



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN GASTROENTEROLOGÍA**

***Relación entre el nivel de transaminasas y componentes del síndrome
metabólico en pacientes obesos con esteatohepatitis no alcohólica de
Enero 2015 a Enero 2017***

Investigador Principal: Cesar Castro Villalobos

Asesor: Adelina Lozano Mirada

Lima- Perú
2019

Resumen

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), es una de las presentaciones de la enfermedad del hígado graso no alcohólico, tiene valor pronóstico y puede llevar a cirrosis y carcinoma hepatocelular. Las transaminasas indican necrosis e inflamación y son usadas por su fácil acceso. Este estudio pretende contribuir al conocimiento del rol de las transaminasas en la evaluación de nuestros pacientes obesos con EHNA. El objetivo es conocer la proporción de pacientes obesos con EHNA que tienen transaminasas altas y normales y cuál es la relación de las transaminasas con los componentes del síndrome metabólico (SM).

El presente es un estudio observacional, transversal, retrospectivo, de tipo serie de casos y en el que se realiza un análisis de asociación, realizado en una clínica privada especializada en cirugía bariátrica (Clínica de día Avendaño, Lima, Perú) en el periodo comprendido entre Enero del 2015 a Enero del 2017.

Se tomaran en cuenta para el presente estudio a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión posteriormente se tomaran datos antropométricos, y laboratoriales de la historia clínica, y se determinará las medidas de resumen de las variables, se aplicará la prueba de CHI Cuadrado, para encontrar la relación entre las transaminasas y diabetes, HOMA IR, HDL, triglicéridos e índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal en varones y mujeres.

Palabras claves: transaminasas, síndrome metabólico, obesidad, esteatohepatitis

Planteamiento del problema

Identificación del problema

En el Perú en población mayor a 18 años se ha descrito un 62% de pacientes con sobrepeso y obesidad, lo cual constituye un problema de salud pública más aún si consideramos que actualmente la obesidad es una condición que predispone a enfermedades cardiovasculares y metabólicas, entre ellas la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

La esteatohepatitis no alcohólica es una enfermedad que está en aumento y su importancia radica que ésta puede llevar con los años a la cirrosis hepática y al hepatocarcinoma, siendo unas de las enfermedades hepáticas crónicas más frecuentes en la actualidad y una de las principales indicaciones de trasplante hepático.

El presente estudio tiene como objetivo identificar en población obesa ($IMC > \text{ó} = 30$) con esteatohepatitis, cual es la relación entre el nivel de transaminasas y componentes del síndrome metabólico.

Justificación

Este es el primer trabajo en nuestro país que involucra a un número grande de pacientes con EHNA, comprobada histológicamente, que analiza la relación entre el nivel de transaminasas y los factores asociados del síndrome metabólico.

Pretendemos con este estudio entender mejor el comportamiento de los pacientes con EHNA independientemente del nivel de transaminasas. Beneficiando sobre todo a pacientes con transaminasas normales quienes conociendo su perfil clínico y bioquímico serviría para discernir si estos pacientes requerirían mayores estudios para descartar EHNA.

Formulación del problema

Relación entre el nivel de transaminasas y componentes del síndrome metabólico en pacientes obesos con esteatohepatitis no alcohólica

Objetivos

Generales

- Identificar la relación entre los niveles de transaminasas y los componentes del síndrome metabólico en pacientes obesos con EHNA.

Específicos

- Identificar la frecuencia de EHNA en pacientes obesos.
- Identificar la frecuencia de transaminasas elevadas y normales en pacientes obesos con EHNA.

Marco teórico

Argumentación

Enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA) es sabido que es la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica y es caracterizado por la acumulación de grasa en ausencia de consumo de alcohol y otras causas de enfermedad hepática. La severidad de EHGNA puede ir desde una simple esteatosis a una esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) que puede eventualmente llevar a la cirrosis y carcinoma hepatocelular (1).

Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es patológicamente caracterizado por la presencia de esteatosis, inflamación, cuerpos de Mallory, degeneración balonante con o sin fibrosis en el parénquima hepático (2).

Esta condición es considerado una condición seria debido a se relaciona con enzimas hepáticas elevadas (alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa) y ciertas anormalidades metabólicas como la diabetes mellitus, obesidad, Dislipidemia, hipertensión arterial e insulino resistencia (3). La mayoría de pacientes con EHNA están asociados con el síndrome metabólico, que consiste en obesidad central, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa/ diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, y disminución de colesterol HDL. EHNA es considerada la manifestación hepática del síndrome metabólico (2).

La TGP en un importante marcador de daño hepático y está cercanamente asociado a actividad inflamatoria en las hepatitis crónicas virales y en la enfermedad grasa del hígado no alcohólico; se considera el test más específico hepático y comúnmente usado como indicador de necrosis e inflamación hepática (4,5).

La EHNA bioquímicamente está caracterizada por la elevación de enzimas hepáticas y con hallazgos de esteatohepatitis en histología (6). Sin embargo, de acuerdo a la literatura, algunos pacientes con EHNA pueden tener niveles de aminotransferasas normales a la inversa pacientes con niveles altos de aminotransferasas pueden no tener EHNA (7).

La obesidad es una de las enfermedades más prevalentes en todo el mundo y es el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y otras comorbilidades (8).

La prevalencia de EHGNA está estimada alrededor del 70% en obesos y del 85-95% en pacientes con obesidad mórbida. La prevalencia de Esteatohepatitis (EH) es del 18% en obesos y llega al 33% en obesos mórbidos (9).

Antecedentes

Un estudio realizado por kyong Yeun (2) en el año 2013, tuvo el objetivo de evaluar la relación entre EHNA asociada al síndrome metabólico y la resistencia a la insulina (RI), así como definir la correlación de los componentes químico metabólicos con diferentes niveles de histología hepática en sujetos de la NASH, encontrando que los sujetos con EHNA mostraron una RI aumentada con una asociación significativa con el síndrome metabólico. Y una fuerte correlación entre la proporción TGO/TGP, niveles de HDL y la fibrosis hepática.

En otro estudio realizado por Maryann Maximos (1), quien evaluó el rol de la insulino resistencia y el contenido de triglicérido hepático en pacientes con EHGNA/EHNA con niveles de transaminasas normales y elevadas. Encontrando que en los pacientes con EHGNA/EHNA la RI y el contenido de triglicérido hepático son los mayores factores para encontrar niveles elevados de transaminasas. Fracanzani et al (10) sugiere que la insulina Resistencia y diabetes pueden tener un rol importante en la elevación de las transaminasas.

En el Perú los pacientes con obesidad y diagnóstico de EHNA comprobado por biopsia hepática, fue de 64%; reportado por Tagle M. y col (11), Lozano A. y col (12) (en prensa) reportaron en un total de 152 pacientes obesos estudiados con biopsia hepática, una prevalencia de EHNA de 76%, pero en ninguno de estos dos estudios se describe el porcentaje de pacientes con transaminasas normales o elevadas, ni evalúan su asociación con los componentes del síndrome metabólico.

En un estudio realizado en Italia, Fracanzani et al (10), encontraron en un total de 332 pacientes con EHNA, 37 casos (11%) con TGP normal y en 295 casos (90%) con TGP elevada, En un estudio de Estados Unidos, Vema et al (13) encontraron de un total de 238 pacientes que 54 pacientes tuvieron EHNA, de los cuales 6 pacientes (11.1%) presentaron TGP normales y 48 pacientes (88.9%) presentaron TGP elevada; En Turquía, Uslusoy et al (3) reportan que los pacientes con niveles de transaminasas elevados y normales tuvieron similares prevalencias de EHNA

(77.7% vs 64% respectivamente). En América Latina, la esteatohepatitis es del 30% aproximadamente, según lo reportado. Sin embargo, no hemos encontrado publicaciones que indiquen cual es el nivel de transaminasas en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica

Diseño metodológico

El presente es un estudio observacional, transversal, retrospectivo, de tipo serie de casos y en el que se realiza un análisis de asociación, realizado en una clínica privada especializada en cirugía bariátrica (Clínica de día Avendaño, Lima, Perú) en el periodo comprendido entre Enero del 2015 a Enero del 2017.

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años con IMC \geq 30 kg/m², que tenían asociada al menos 2 co-morbilidades (diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, con intentos previos serios de pérdida de peso, en al menos dos oportunidades.

Criterios de Exclusión

Pacientes con ingesta significativa de alcohol (>20g/d), evidencia de hepatitis viral aguda o crónica, hepatitis inducida por drogas, hepatitis autoinmune, otras enfermedades metabólicas del hígado u otras enfermedades hepáticas crónicas

Tamaño de muestra

Todos los pacientes obesos con esteatohepatitis no alcohólica que cumplan con los criterios de inclusión atendidos en la clínica privada especializada en cirugía bariátrica (Clínica de día Avendaño, Lima, Perú) en el periodo comprendido entre Enero del 2015 a Enero del 2017.

Plan de análisis

Índice de masa corporal (IMC), calculado en base al peso corporal (kg) dividido entre la talla (m²). Un IMC ≥ 30 kg/m²-34.9 kg/m², considerado obesidad tipo I; IMC ≥ 35 -39.9 kg/m² obesidad tipo II, e IMC ≥ 40 kg/m² obesidad tipo III. El perímetro de cintura medida a nivel del ombligo, considerando obesidad si ≥ 102 en varones o ≥ 88 en mujeres. Los valores de laboratorio incluían transaminasas, colesterol HDL, triglicéridos, glucosa e insulina; así como los clínicos diabetes mellitus y sexo fueron tomados de la historia clínica.

El punto de corte de la TGP en mujeres es de 19 U/L y para hombres es de 30 U/L (14).

Todas las biopsias hepáticas fueron tomadas del lóbulo hepático derecho, en cuña, antes de realizar la cirugía. Los pacientes firmaron un consentimiento informado en todos los casos para la biopsia y para la cirugía. (Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía de manga).

La biopsia hepática fue leída por dos patólogos entrenados en histología hepática, el diagnóstico de EHNA fue en base a los criterios de Brunt. (15) Este incluía graduación de la esteatosis, inflamación lobulillar, balonamiento adicionalmente el grado de fibrosis. Se usaron las coloraciones de Hematoxilina eosina y tricromica de Masson.

Se tomarán todos los datos de las historias clínicas, según los criterios de inclusión y exclusión, mediante una hoja de recolección de datos. Posteriormente se construirá una base de datos con la información clínica y de laboratorio.

Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO	DEFINICION	DEFINICION OPERATIVA
Nivel de Transaminasas	Dependiente, Cuantitativa	Enzimas hepáticas en sangre	Resultado sérico encontrado en muestras de sangre en ayunas recolectados en la historia clínica, valor alto: mujeres >19 U/L y varones >30 U/L; Normal: mujeres ≤19 U/L varones ≤30 U/L
Relación Transaminasas	Dependiente, Cuantitativa	Relación de enzimas hepáticas en sangre	Relación que determina Probabilidad de presentar EHNA; calculado mediante una razón; alta Probabilidad relación TGO/TGP menor a 1 , y baja probabilidad cuando relación mayor igual a 1
Presencia de Diabetes Mellitus	Independiente, Cualitativa dicotómica	Presencia de enfermedad diabetes mellitus	Presencia o ausencia de enfermedad por historia clínica
Sexo	Independiente, Cualitativa Dicotómica Nominal	Genero del paciente	Género del paciente según historia clínica
Índice resistencia a la insulina (IR-HOMA)	Independiente, Cuantitativa	Resistencia de los tejidos a la acción de la insulina	Cálculo: $\text{glucosa} \times \text{insulina} / 405$; teniendo como valores, Alto: >2.5, Normal: ≤2.5

Lipoproteína de alta densidad (HDL)	Independiente, Cuantitativa discreta	Nivel de colesterol de alta densidad en sangre	Resultado sérico en sangre en ayuna, tomado de la historia clínica. Normal Varones: ≥ 40 mg/dl Mujeres: ≥ 50 mg/dl Bajo Varones: < 40 mg/dl Mujeres: < 50 mg/dl
Triglicéridos	Independiente, Cuantitativa discreta	Nivel de triglicéridos en sangre	Resultado sérico en sangre en ayuna, tomado de la historia clínica Alto: > 150 mg/dl, Normal: ≤ 150 mg/dl
Índice de masa corporal	Independiente, Cuantitativa continua	Razón matemática que asocia la masa y talla de un individuo	Relación peso kg/ talla m ² Tipo I: 30-34.5 Kg/m ² Tipo II: 35-39.9 Kg/m ² Tipo III: ≥ 40 Kg/m ²
Circunferencia abdominal	Independiente, cuantitativa discreta	Medida antropométrica para definir obesidad abdominal	Valor obtenido de historia clínica, obesidad abdominal: Varones: ≥ 102 Mujeres: ≥ 88
Presencia de EHNA	independiente, Cualitativa	Presencia de enfermedad Esteatohepatitis no alcohólica por biopsia	Presencia de enfermedad según los criterios de brunt; presente cuando Fibrosis grado 1 o más y necroinflamación grado 2 o más Ausente: Ausencia de fibrosis y ausencia de necroinflamación o grado 1

Análisis Estadístico

Para el análisis se determinará las medidas de resumen de las variables, para las variables cuantitativas se calculará la media, mediana, su desviación estándar y su rango intercuartílico y para las variables cualitativas, frecuencia y porcentaje.

Se aplicará la prueba de CHI Cuadrado, para encontrar la relación entre las transaminasas (TGO, TGP, Relación TGO/TGP) y Diabetes, HOMA IR, HDL, Triglicéridos e índice de masa corporal (IMC), en varones y mujeres. Se

considerará el p menor de 0.05 para la significancia estadísticas de las diferencias entre los grupos.

Consideraciones Éticas

Todos los procedimientos del presente estudio tratan de preservar la integridad y los derechos fundamentales de los pacientes sujetos a investigación, de acuerdo con los lineamientos de las buenas prácticas clínicas y de ética en investigación biomédica. Se garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos.

No se realiza trabajos experimentales con seres humanos y respecto a la base de datos queda en absoluta reserva la identidad de los participantes con el propósito de proteger su integridad.

Cronograma

MES ACTIVIDAD	MAYO	JUNIO- JULIO	AGOSTO
Elaboración del Protocolo de investigación	X		
Presentación de Protocolo de investigación	X		
Recolección de datos		X	
Análisis e interpretación de datos		X	

Elaboración de resultados			X
Elaboración de gráficos y anexos			X
Elaboración de conclusiones			X
Elaboración de Informe Final			X
Presentación de Informe Final			X

Presupuesto

Materiales	Cantidad	Costo(S/.)
<i>Copias</i>	200	40
Lapiceros	6	9
Transporte		50
Refrigerio	30	210
TOTAL		S/. 309

Bibliografía

1. Maryann Maximos, DO; Fernando Bril, MD; Paola Portillo Sanchez, MD, Romina Lomonaco, MD; Beverly Orsak, RN. Et al. The Role of Liver Fatt Insulin Resistance as Determinants of Plasma Aminotransferasa Elevation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2015;61(1):153-60.
2. Yeun Kyong, Young cho, Hyung Joon, Bae kim, Han Song. Nonalcoholic Steatohepatitis Associated with Metabolic Syndrome. *J Clin Gastroenterology* 2014;48:883-888.
3. Hüseyin Saadettin Uslusoy, Selim Giray Nak, Macit Gülten, Zeynep Bıyıklı, et al. Non-alcoholic steatohepatitis with normal aminotransferase values. *World J Gastroenterol* 2009; 21; 15(15):1863-1868.
4. Martin Janicko, Eduard Veseliny, Radoslav Orencak, Ratislav Husfak, Jan Fedacko, et al. Redefining the alanine aminotransferase upper limit of normal improves the prediction of metabolic syndrome risk. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2015, 27:405-411.
5. Yvonne N. Flores, Allyn Auslander, Catherine M. Crespi, Michael Rodriguez, Zuo- Feng Zhang et al. Longitudinal association of obesity, metabolic syndrome and diabetes with risk of elevated aminotransferase level in a cohort Mexican health workers. *J Dig Dis*. 2016; 17(5): 304–312.
6. D.N Amarapurkar, A.D Amarapurkar, N.D. Patel, S.Agal, R. Baigal et al. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with diabetes: Predictor of liver fibrosis. *Annals of hepatology* 2006; 5(1): 30-33.
7. Hüseyin Saadettin Uslusoy, Selim Giray Nak, Macit Gülten, Zeynep Bıyıklı, et al. Non-alcoholic steatohepatitis with normal aminotransferase values. *World J Gastroenterol* 2009; 21; 15(15):1863-1868.
8. Coutino, Ligocki, Uili. The impact of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2008; 11:267-274

9. Rajasekhara, Krishnas, Chennareddygari et al. Effect of Bariatric Surgery on Nonalcoholic Fatty liver disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008;6: 1396-1402.
10. Anna Ludovica Fracanzani, Luca Valenti, Elisabetta Bugianesi, Marco Andreoletti, Agostino Colli, et al. Risk of Severe Liver Disease in Role for Insulin Resistance and Diabetes. *Hepatology* 2008; 48:792-798.
11. Martín Tagle A. Luis Poggi M., Natalia Ferrari G, Hugo Siu G. Melina Aguinagac, Eduardo Luna C., Yolanda Scavino L. Hallazgos Clínicos, Bioquímicos y de Histología Hepática en Adultos Peruanos con sobrepeso y obesos: Primer Estudio Prospectivo Nacional. *Rev. Gastroenterol. Perú*; 2008; 28-4: 323-331.
12. Adelina Lozano, Gustavo Salinas S., Lil Saavedra, Paola Dongo, Wolf Von Wagner y col. Prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica y valoración de sus predictores en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica. *Rev. Gastroenterol. Perú* (en prensa).
13. Siddharth Verma, Donald Jensen, John Hart and Smruti R. Mohanty. Predictive value of ALT levels for non- alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int.* 2013; 33: 1398–1405.
14. Prati D, Taioli E, Zanella A et al Update definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137:1-10.
15. Brunt EM, Janney CG, DiBisceglie AM y col; Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2467-2474.