Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

Dirección de Estudios de Posgrado del Área de la Salud
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Medicina

"Utilidad de la pioglitazona para disminuir los niveles de transaminasas en pacientes con esteatosis hepática asociada a enfermedades metabólicas y síndrome metabólico, estudio de cohorte"

Para obtener el diploma en la especialidad de Medicina Interna

Presenta:

Karla Daniela Martínez Lee

No. CVU 2117177

Asesor Experto: Dra. Norma Hernández Tonacatl

Asesor Metodológico: M.D., Ph.D. José Luis Gálvez Romero

Número de registro: 500.2023

Puebla de Zaragoza a 11 de Noviembre 2024

AGRADECIMIENTOS

Para Claudia, Armando y Armandito

“No me salvé por mérito propio.
Fue por ustedes,
porque a su lado nada duele,
aunque sea solo un instante.
Y en ese instante
es donde quiero quedarme
para siempre”
-Zionay Huitzeek

Autorización

Dr. Cesar Armando Cedillo Domínguez

Director Médico

Dra. Blanca Estela Umaña Ríos

Coordinación de enseñanza e investigación

M.D., Ph.D. José Luis Gálvez Romero

Jefatura de Investigación

Dr.

Asesor Experto

Dra. Karla Daniela Martínez Lee

Tesista

ÍNDICE

RESUMEN 1
INTRODUCCIÓN 2
ANTECEDENTES 3
Objetivos 4
Objetivo general 4
Objetivos específicos 4
Material y Métodos 5
Población de estudio 6
Definición del grupo control 6
Definición del grupo a intervenir 6
Criterios de inclusión 6
Criterios de exclusión. 6
Tipo de muestreo. 6
Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra 6
Descripción operacional de las variables. 7
Técnicas y procedimientos empleados 7
Procesamiento y análisis estadístico. 7
ASPECTOS ÉTICOS. 8
RESULTADOS 8
DISCUSIÓN 11
CONCLUSIONES 13
Conclusiones específicas 13
Conclusión general 13
Recomendaciones 14
Propuesta de mejora (algoritmo) 14
Bibliografía 15
Anexos 15

RESUMEN

Antecedentes. La Esteatosis Hepática asociada a enfermedades metabólicas se encuentra hasta en el 50-60% de los pacientes con síndrome metabólico, generando un aumento en la probabilidad de progresión a etapas terminales de la enfermedad hepática, en la actualidad las guías internacionales de tratamiento se sugiere el uso de fármacos como la pioglitazona, la cual ha demostrado una disminución en los niveles de transaminasas y con esto menor progresión de la fibrosis de la enfermedad.

Objetivo. Determinar la utilidad de Pioglitazona para disminuir los niveles de transaminasas en un grupo de pacientes con esteatosis hepática asociada a enfermedades metabólicas y síndrome metabólico

Material y métodos. Estudio de cohorte, observacional, longitudinal, prospectivo y homodémico con 20 pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico, con datos laboratoriales de MAFLD, se comparó los niveles de AST y ALT antes y después del uso de Pioglitazona.

Resultados. Se estudiaron 20 pacientes, 60% mujeres y 40% hombres, donde se evidencio una disminución de AST 84.9 a 33.0 (p= 0.35), que representa un 60%, mientras que los niveles de ALT 82.1 a 49.1 (p= 0.01), disminución del 59%. Los índices serológicos valoraron una disminución en la progresión de la enfermedad, con mayor impacto fue NFS (p=0.001)

Conclusión. El uso de Pioglitazona 30 mg cada 24 horas, aunado con los cambios en la alimentación y el ejercicio, disminuyen los niveles de transaminasas, así como también se demostró una disminución de la progresión de la enfermedad esto traducido en las escalas de FIB 4 y NFS.

INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática asociada a enfermedades metabólicas (MAFLD) es una nomenclatura relativamente nueva que fue propuesta por un panel en el Consenso Internacional, es la causa más común de enfermedad hepática a nivel mundial, esto sobre todo después del aumento en la prevalencia de la obesidad. Este término es mucho más específico ya que solamente se centra en la resistencia a la insulina. (Gill, 2020)

Está enfermedad cuenta con una importancia ya que se ha visto que tiene una rápida progresión hacia la fibrosis hepática, incluso en un estudio se encontró que el 21% de los pacientes avanzó a etapas terminales de la fibrosis en 5.9 años, esto solamente genera que los datos de descompensación se presenten de forma más temprana y aumenta la probabilidad de presentar carcinoma hepatocelular, por lo que es importante dar el tratamiento de forma oportuna y hacer una detección a tiempo. (Gill, 2020)

Hasta el día de hoy la mejor terapéutica es la dieta y el ejercicio, aún no se cuenta con medicamentos de primera línea para el tratamiento, uno de los fármacos que ha mostrados un gran beneficio es el uso de la pioglitazona sobre todo en pacientes quienes tienen diabetes tipo 2 o síndrome metabólico ya que este disminuye la resistencia a insulina, disminuye los riesgos cardiovasculares. (Rinella, 2023)

Sin embargo, la evidencia a nivel mundial sobre el uso de la pioglitazona no es concluyente ya que tenemos estudios como el PIVENS que en 2010 utilizó pacientes sin diagnóstico de diabetes a los cuales les dio tratamiento con pioglitazona y lo comparó con placebo sin mostrar cambios significativos en las escalas diagnósticas de fibrosis hepática. Posteriormente en 2022 se realizó un meta análisis en donde se compararon 138 estudios estos mostraban que el uso de la pioglitazona en pacientes con esteatosis hepática disminuye de forma significativa el grado de fibrosis por histológica, los niveles de transaminasas y el grado de inflamación hepática. Ninguno de estos estudios muestra la funcionalidad en población mexicana, pero aun así las guías internacionales y las principales asociaciones de enfermedades hepáticas a nivel mundial recomiendan el uso de este fármaco como el tratamiento de esta enfermedad. (Jingxuan, 2022)

Por esto el propósito de este proyecto era conocer en primer lugar la prevalencia del síndrome metabólico y la esteatosis hepática relacionada a este en la población mexicana, posteriormente ver la funcionalidad de la pioglitazona en la disminución de las enzimas hepáticas que demuestran daño, como lo son las transaminasas, de esta forma podemos hipotetizar que se puede disminuir la progresión de la fibrosis hepática y poder disminuir la probabilidad de las complicaciones.

ANTECEDENTES

Antecedentes generales

Resistencia a la insulina y síndrome metabólico

En condiciones normales los niveles elevados de glucosa generan un aumento en la secreción y circulación de insulina, lo que a su vez genera que la glucosa circulante se transfiere dentro de los tejidos como lo son el hígado en donde se inicia la gluconeogénesis y disminuye la glucogenolisis, en el músculo y tejido adiposo donde disminuye la lipolisis. (Li, 2022) De igual forma la insulina afecta a otros órganos como lo son el cerebro, las células beta pancreáticas, el corazón y el endotelio vascular ayudando a coordinar y mantener una homeostasis cardiovascular. (Freeman, 2022)

La resistencia a la insulina es una teoría que se propuso en 1936 para describir a pacientes diabéticos que requerían dosis altas de insulina, generalmente se define como una sensibilidad y/o actividad disminuida de la función de la insulina para generar un depósito de glucosa en los tejidos, inhibir la lipólisis y la gluconeogénesis, todo esto genera una hiperinsulinemia y una tolerancia a la glucosa. (Ranganath, 2021) Se pueden encontrar otras alteraciones a nivel sistémico en la resistencia a la insulina que incluyen: la obesidad, la esteatosis hepática no alcohólica, enfermedad cardiovascular, síndrome de ovario poliquístico, entre otras. (Li, 2022)

La resistencia a la insulina genera un aumento en la cantidad de grasa corporal y disfunción endotelial lo que aumenta los riesgos cardiovasculares, no hay un criterio de medición bien aceptado globalmente para la resistencia a la insulina, pero clínicamente se reconoce gracias a las consecuencias en las vías metabólicas que

altera, generalmente se toman los criterios clínicos de síndrome metabólico como diagnósticos. (Freeman, 2022)

La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (American Association of Clinical Endocrinology, 2020), en el 2020, define la resistencia a la insulina con los siguientes criterios diagnósticos:

- Índice de masa corporal > 25 kg/m2
- Nivel de triglicéridos > 150 mg/dl
- Niveles de HDL-C < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres
- Presión arterial > 130/85 mmHg
- Niveles de glucosa > 140 mg/dL, 2 horas posteriores a la administración de 75g de glucosa
- Glucosa en ayuno entre 110-126 mg/dL

Esteatosis Hepática asociada con enfermedades Metabólicas (MAFLD)

La esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) es una de las causas más comunes a nivel mundial de hepatopatías, dentro de estas se encuentran las siguientes enfermedades: esteatosis hepática simple, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. (Li, 2022)
Para poder hacer el diagnóstico tienen que tener alguna de las siguientes tres condiciones metabólicas, asociadas a la esteatosis hepática: sobrepeso/ obesidad, diabetes y síndrome metabólico. (Jiaofeng, 2021) (Jianxia & Xing).

En el 2020 un grupo de expertos propuso la defunción de MAFLD para poder diferenciarla de la NAFLD, este último se refiere al depósito excesivo de grasa en los hepatocitos, el cual es diagnosticado después de la exclusión del consumo crónico de alcohol en el paciente y otros factores de riesgo; pero con esta definición se hizo complicada por el hecho de excluir muchas etiologías. Con el creciente número de pacientes con diabetes tipo 2 solo se hizo más evidente la relación que existía entre ambas entidades y cómo los pacientes en donde coexistían ambas demostraron una mayor resistencia a la insulina, un desorden en el metabolismo de la glucosa y los lípidos con un aumento en las enzimas hepáticas. (Qiling, 2022). Está defunción genera una relación bidireccional entre las enfermedades metabólicas y la esteatosis hepática, de igual manera genera que si se realiza el diagnóstico de una enfermedad

metabólica se realice la búsqueda intencionada de una esteatosis hepática. (Drozdz, 2022)

La prevalencia de las NAFLD a nivel mundial es de 25% en la población en general, pero esto aumenta hasta el 50-60% en los pacientes con diabetes y obesidad, por lo que esto afecta a casi un tercio de la población mundial, en donde se ha visto que afecta mucho más a hombres que a mujeres. Aunque pocos pacientes con NAFLD progresan a cirrosis o a una etapa terminal de enfermedad hepática, como es una de las principales causas a nivel mundial por eso cobra relevancia. Se considera que la severidad en la fibrosis hepática es el valor pronóstico más importante ya que se ha visto que a etapas tardías más tardías se presentan más frecuentemente las complicaciones como lo son: sangrado variceal, ascitis, encefalopatía y carcinoma hepatocelular. (Pipitone, 2023)

Se ha visto que los pacientes con esteatosis hepática pueden desarrollar carcinoma hepatocelular en ausencia de cirrosis y la progresión hacia la fibrosis es rápida, hay que realizar protocolo de estudio en pacientes quienes cuenten con 2 de las siguientes características (Jiaofeng, 2021):

a. Circunferencia abdominal > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres
b. Presión arterial > 130/85 mmHg o tratamiento antihipertensivo
c. Triglicéridos > 150 mg/dL o tratamiento hipolipemiante
d. HDL-c < 40 mg/dL para hombres y < 50 mg/dL para mujeres
e. Prediabetes
    a. Glucosa en ayuno entre 100-125 mg/dL
    b. Curva de tolerancia a la glucosa con carga oral de 75 g a las 2 horas entre 140-199 mg/dL
    c. Hemoglobina glucosilada 5.7-6.4%
f. HOMA-IR score > 2.5
g. PCR > 2 mg/dL

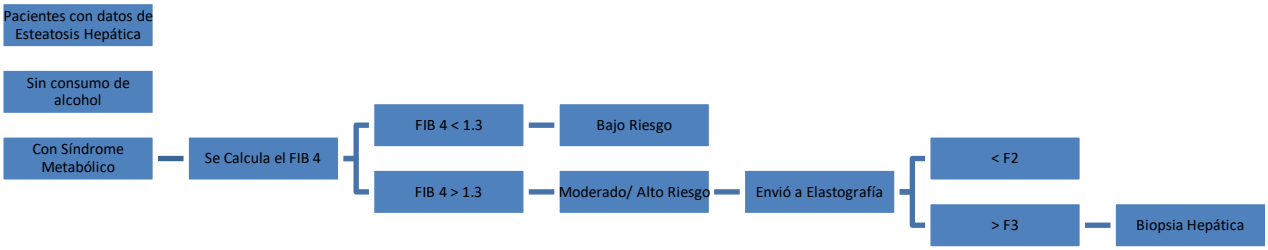
La forma de hacer el diagnóstico, el estándar de oro es hacer una biopsia, pero la Asociación Americana y la Asociación Europea de Gastroenterológica recomiendan solamente en pacientes en donde se sospeche fibrosis avanzada ya que la biopsia nos da un factor pronóstico y puede cambiar el tratamiento. Todas las guías

internacionales sugieren herramientas no invasivas para el diagnóstico (Rinella, 2023).

Una de las principales formas no invasivas para iniciar el diagnóstico es el uso de la fórmula de la relación Aspartato aminotransferasa (AST)/ Alanin aminotransferasa (ALT) que nos pueden sugerir la posible etiología de la hepatopatía, donde el rango de normalidad es menor a 1, esto sugiere una etiología de NAFLD y rangos mayores a 2 tienen una fuerte sugerencia hacia una hepatopatía alcohólica (Hall, 2012). Existen otros métodos para poder comprobar de forma no invasiva el porcentaje de fibrosis, sobre todo para poder excluir los episodios de fibrosis avanzada como lo es FIB-4, está prueba se inició para la valoración de la coinfección de virus de VIH con virus de Hepatitis C que pudiera predecir la fibrosis, demostrando un valor predictivo negativo del 90% y una sensibilidad del 70% en pacientes que se encuentran en estadios 4-6 (Sterling, 2006), otra fórmula de utilidad es el Score de fibrosis en la enfermedad no alcohólica (NFS) el cual tiene un valor negativo de 93% y un valor predictivo del 90%, este divide a los pacientes en 5 categorías de acuerdo al grado de fibrosis, estos varían desde no tener fibrosis hasta la cirrosis. (Angulo, 2007)

Para poder probar la eficacia en NAFLD, fue por un estudio realizado por Stuart McPherson,et al (2016) , en donde dividieron a la población en 55 grupos divididos por edades y a cada uno de ellos se calculó la relación AST/ ALT, FIB 4 y el NFS para las fibrosis avanzadas estadio 3 y 4, para posteriormente compararlo con el estándar de oro que fue la biopsia, en los resultados se vio que la menor correlación con la biopsia la tenía la relación AST/ALT en comparación con los otros 2 métodos diagnósticos, y los tres puntajes tenían baja potencia diagnóstica en los pacientes menores a 35 años de edad. (McPherson, 2016)

Por lo que en la actualidad se realiza el diagnóstico de NAFLD se realiza de la siguiente manera (Ando, 2021):



Antecedentes específicos

Tratamiento del MAFLD

Los pilares en el tratamiento son la dieta y el ejercicio, incluso sin la pérdida de peso el cambio en la composición de la dieta y el aumento en los pacientes puede aumentar la salud cardiovascular lo que ayuda a disminuir los riesgos cardiovasculares (Rinella, 2023).

Dentro del tratamiento médico se tiene el uso de las tiazolidinedionas o glitazonas, existen 2 tipos de estas la rosiglitazona y la pioglitazona, su mecanismo de acción es ser sensibilizantes a la insulina ya que actúan en el metabolismo intracelular y generan mayor sensibilidad a la insulina, además de que aumentan la función de la adiponectina y disminuyen la gluconeogénesis hepática con lo cual aumentan el consumo de la glucosa por vía de la insulina en los tejidos dependientes de este como lo es el músculo y la grasa. La forma en la que funcionan las glitazonas es regulando la expresión genética uniéndose a los receptores activados de proliferadores peroxisómicos gamma (PPAR-gamma), estos funcionan como reguladores de la trascripción nuclear que modifican la homeostasis energética de la célula, aumentan la sensibilidad a la insulina aumentando la adiponectina y la expresión de GLUT 4. (Eggleton, 2023)

La glitazona en donde se ha visto mayor efecto en pacientes con MAFLD con DT2 es la Pioglitazona en dosis de 30 a 45 mg diarios, se ha visto que disminuye la esteatosis, ayudan a disminuir y mejorar la fibrosis hepática, disminuye la resistencia a la insulina, disminuye el riesgo cardiovascular, dentro de sus potenciales efectos

adversos es el aumento de peso, aumenta el riesgo de exacerbación de falla cardiaca y disminuye la reserva ósea del paciente. (Rinella, 2023)

En el estudio PIVENS en 2010, en donde se utilizaron pacientes con NAFLD sin diabetes y se dividieron para poder comprar el uso de pioglitazona, vitamina E y placebo, el objetivo primario era comparar los scores de esteatosis, la inflamación y la fibrosis hepática, lo que se vio en el estudio fue que la vitamina E contra el placebo disminuye la esteatosis hepática (43 vs 19%, P=0.001) pero las diferencias de pioglitazona con el placebo no fueron significativas (34 vs. 19%, P=0.04), tanto la vitamina E como la pioglitazona disminuyen la esteatosis y la inflamación hepática pero no disminuyen los scores de fibrosis (P= 0.024 para la vitamina E y para la pioglitazona P= 0.12) (Arun , 2010). Existe un meta análisis del 2022, en donde se compararon 138 estudios, en donde utilizaron pacientes con diabetes tipo 2 y datos de NAFLD, el objetivo primario de este meta análisis era ver la disminución de los índices histológicos usando pioglitazona comparado con placebo, este mostró que la pioglitazona puede disminuir de forma significativa la histología, disminuir el grado de esteatosis y disminuir el grado de inflamación, aunque no existe diferencia en el grado de fibrosis, de igual forma puede reducir los niveles de AST y ALT, en el estudio se menciona que existen muy pocos estudios que puedan comparar el tratamiento con pioglitazona en pacientes con NAFLD y DM2, además de que la mayoría solo se corrían a 18 meses, lo cual no quiere decir que pueda existir una mejoría posterior a dicha temporalidad. Por lo que ellos sugieren la pioglitazona como fármaco de primera línea hasta que no exista un tratamiento aprobado por la FDA. (Jingxuan, 2022)
Los efectos adversos potenciales son: el aumento de peso, osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y un empeoramiento en la falla cardiaca. (Rinella, 2023)

Objetivos

Objetivo general

Determinar la utilidad de Pioglitazona para disminuir los niveles de transaminasas en un grupo de pacientes con esteatosis hepática asociada a enfermedades metabólicas y síndrome metabólico

Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de esteatosis hepática asociada a enfermedades metabólicas en el grupo de pacientes estudiados.
- Determinar la utilidad de las escalas diagnósticas como FIB 4 y NFS
- Comparar el puntaje de las escalas diagnósticas de fibrosis antes y después de la ingesta de Pioglitazona.

Material y Métodos

Estudio de cohorte

Objetivo: comparativo
Intervención del investigador: observacional
Temporalidad: longitudinal
Direccionalidad: prospectivo
Conformación de grupos: homodémico

Población de estudio

Pacientes del servicio de Medicina Interna de la Clínica Hospital Dr. Rafael Barba Ocampo, que cumplan con los criterios de inclusión, derechohabientes de cualquier sexo, mayores a 18 años, con diagnóstico de síndrome metabólico más datos de esteatosis hepática asociada a enfermedades metabólicas que sean candidatos para el uso de tratamiento con pioglitazona 30 mg cada 24 horas en el tiempo comprendido del 01 de septiembre al 28 de febrero del 2024

Definición del grupo control

No aplica

Definición del grupo a intervenir

Pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico, que cumplan con la definición de la asociación americana de endocrinólogos clínicos, que tengan datos de esteatosis hepática medida con AST/ALT < 2, a los cuales se les dará tratamiento con Pioglitazona 30 mg vía oral cada 24 horas y se valorará la disminución de los niveles de transaminasas a los 6 meses de iniciado el tratamiento

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Diagnóstico de síndrome metabólico >2 criterios
    - Triglicéridos >150 mg/dL
    - HDL:
        - Hombres < 40
        - Mujeres > 50
    - Presión arterial sistémica: > 130/85 mmHg
    - Alteraciones en la glucosa
        - Glucosa en ayuno 100-124 mg/dl
        - Curva oral de tolerancia a la glucosa después de 2 horas de carga de 75 gr de glucosa >140 mg/dL
- Relación AST/ALT menor a 2

Criterios de exclusión.

- Pacientes menores a 18 años
- Pacientes quienes no cumplan con la definición de síndrome metabólico, que cumplan con menos de 2 criterios
- Pacientes con tratamiento previo con hipoglucemiantes
- Pacientes con consumo de alcohol:
    - Hombres mayores a 30 gramos al día

    - Mujeres mayores de 20 gramos al día
- Relación AST/ALT > 2
- Pacientes quienes no firmen el consentimiento informado

Criterios de eliminación.

- Pacientes quienes pierdan en seguimiento o tengan un cambio de residencia
- Pacientes quienes no completen los estudios de laboratorio
- Pacientes quienes decidan abandonar voluntariamente el estudio
- Pacientes quienes presenten efectos adversos al medicamento

Tipo de muestreo.

No aplica

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra

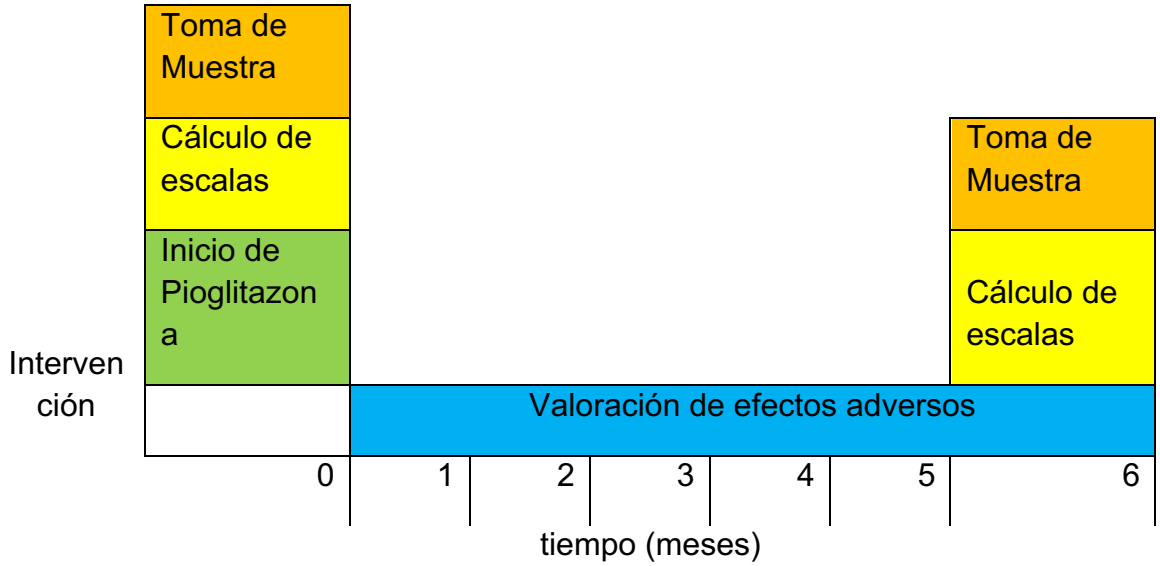
De acuerdo con Cases (2007), si la verdadera disminución en la cantidad de transaminasas tras la administración de pioglitazona es del 20%, para rechazar una hipótesis nula de no diferencia con una probabilidad de error tipo I del 5% y una potencia del 80%, entonces necesitamos estudiar a 93 ± 9 pacientes

Descripción operacional de las variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Clasificación Metodológica	Escala de medición	Valor	Instrumento de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento		Independiente	Numérica continua	años	Hoja de recolección
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras		Independiente	Nominal dicotómica	0= hombre 1= mujer	Hoja de recolección
Síndrome Metabólico	Presión que ejerce la sangre sobre la pared de los vasos sanguíneos	Pacientes con datos clínicos de resistencia a la insulina		Nominal dicotómica	1= > 2 criterios diagnósticos 0= < 2 criterios diagnósticos	Criterios diagnósticos de la asociación americana de endocrinólogos clínicos
Aspartato Aminotransferasa	Enzima que se encuentra en el hígado y en el músculo, se eleva cuando existe un daño	Nivel de enzimas hepáticas que marcan daño celular	Dependiente	Numérica Continua	U/L	Niveles séricos
Alanina aminotransferasa	Enzima que se encuentra en el hígado, cuando las células hepáticas están dañadas	Nivel de enzimas hepáticas que marcan daño celular	Dependiente	Numérica Continua	U/L	Niveles séricos

Relación AST/ALT	Valor para predecir un daño hepático que tiende a cirrosis	Relación que nos permite descartar otras formas de fibrosis hepática	Independiente	Numérica Continua	0 = > 2 1= 0 2= < 1	Relación = AST/ALT
FIB 4	Método no invasivo de predicción de fibrosis hepática	Estimar el grado de fibrosis en pacientes con NAFLD	Dependiente	Numérica Continua	0 = 0-1 1 = > 1.45	FIB 4 = (Edad x AST) / (Plaquetas √(ALT))
NFS	Método no invasivo de predicción de fibrosis hepática	Estima el grado de fibrosis en pacientes con NAFLD	Dependiente	Numérica Continua	0 =< -1.45 1= -1.45-0.675 2= > 0.675	NAFLD Score = -1.675 + (0.037*age [years]) + (0.094*BMI [kg/m^2]) + (1.13*IFG/diabetes [yes = 1, no = 0]) + (0.99*AST/ALT ratio) – (0.013*platelet count [×10^9/L]) – (0.66*albumin [g/dl])
Edema	Hinchazón causada por el exceso de líquidos	Efecto adverso de la Pioglitazona	Dependiente	Nominal dicotómica	0= no 1= si	Hoja de recolección
Hipoglucemia	Niveles bajos de azúcar en la sangre	Efecto adverso de la pioglitazona	Dependiente	Nominal dicotómica	0= no 1= si	Hoja de recolección
Cefalea	Dolor de cabeza	Efecto adverso de la pioglitazona	Dependiente	Nominal dicotómica	0= no 1= si	Hoja de recolección

Técnicas y procedimientos empleados



Procesamiento y análisis estadístico.

ASPECTOS ÉTICOS.

Este proyecto se realizó bajo los principios éticos en materia de investigación.

Se vigiló en todo momento los principios de autonomía, beneficencia y no maleficencia, justicia y protección de datos personales. Se invitó a los participantes a través de consentimiento informado.

El proyecto fue evaluado y aprobado por los comités de investigación y ética en investigación del Hospital Regional ISSSTE Puebla. El número de registro del proyecto fue: **500.2023**

RESULTADOS

Se estudiaron una muestra de 20 pacientes, de los cuales el 60% fueron mujeres (12 de 20) y el 40% fueron hombres (8 de 20), los cuales contaban con una edad media de 61.0 ± 2.4 años. Todos los pacientes tenían datos de síndrome metabólico, contaban con un índice de masa corporal del 30.48 ± 1.28.

Las características de los pacientes previos al uso de la Pioglitazona en los pacientes fue la siguiente: conteo de plaquetas 222 ± 20.9, niveles de AST 84.9 ± 20.18.1, niveles de ALT 82.1± 11.1, concentración de albúmina sérica 4.0± 0.1, relación AST/ALT 0.86± 0.1 con estos valores se calcularon las siguientes escalas FIB 4 3.2± 0.9 y NFS 0.15 ± 0.5. De igual forma se solicitaron perfiles lipídicos en los pacientes en donde se evidenció una concentración de triglicéridos de 170.5±4.7 y una concentración de HDLc de 38.25±4.5. En ayuno se solicitó una glucosa sérica con concentración de 149.5±18.0.

Posteriormente se inició el tratamiento con pioglitazona 30 mg cada 24 horas, a los 6 meses se tomaron laboratorios: conteo de plaquetas 226.0± 17.8, niveles de AST 33.0± 3.8, niveles de ALT 49.1± 8.0, concentración de albúmina sérica 3.9± 0.1, relación AST/ALT 0.85± 0.1 con lo que se calcularon las escalas de progresión FIB 4 2.0± 0.4 y NFS – 0.1± 0.5.

Se clasificaron a los pacientes de acuerdo con las escalas en leve, moderado y severo. En cuanto al FIB 4 es indicativo una fibrosis leve cuando los valores son < 1.3 en esta categoría encontramos 10 pacientes (50%) previos a la intervención y 12 pacientes (55%) posterior a la intervención, se considera una escala moderada cuando se encuentra entre los valores 1.3 - 2.67 previo a la intervención se encontraron 4 pacientes (20%) y posterior 6 pacientes (30%), mientras que una fibrosis severa se consideró un resultado en esta escala > 2.67 en donde se encontraron previo 6 pacientes (30%) y posterior 3 pacientes (15%).

De igual forma se realizó una estatificación con la escala de NFS, en donde se clasificó como leve (F0-F2) < -1.455, indeterminado – 1.45 - - 0.675, severa (F3-F4) >0.675, previo a la intervención se encontraron en leve 4 (20%), indeterminado 10 (50%), severo 6 (30%). Posterior a la intervención se encontraron leve 7 (35%), indeterminado 8 (40%) y severo 5 (25%).

Durante el estudio ninguno de los pacientes refería efectos secundarios.

Tabla 1. Datos demográficos generales

Variable	n= 20 Fcia (%)
Grupo de estudio	
Grupo	20 (100%)
Sexo	
Femenino	12 (60)
Masculino	8 (40)
Edad	61 ± 2.39
IMC	30.48 ± 1.28

Tabla 2. Biomarcadores de daño hepático antes y después de una intervención con ejercicio y pioglitazona en pacientes con esteatohepatitis metabólica
***** Los datos fueron analizados con t de student y se consideró valor de $p<0.05$

Variable	Valores antes de intervención n= 20 $\underline{x}$ ± DE	Valores a los 6 meses de intervención n=20 $\underline{x}$ ± DE	***p***
Glucosa (mg/dL)	149.5 ± 18.0	127.5±12.5	**0.01**
Triglicéridos (mg/dL)	170.5±4.70	142.4±4.5	**0.007**
HDLc (mg/dL)	38.25± 3.1	48.1±4.0	**0.3**
Plaquetas (x103/mm3)	222.2 ± 20.9	226.0 ± 17.8	0.5
AST (UI/dL)	84.9 ± 18.1	33.0 ± 3.8	**0.3**
ALT (UI/dL)	82.1 ± 11.1	49.1 ± 8.0	**0.001**
Albúmina (g/dL)	4.0 ± 0.1	3.9 ± 0.1	**0.001**
Relación AST/ALT (UI/dL)	0.86 ± 0.1	0.85 ± 0.1	**0.03**
NFS	0.15 ± 0.5	- 0.1 ± 0.5	**0.001**
FIB 4	3. 2 ± 0.9	2.0 ± 0.4	**0.003**

Tabla 3. Estadificación en grados en antes y después de una intervención con ejercicio y pioglitazona en pacientes con esteatohepatitis metabólica
* La diferencia de frecuencias fue analizada con McNemar-Bowker y se consideró significancia estadística un valor de p<0.05.

Intensidad de fibrosis	Antes de pioglitazona N= 20	Tres meses después de pioglitazona N= 20	* *p*
FIB 4 Leve	50 (10)	55 (12)	0.2
FIB 4 moderado	20 (4)	30 (6)	
FIB 4 severo	30 (6)	15 (3)	
NFS leve	20 (4)	35 (8)	0.001
NFS indeterminado	50 (10)	40 (8)	
NFS severo	30 (6)	25 (5)	

DISCUSIÓN

La esteatosis hepática asociada a enfermedades metabólicas (MAFLD) representa el 24% de la población con hepatopatía y en la población en general representa el 3-5%, de estos pacientes hasta el 25% desarrollan alguna complicación. Esto genera una mayor mortalidad secundaria a la prevalencia de enfermedades cardiovasculares y a otros tipos de cáncer. Por esto es muy importante la detección oportuna y sencilla para iniciar un manejo temprano y así reducir la mortalidad (Guerra- Ruiz,2021).

En cuanto a nuestra población de estudio, se utilizó una prueba piloto con 20 pacientes, de los cuales en su mayoría fueron mujeres, de la séptima década de la vida, todas con el diagnóstico de Síndrome Metabólico, se encontraban con una elevación de hasta 3 veces los niveles normales de transaminasas, posteriormente se categorizo a los pacientes con los índices serológicos, encontrando en que la mayor parte de los pacientes se encontraba en un FIB 4 leve y un NFS indeterminado. Se inicio el tratamiento con Pioglitazona 30 mg cada 24 horas y se valoraron nuevamente estos mismos parámetros a los 6 meses.

De acuerdo con los estudios de Bhopale en el 2023, el uso de la pioglitazona promueve la diferenciación de los adipocitos, disminuye las concentraciones de colesterol sérico y disminuye los depósitos grasos en el hígado, además de su ya conocido uso para disminuir la resistencia a la insulina. Esto se valoró de nuevo en el estudio de Anushiravani, et al, donde se evidencia que el uso de este fármaco disminuye los niveles de triglicéridos.
En este estudio se demuestra la disminución de los niveles de triglicéridos a rangos normales, también se evidencia un mejor control de la glucosa con una disminución de los niveles de glucosa en ayuno.

Wang, Z en 2023 realizó un metaanálisis en donde se evidencia que el uso de pioglitazona disminuye los niveles de transaminasas al disminuir los depósitos grasos en el hígado, todo esto en pacientes con o sin diabetes tipo 2. En este estudio se valoró la disminución de los niveles de transaminasas, ambas transaminasas demostraron una disminución de hasta el 60%, pero únicamente se ve una significancia estadística en la

ALT, consideramos que el hecho de que esta enzima se produce enteramente dentro de los hepatocitos por lo que tiene una mejor relación con las enfermedades hepáticas.

Al realizar una comparación en la estratificación de los grupos en el antes y después, mostró una disminución en la progresión de la fibrosis donde se demostró mayor reducción es en la categoría de pacientes con esteatosis hepática severa.

Como se demostró en el estudio la pioglitazona es un medicamento que se encuentra dentro del cuadro básico de cualquier institución y además es bien tolerado, ya que no mostró ningún efecto adverso.

Con esto podemos valorar que el uso de Pioglitazona 30 mg cada 24 horas reduce los niveles de transaminasas hasta en un 60% así como también podemos ver una disminución en la progresión de la fibrosis valorado con los índices séricos de fibrosis, esto genera una disminución de progresión de la enfermedad y así poder disminuir las tasas de complicaciones.

Dentro de las limitaciones que encontramos en el estudio, es que por el tipo de estudio es difícil calcular la prevalencia de la misma, ya que únicamente se tomaron en cuenta a los pacientes con síndrome metabólico y elevación de las transaminasas. Al tratarse de un estudio piloto cuenta con un pequeño grupo de pacientes y que no se hace una comparación con otro tipo de estudios de gabinete como lo es el ultrasonido.
Esto genera nuevas líneas de investigación en donde se compare el uso de pioglitazona con algunos otros tipos de medicamentos que disminuyen la resistencia a la insulina o bien con solo uso de dieta y ejercicio, de igual forma el uso de algún otro tipo de estudios de imagen que mejoren el diagnostico.

Este estudio ofrece una forma sencilla para poder orientar el diagnóstico de enfermedad hepática en el paciente con síndrome metabólico, así como el uso de índices serológicos que nos ayuden a estimar el grado de la enfermedad. Esto para poder iniciar de forma oportuna el tratamiento con Pioglitazona, que como ya se comento es un fármaco de fácil acceso y bien tolerado en los pacientes, para que de esta forma se pueda disminuir el riesgo de complicaciones de dicha enfermedad.

CONCLUSIONES

Conclusiones específicas

Se valoró que los índices serológicos (FIB 4 y NFS) son sencillos de utilizar, no requieren estudios de extensión, por lo que se encuentran al alcance de la población en general, estas escalas tienen una adecuada correlación con las alteraciones a nivel celular.

La disminución en los niveles de transaminasas se vio una disminución en ALT del 59% y de la AST 60%, una modificación en los índices de severidad de fibrosis hepática con mayor disminución en los niveles indeterminados.

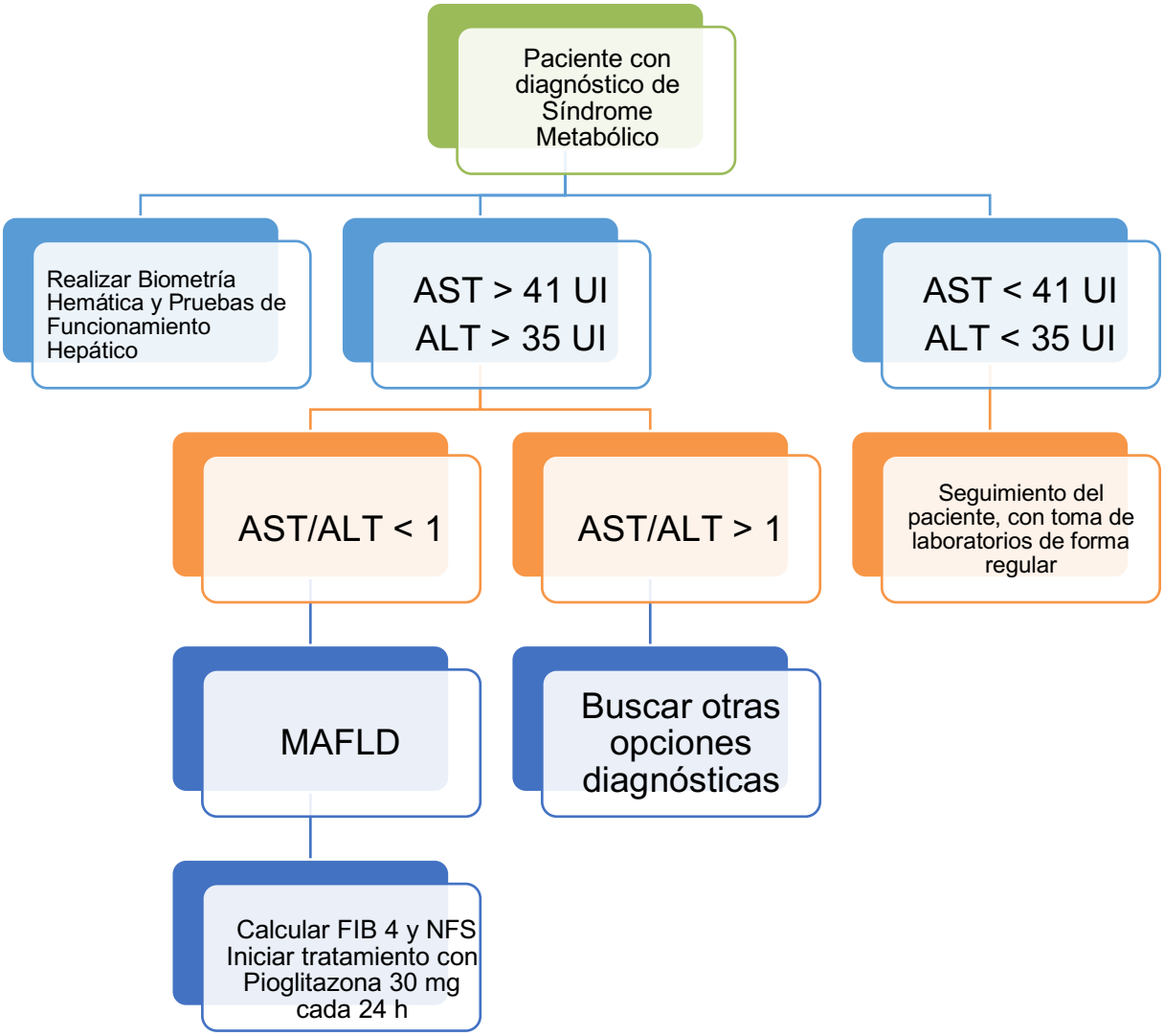
Conclusión general

El uso de la Pioglitazona 30 mg cada 24 horas, disminuye de forma considerada los niveles de transaminasas, así como se ve una disminución en el nivel de fibrosis de los pacientes con esteatosis hepática.

Recomendaciones

- El uso de los niveles de transaminasas, así como el cálculo de escalas pronosticas de fibrosis correlaciona de forma adecuada con el nivel de fibrosis hepática en los pacientes y nos permiten valorar la progresión de la enfermedad.
- Se sugiere la toma de laboratorios como pruebas de funcionamiento hepático y biometría hemática de forma rutinaria en el seguimiento de los pacientes con síndrome metabólico.
- El uso de pioglitazona 30 mg cada 24 horas, disminuye la resistencia a la insulina y los niveles de transaminasas.

Propuesta de mejora (algoritmo)



Bibliografía

Cases, M. (2007). Pioglitazona mejora los marcadores biológicos e histológicos de la esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con diabetes tipo 2 o intolerancia a la glucosa . *FMC- Formación Médica Continuada en Atención Primaria* , 285 .

Li, M. (2022). Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy . *Nature*.

American Association of Clinical Endocrinology. (08 de Julio de 2020). *Insuline Resistance Guidelines*. Obtenido de Medscape : https://emedicine.medscape.com/article/122501-guidelines#g1

Ando, Y. (2021). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Recent Guideline Updates . *Clinical Liver Disease* , 23-28.

Angulo, P. (2007). The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD . *Hepatology*, 846-854.

Anushiravani, A., Alswat, K., Dalekos, G. N., Zachou, K., Örmeci, N., Al-Busafi, S., Abdo, A., Sanai, F., Mikhail, N. N., Soliman, R., & Shiha, G. (2023b). Multicenter validation of FIB-6 as a novel machine learning non-invasive score to rule out liver cirrhosis in biopsy-proven MAFLD. *European Journal Of Gastroenterology & Hepatology*, *35*(11), 1284-1288. https://doi.org/10.1097/meg.0000000000002641

Arun , S. (2010). Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *The New England Journal of Medicine* , 1675-1685.

Brutsaert, E. (01 de Sep de 2022). *Diabetes mellitus (DM)*. Obtenido de Manual Merck Verision para profesionales: https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/diabetes-mellitus-y-trastornos-del-metabolismo-de-los-hidratos-de-carbono/diabetes-mellitus-dm?query=Diabetes%20mellitus

Damjanovska, S., Karb, D. B., Tripathi, A., Asirwatham, J., Delozier, S., Perez, J. A., Falck-Ytter, Y., & Cohen, S. (2022). Accuracy of Ultrasound Elastography and Fibrosis-4 Index (FIB-4) in Ruling Out Cirrhosis in Obese Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Patients. *Cureus*. https://doi.org/10.7759/cureus.29445

Drozdz, K. (2022). Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD), Diabetes and Cardiovascular Disease: Associations with Fructose Metabolism and Gut Microbiota. *Nutrients* , 103.

ElSayed, N. (1 de 12 de 2022). *3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023.* Obtenido de American Diabetes Association : https://doi.org/10.2337/dc23-S003

ElSayed, N. (2023). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes care* , 19-40.

Eggleton, J. (20 de febrero de 2023). *Thiazolidinediones*. Obtenido de National Library of Medicine: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551656/

Escamilla , M. (2023). Detección, diagnóstico previo y tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles en adultos mexicanos. Ensanut 2022 . *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Continua 2022* , Suplemento 1.

Freeman, A. (2022). Insulin Resistance . *National Library of Medicine* .

Galicia-Garcia , U. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus . *International Journal of Molecular Sciences* , 1-34.

Guerra-Ruiz, A., Casals, G., Iruzubieta, P., Lalana, M., Leis, A., López, R., Crespo, J. & Morales-Ruiz, M. (2021). Valoración bioquímica en la enfermedad hepática grasa asociada a la disfunción metabólica. *Advances in Laboratory*

Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio, *2*(2), 209-219. https://doi.org/10.1515/almed-2020-0062

Gill , M. (2020). Metabolic associated fatty liver disease: Addressing a new era in liver transplantation . *World Journal of Hepatology* , 1168-1181.

Hall, P. (2012). What is the Real Function of the Liver Function Test? *Ulster Medical Journal* , 30-36.

Instituto Mexicano del Seguro Social. (2016). Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Primario y Subclínico en el Adulto . *Guías de Práctica Clínica* , 45.

Instituto Nacional de Salud Pública. (2006). Diabetes Mellitus tipo 2 . *Boletín de Práctica Médica Efectiva* , 1-6.

Jianxia, W., & Xing, C. (s.f.). Research Progress and Treatment Status of Liver cirrhosis with Hypoproteinemia.

Jiaofeng, H. (2021). MAFLD Criteria Guide the Subtyping of Patients with Fatty Liver Disease. *Risk Management and healthcare Policy* , 491-501.

Jingxuan, L. (16 de Febrero de 2022). *Pioglitazone for NAFLD Patients with Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta- Analysis*. Obtenido de Frontiers in Endocrinology: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8115121/

McPherson , S. (2016). Age as Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis . *The American Journal of Gastroenterology* , 1-12.

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (25 de 06 de 2023). *¿Qué es la diabetes?* Obtenido de NIH: https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/que-es

Olatunbosun, S. (08 de 06 de 2020). *Insulin Resistance Guidelines.* Obtenido de Medscape: https://emedicine.medscape.com/article/122501-guidelines#g1

Organización Mundial de la Salud. (5 de abril de 2023). *Diabetes*. Obtenido de OMS : https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes

Pipitone, R. (28 de enero de 2023). *MAFLD: a multisystem disease*. Obtenido de Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9885036/

Qiling , L. (2022). A comparison of NAFLD and MAFLD diagnostic criteria in contemporary urban healthy adults in China : a cross-sectional study. *BMC Gastroenterology* , 471.

Ranganath, M. (2021). Assessing Insulin Sensitivity and Resistance in Humans . *Endotext* , 1.

Rinella, M. (2023). AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 1797-1835.

Salinas, C. A. (25 de Noviembre de 2020). *Epidemiología de las enfermedades metabólicas resultantes de la malnutrición: El caso de México*. Obtenido de UNAM: https://alimentacionysalud.unam.mx/epidemiologia-enfermedades-metabolicas/

Secretaría de Gobernación . (07 de 11 de 1995). *Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL- 1995 .* Obtenido de Diario Oficial de la Federación : https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4884397&fecha=07/11/1995#gsc.tab=0

Sterling, R. (25 de Mayo de 2006). *American Association for the Study of Liver Diseases* . Obtenido de Development of a simple noninvasive index to predict

significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection: https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.21178

Sun, H. (2021). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 . *Diabetes Research and Clinical Practice* , 109119.

Ubiaga, C. L. I., Porrúa, C. G., Tasende, J. A. P., Ubiaga, L. P. I., & Fernandez, A. S. (2023). Índice de fibrosis hepática 4: uso en la evaluación de la enfermedad del hígado graso no alcohólico en pacientes con artritis psoriásica. *Reumatología Clínica*, *19*(9), 495-499. https://doi.org/10.1016/j.reuma.2023.04.001

Wang, Z., Du, H., Zhao, Y., Ren, Y., Ma, C., Chen, H., Li, M., Tian, J., Xue, C., Long, G., Xu, M., & Jiang, Y. (2023). Response to pioglitazone in non-alcoholic fatty liver disease patients with vs. without type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers In Endocrinology*, *14*. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1111430

Anexos

Incluir:

1. Formato de hoja de recolección de datos.

Hoja de Recolección de Datos

Nombre: _____
Número
Edad: _____ Género: _____
Talla_____ Peso:_____ IMC: _____

Síndrome Metabólico

IMC > 25 kg/m2	
Triglicéridos > 150 mg/dL	
HDL-C < 40 mg/dL en Hombres y < 50 mg/dL en Mujeres	
Presión arterial > 130/85	
Curva de tolerancia a la glucosa 2 h después > 140 mg/dL	
Glucosa en ayuno 110-126 mg/dL	

Laboratorios Fecha	Pre- Pioglitazona	Post- Pioglitazona
Hb		
Leu		
Plaq		
AST		
ALT		
Albumina		
Insulina		
Glucosa		

Escalas	Pre Pioglitazona	Post Pioglitazona
HOMA IR		
Relación AST/ALT		
FIB-4		
NFS		

Capturó: Karla Daniela Martínez Lee Firma:

2. Escalas empleadas

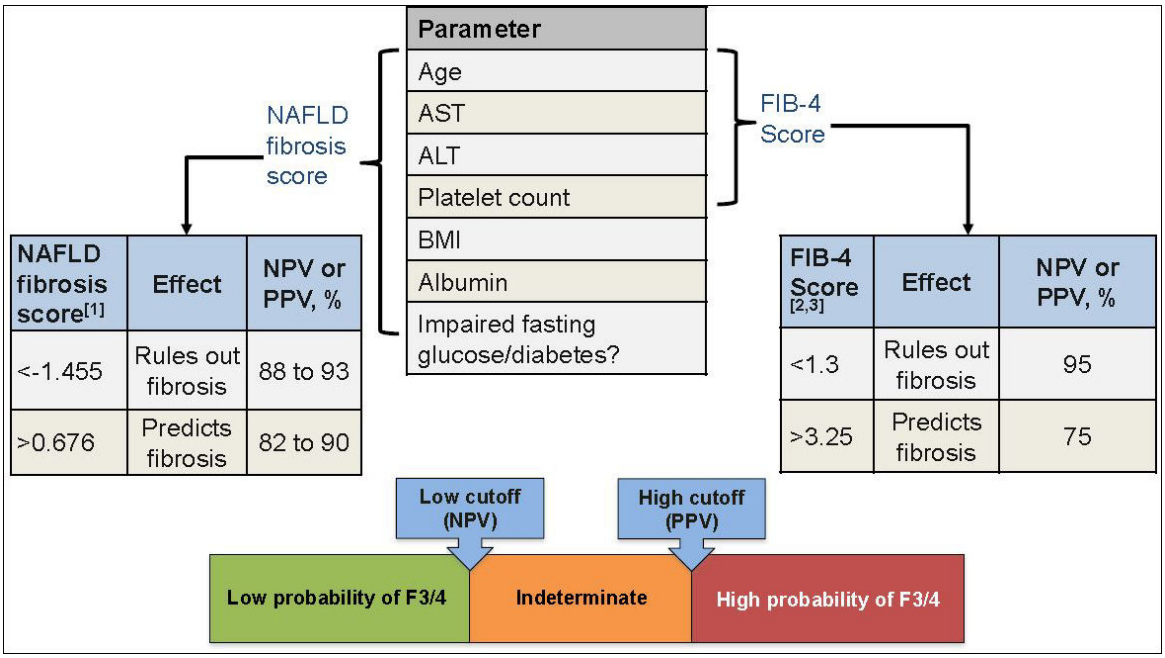


Imagen 1: Escalas diagnósticas empleadas. Can blood tests tell you anything about liver health? (n.d.).

Fatty Liver Foundation. https://www.fattyliverfoundation.org/noninvasive_nfs_fib4#gsc.tab=0

3. Formato de consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Título del protocolo: *Utilidad de la pioglitazona para disminuir transaminasas en pacientes con esteatosis hepática asociada a enfermedades metabólicas y síndrome metabólico, estudio de cohorte.*
Investigador principal: Dra. Karla Daniela Martínez Lee
Sede donde se realizará el estudio: Clínica- Hospital "Dr. Rafael Barba Ocampo" Cuautla Morelos
Teléfono y horario donde localizarlo. _____

Investigador asociado: Dra. Norma Hernández Tonacatl
Sede donde se localiza: Clínica- Hospital "Dr. Rafael Barba Ocampo" Cuautla, Morelos
Teléfono y horario donde localizarlo: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.
La esteatosis hepática (Hígado graso) es una enfermedad altamente prevalente en los pacientes con síndrome metabólico, que de forma crónica pueden ser las causas de enfermedades hepáticas, como insuficiencia hepática, cirrosis o incluso cualquier tipo de cáncer en el hígado, además aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares por lo que es importante la detección y el tratamiento oportuno, lo que este estudio plantea es verificar que las pruebas diagnósticas no invasivas puedan ser aplicadas a población mexicana, así como el uso de tratamiento como lo es la pioglitazona mejore o disminuya la progresión del mismo.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO.
A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos
Valorar la función de la pioglitazona como tratamiento de la esteatosis hepática, valorar si disminuye los niveles de enzimas hepáticas de daño y con esto valorar si disminuye la progresión de la enfermedad hacia la fibrosis hepática

BENEFICIOS DEL ESTUDIO
En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que el uso de medicamentos que disminuyen la resistencia a la insulina como la pioglitazona, junto con medidas como la dieta y el ejercicio disminuyen la progresión hacia la fibrosis en dicha enfermedad
Con este estudio conocerá de manera clara si usted presenta datos de esteatosis hepática asociada a síndrome metabólico
Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido poder valorar el efecto de este medicamento en población mexicana

RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Este estudio consta de las siguientes fases:
La primera implica toma de datos personales y buscar características de síndrome metabólico, se tomarán estudios de laboratorio (química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático e insulina)

Posterior a la toma de sangre se puede presentar dolor en la zona, moretones, en algunos casos la toma de muestras resulta difícil por lo que podría ser necesario la punción repetida.

La segunda parte del estudio consiste en si es usted candidato se le otorgará medicamento, Pioglitazona 30 mg que tendrá que tomarlo cada 24 horas y se valorará al mes si existen efectos adversos asociados al mismo como los que se mencionan a continuación
Puede haber efectos secundarios por ejemplo retención de líquidos con hinchazón (edema) en el 27% de los pacientes, riesgo de hipoglucemia 27% de los pacientes y

menos del 13% de los pacientes pueden tener datos de infección de vía aérea superiores. Entre el 1-10% de los pacientes puede presentar dolor de cabeza, sinusitis, faringitis y mialgias. Menos del 1% de los pacientes puede presentar: disnea, disminución del conteo de glóbulos rojos, disminución de triglicéridos, aumento de peso.

Después de 6 meses se volverá a tomar una muestra de sangre para medir los niveles de funcionamiento hepático, de igual forma puede presentar posterior a la toma de la muestra dolor en la zona, moretones y en algunos casos si la muestra resulta difícil será necesario una nueva toma de la muestra

En caso de que usted desarrolle algún efecto secundario o requiera otro tipo de atención, está se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.
- Usted también tiene acceso a las Comisiones de Investigación y Ética del Instituto en caso de que tenga dudas sobre sus derechos como participante del estudio, solicitando información a través de: (proporcionar nombre de un integrante del comité, teléfono y horario de localización).
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa a este documento.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo participar en este estudio de investigación.
Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento informado.

.
Firma del participante o del padre o tutor. Fecha

.
Testigo
Domicilio
Parentesco
.
Testigo
Domicilio
Parentesco.

En esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):
He explicado al Sr. (a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.
Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento

.
Firma del investigador. Fecha.