, N., et al., Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease, *Liver International*, 2007; 1478-3223, 423-433
9. Weston, SR., et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 41(2):372–9.
10. Srivastava, S., Younossi, Z., Morbid obesity, nonalcoholic fatty liver disease, and weight loss surgery. *Hepatology* 2005; 42:490–2.
11. Edmison, J., et al., Pathogenesis of Non-alcoholic Steatohepatitis: Human Data, *Clin. Liver Dis*, 2007; 75–104
12. Rector, S., et al., Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: An update, *World J Gastroenterol*, 2008; 14(2): 185-192
13. Uribe, M., Esteatosis hepática, obesidad y comorbilidades, *Rev Gastroenterol Mex*, 2008, 73 (2): 22-25
14. Kim CH, Younossi ZM., Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome, *Cleve Clin J Med*, 2008; 75(10):721-8.

15. Tiikkainen M, et al., Effects of identical weight loss on body composition and features of insulin resistance in obese women with high and low liver fat content. *Diabetes*. 2003;52:701–707.
16. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37(6):1286-92
17. Chang Y., et al., Higher Concentrations of Alanine Aminotransferase within the Reference Interval Predict Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *Clinical Chemistry*, 2007, 53:4, 686–692
18. Córdova, H., et al., Hígado graso no alcohólico: su diagnóstico en la actualidad. Tercera parte, *Med Int Mex* 2009;25(3):217-28
19. Charatchoenwithaya P, Lindor KD. Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2007; 11(1):37-54.
20. Limanond, P., et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living related liver donors: correlation between CT and histologic findings. *Radiology* 2004; 230(1):276-80.
21. Hamer, O., et al., Perivascular Fatty Infiltration of the Liver, *Radiology* 2005, 237 (1): 159-169
22. Kodama, Y., Comparison of CT Methods for Determining the Fat Content of the Liver, 2007, *AJR*, 188: 1307-1312
23. Marchesini, G., et al., Metformin in non-alcoholic steatohepatitis, *Lancet* 2001; 358: 893–4.
24. Lin, HZ., et al., Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000; 6: 998–1003.
25. Knowler, WC., et al., Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393–403.
26. Krakoff, J., et al., The Diabetes Prevention Program Research Group, Effects of Metformin and Weight Loss on Serum Alanine Aminotransferase Activity in the Diabetes Prevention Program, *Obesity*, 2010; 18: 9, 1762–1767
27. Fujioka, K., et al., Efficacy, dose–response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic

patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2005; 7:28–39

28. Gill HK, Wu GY., Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: effects of weight loss and a review of popular diets, Are low carbohydrate diets the answer?, *World J. Gastroenterol*, 2006; 12: 345–53.
29. Stewart, KJ., et al., Exercise and risk factors associated with metabolic syndrome in older adults, *Am. J. Prev. Med.* 2005; 28: 9–18.
30. Clark, JM., Weight loss as a treatment for nonalcoholic fatty liver disease, *J. Clin. Gastroenterol*, 2006; 40: 3 (1): S39–43.
31. Suzuki, A., et al., Effect of changes on body weight and lifestyle in non-alcoholic fatty liver disease, *J. Hepatol.* 2005; 43: 1060–66.
32. Sreenivasa Baba C., et al. Effects of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis, *J. Gastroenterol. Hepatol*, 2006; 21: 191–8.
33. Church TS, et al., Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 2023–30.
34. Gauthier MS, et al., Concurrent exercise prevents high-fat-diet–induced macrovesicular hepatic steatosis, *J. Appl. Physiol*, 2003; 94: 2127–34.
35. Terao T, et al., Effects of swimming at two different water temperatures on hepatic lipid and lipoprotein levels in experimental fatty liver rats, *Tokai J. Exp. Clin. Med.* 1989; 14: 139–45.
36. George, A., et al., Independent Effects of Physical Activity in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *Hepatology*, 2009; 50 (1): 68-76
37. Jason J. Winnick, Short-Term Aerobic Exercise Training in Obese Humans with Type 2 Diabetes Mellitus Improves Whole-Body Insulin Sensitivity through Gains in Peripheral, not Hepatic Insulin Sensitivity, *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2008, 93:771–778
38. Rector, R., et al., Exercise and diet induced weight loss improves measures of oxidative stress and insulin sensitivity in adults with characteristics of the metabolic syndrome, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 293: E500–E506,
39. Woods, J., et al., Exercise, Inflammation, and Innate Immunity, *Neurol. Clin*, 2006; 24 585–599

40. Slentz, C., Houmard, J., Kraus, W., Exercise, Abdominal Obesity, Skeletal Muscle, and Metabolic Risk: Evidence for a Dose Response, *Obesity*, 2009;17 (3):S28-S33
41. Lee IM, Skerrett PJ., Physical activity and all-cause mortality: What is the dose response relation?, *Med Sci Sports Exerc*, 2001; 33:S459-71.
42. Physical Activity and Public Health, Updated Recommendation for Adults From the American College of Sports Medicine and the American Heart Association, *Circulation*, 2007;116:1081-1093
43. Jakicic, J. M., et al. Appropriate Intervention Strategies for Weight Loss and Prevention of Weight Regain for Adults, *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2001; 33: 2145–2156.
44. Saris, W., et al., How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? *Obesity Rev*, 2003; 4:101-114.
45. Warburton, D., et al., Health benefits of physical activity: the evidence, *CMAJ*, 2006; 174(6): 801-809
46. Kraus, W., Slentz., C., Exercise Training, Lipid Regulation, and Insulin Action: A Tangled Web of Cause and Effect, *Obesity*, 2009;17(3):S21-S26
47. Houmard, JA, et al., Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity, *J Appl Physiol*, 2004;96:101–106.
48. Duscha, B., et al., Effects of exercise training amount and intensity on peak oxygen consumption in middle-age men and women at risk for cardiovascular disease, *Chest* 2005;128: 2788–2793
49. Johnson, J., et al. Exercise training amount and intensity effects on metabolic syndrome (from Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise), *Am J Cardiol*, 2007;100:1759–1766.
50. Devries M., et al., Effect of Endurance Exercise on Hepatic Lipid Content, Enzymes, and Adiposity in Men and Women, *Obesity*, 2008, 16, 2281–2288.
51. Johnson, N., et al., Aerobic Exercise Training Reduces Hepatic and Visceral Lipids in Obese Individuals Without Weight Loss, 2009, *Hepatology*;50:1105-1112
52. Van der Heijden, G., et al., A 12-Week Aerobic Exercise Program Reduces Hepatic Fat Accumulation and Insulin Resistance in Obese, Hispanic Adolescents *Obesity*, 2010, 18, 384–390.

53. Duvnjak, M. et al., Therapy of nonalcoholic fatty liver disease: current status, *Jour Physiol and Pharm*, 2009; 60(7):57-66
54. Cabrera de León et al cols. Sedentarismo: tiempo de ocio activo frente a porcentaje del gasto energético. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(3):244-50.
55. Sánchez-Castillo C., et al. Anthropometric Cutoff Points for Predicting Chronic Diseases in the Mexican National Health Survey, 2000; *Obes Res*, 2003;11: 442-451
56. González A., et al., Ejercicio físico para la salud, *Rev Mex Cardiol*, 2001; 12(4):168-180
57. Shojaee-Moradie, F., et al., Exercise training reduces fatty acid availability and improves the insulin sensitivity of glucose metabolism
58. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, et al. Metformin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:23–38.
59. Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab*. 2000;26:98 –106
60. Marchesini G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease. A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-50.
61. Church TS, et al., Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 2023–30.



INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA DEL DEPORTE

Anexo. Consentimiento informado

Se le ha invitado a participar en un estudio de investigación para evaluar la **“Efectividad del ejercicio aeróbico en comparación con metformina en el tratamiento de la enfermedad de hígado graso no alcohólico”**.
Responsables: Dra. Verónica Sánchez Muñoz, Dra. Ariadna del Villar Morales, Dra. Elisa Martínez Coria, M en C. Andrea Pegueros Pérez,

A continuación se le proporciona información más clara, acerca de este proyecto de investigación, por favor lea este documento detenidamente y tómese el tiempo necesario para formular todas las preguntas que desee. Si hay algo que no esté claro, no dude en preguntar al personal responsable, quienes le explicarán con más detalle.

Propósito del estudio

El hígado graso no alcohólico es una enfermedad en la que se acumula grasa al interior del hígado, su reconocimiento es de suma importancia ya que se considera un estado previo a la aparición de Diabetes Mellitus, además su presencia incrementa el riesgo de otras enfermedades del hígado como cirrosis y enfermedades del corazón.

Su manejo consiste en la administración de algunos medicamentos como la Metformina y en la práctica de ejercicio regular. Estas estrategias ayudan a mejorar la apariencia del hígado y a evitar la aparición de las enfermedades antes mencionadas. Por tanto, el propósito del estudio es conocer cuál de las dos estrategias es más efectiva para mejorar la evolución de la enfermedad de hígado graso no alcohólico.

Procedimiento

Antes del tratamiento

De manera inicial y en ese orden se le realizará las siguientes intervenciones: cuestionario de antecedentes de práctica de ejercicio, consumo de alcohol, antecedentes personales de enfermedades crónicas y de enfermedades autoinmunes, laboratorios de sangre, estudio de tomografía computada y ultrasonido, historia clínica completa, electrocardiograma en reposo y evaluación ergométrica en banda sin fin.

Tratamiento

Terminada la evaluación inicial, los participantes serán divididos en dos grupos de forma aleatoria, todos los grupos recibirán recomendaciones nutricionales que

deberán seguir durante el tiempo que dure el protocolo, asimismo el primer grupo realizará ejercicio aeróbico, el segundo grupo tomará medicamento (metformina). El tratamiento tendrá una duración de 3 meses. Durante este tiempo si usted pertenece al grupo con intervención de ejercicio tendrá que acudir al Instituto Nacional de Rehabilitación para realizar su sesión de ejercicio de manera supervisada.

Seguimiento Médico Técnico

Usted, será citado al mes y medio para ser valorado por el médico y para recibir una nueva prescripción de ejercicio por lo que es importante que acuda a su cita. Una vez terminado el período de mes y medio de tratamiento, se realizará nuevamente la prueba de esfuerzo en banda sin fin para ajuste del programa.

Riesgos y/o incomodidades

Los riesgos que existen al extraer sangre para las pruebas de laboratorio son nulos, ya que se utilizará material nuevo y desechable para cada paciente.

Si se siguen las recomendaciones del médico al pie de la letra durante el programa de ejercicios proporcionado (si lo hubiera), los riesgos e incomodidades que pudieran presentarse son mínimos.

Posibles beneficios

El estudio en todos sus componentes está dirigido a proporcionarle un beneficio a su salud; estos beneficios serán observados por usted en la medida que cumpla con el manejo proporcionado. Su participación en el estudio nos proveerá de información útil para la población que padece Enfermedad de hígado graso no alcohólico.

Participación voluntaria

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. Usted puede negarse a participar y puede abandonar el estudio en cualquier momento. Lo único que debe hacer es informar esta decisión a los responsable del estudio.

Su retiro no le ocasionará ninguna penalidad, ni tampoco sufrirá algún perjuicio en relación con la atención médica que proporciona la institución.

Sus registros médicos durante la investigación serán tratados confidencialmente. Se le identificará con un código y la información personal de sus archivos no será entregada a nadie. Usted no resultará identificado personalmente en ninguna publicación sobre el estudio.

El costo de los estudios de laboratorio, evaluaciones y consultas médicas contempladas para este estudio será cubierto por usted, y estarán de acuerdo al nivel socio-económico registrado en su carnet.

Usted tiene la responsabilidad de conocer su historial clínico y de revelar al médico si ha presentado molestias aún con esfuerzos leves o de cualquier información que permita minimizar los riesgos.

Los riesgos directos relacionados con el estudio son prácticamente nulos. Pero, si como consecuencia directa de los procedimientos de este estudio usted presentara algún daño físico, se le otorgará el cuidado médico necesario sin costo para usted.



**INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA DEL DEPORTE**

Declaración de consentimiento informado

México, D.F. a _____ de _____ de 20__

A quien corresponda.

Yo _____ declaro LIBRE y VOLUNTARIAMENTE que acepto participar en el estudio **“Efectividad del ejercicio aeróbico en comparación con metformina en el tratamiento de la enfermedad de hígado graso no alcohólico”**

Estoy consciente de que los procedimientos y pruebas para realizar el protocolo de estudio son:

- Historia clínica, que consiste en recabar antecedentes médicos (incluyendo antecedentes familiares y personales, tratamientos farmacológicos y quirúrgicos), medición de peso, talla, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y presión arterial. Así como una revisión física general y toma de electrocardiograma en reposo.
- Realización de Tomografía Computada
- Evaluación ergométrica que consiste en una prueba de esfuerzo en banda sin fin, con monitoreo cardíaco y aumento progresivo de velocidad e inclinación.
- Toma de muestras sanguíneas
- Prescripción de metformina, la cual deberé tomar en la forma que me sea indicado durante un período de 3 meses o prescripción de programa de ejercicio aeróbico el cual deberé realizar en la forma en que me sea indicado.

Estoy enterado que en caso de presentar alguna anomalía relevante detectada en las evaluaciones programadas seré informado por parte del (los) responsable (s) del estudio.

Estoy consciente que deberé asistir a las evaluaciones iniciales y subsecuentes hasta el final del estudio.

Estoy enterado que los costos deberán ser cubiertos por mí.

Estoy consciente que si sigo las recomendaciones del médico al pie de la letra durante el desarrollo de los procedimientos del estudio, los riesgos e incomodidades que pudieran presentarse son mínimos.

Comprendo el beneficio que mi participación tendrá en mi salud y en la generación de información que pueda ser útil para la población que padece Obesidad.

Mi participación en este estudio es VOLUNTARIA y SIN REMUNERACIÓN. Es de mi conocimiento que puedo negarme a participar y abandonar el estudio en el momento que yo así lo desee siempre que informe al responsable del estudio. Entiendo que mi retiro no me ocasionará ninguna penalidad, ni tampoco sufriré algún perjuicio en relación con la atención médica que me proporcione la institución.

Estoy enterado de que mis registros médicos durante la investigación serán tratados confidencialmente y que la información personal en archivos no será entregada a nadie. No seré identificado personalmente en ninguna publicación sobre el estudio.

Es de mi conocimiento que en caso de presentarse alguna molestia o duda por mi parte, puedo contactar al (los) investigador (es) responsables del estudio.

Declaro que he leído y entendido esta carta de consentimiento informado en presencia del Dr(a)._____, y del Sr(a)._____, y que su contenido me ha sido explicado. Mis preguntas han sido respondidas. Consiento voluntariamente participar en este estudio de investigación y recibiré una copia firmada y fechada de esta carta de consentimiento informado para mi registro.

No estoy participando en otro proyecto de investigación en este momento, no lo he hecho en días anteriores y he tratado las implicaciones de tal participación con el (los) responsable (s) del estudio.

Firma	del paciente	Dirección	Teléfono
-------	--------------	-----------	----------

Nombre y Firma del Médico Responsable	Fecha	Teléfono
---------------------------------------	-------	----------

Nombre y firma de un familiar	Fecha	Teléfono
-------------------------------	-------	----------

Nombre y firma del testigo	Fecha	Teléfono
----------------------------	-------	----------

Nombre y firma del testigo	Fecha	Teléfono
----------------------------	-------	----------