PARÁMETROS CLÍNICOS, ANTROPOMÉTRICOS, BIOQUÍMICOS E IMAGENOLÓGICOS COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA DE HIGADO GRASO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

María Navarro[1], Mary Gómez-Amorese[1], Paola González-Mezzalira[1], Marqjuly Camacho[1,2], Mariela López-Bordones[1,2], María Lizardo[1,2], Hember Vicci[1], Gregoria González[1].

[1]Unidad de Investigación de Lípidos y Lipoproteínas. [2]Escuela de Bioanálisis. FCS, sede Aragua. Departamento de Salud Pública. FCS, sede Carabobo. Universidad de Carabobo. Venezuela
Recibido para publicación el 27 agosto 2017. Aprobado para publicación el 30 septiembre 2017.

RESUMEN:
El lupus eritematoso sistémico(LES), es un trastorno autoinmune que afecta a diferentes órganos, como el hígado, el cual es afectado por trastornos asociados a la enfermedad, farmacoterapia aplicada, obesidad y dislipidemia, favoreciendo desarrollar hígado graso no alcohólico (HGNA). El objetivo de esta investigación fue evaluar parámetros clínicos y bioquímicos como herramienta diagnóstica de HGNA en LES. Se evaluaron 24 pacientes con LES y 24 aparentemente sanos (grupo control, CTR). Se les determinó presión arterial, circunferencia abdominal (CA), índice cintura/cadera (ICC), índice de masa corporal (IMC), colesterol total (CT), HDL-c, LDL-c, VLDL-c, triglicéridos (TG), Aspartato aminotransferasa (AST), Alanina aminotransferasa (ALT), γ-Glutamiltransferasa (GGT) y ecosonograma abdominal (EA). 54,1% de LES eran hipertensos diagnosticados. 25% del grupo LES y 37,5% del grupo CTR presentaron síndrome androide. 62,5% del grupo LES y 16,67% del grupo control presentaron un peso adecuado. 8,33% de pacientes con LES y 37,5% del grupo CTR presentó sobrepeso. Ambos grupos presentaron obesidad tipo I y II. CT, TG, VLDL-c y LDL-c se encontraron en los valores de referencia, y las HDL-c se encontraron por debajo del mismo en ambos grupos. 16,67% y 29,17 % presentaron aumento de AST, niveles de ALT superior en ambos grupos. 45,83% y 12,5%, respectivamente mostraron concentraciones elevadas de GGT. Se encontraron signos sugestivos para el momento del estudio de esteatosis hepática grado I y grado II en la muestra en estudio. Los parámetros evaluados podrían ser usados en conjunto como herramienta de diagnóstico temprano de HGNA en pacientes con LES.

Palabras claves: Lupus eritematosus, dislipidemia, obesidad, hígado graso.

CLINICAL, ANTHROPOMETRIC, BIOCHEMICAL AND IMAGENOLOGICAL PARAMETERS AS DIAGNOSTIC TOOL OF FATTY LIVER IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

SUMMARY
Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disorder that affects any organ, including the liver, which is affected by primary disorders associated with the disease, applied pharmacotherapy, obesity and dyslipidemia, increasing the risk of Develop non-alcoholic fatty liver (HGNA). The objective of this research was to evaluate clinical and biochemical as a diagnostic tool for HGNA in these patients. Twenty-four patients with SLE (37.4 ± 13.4 years) and 24 apparently healthy (control group, CTR, 42.41 ± 13.14 years) were evaluated. Blood pressure, abdominal circumference (AC), waist / hip ratio (ICC), and body mass index (BMI), total cholesterol (TC), HDL-c, LDL-c, VLDL-c, triglycerides (TG), Aspartate aminotransferase (ASAT), Alanine aminotransferase (ALAT), γ-Glutamyltransferase (GGT) and abdominal echocardiogram (EA) were determined. 54.1% of patients with diagnosed hypertension. 25% of the SLE group and 37.5% of the control group had android syndrome. 62.5% of the SLE group and 16.67% of the control group had an adequate weight. 8.33% of patients with SLE and 37.5% of the CTR group were overweight, while type I and II presented obesity in both groups. CT, TG, VLDL-c and LDL-c were found within the reference values, but HDL-c were found to be below the same in both study groups. 16.67% had elevated AST levels, 29.17% had higher ALT levels in both groups. 45.83% and 12.5% respectively showed high concentrations of GGT. Signs suggestive of grade I and grade II hepatic steatosis were found in the study sample. The parameters evaluated could be used as a tool for the early diagnosis of HGNA in patients with SLE.

Keywords: Lupus erythematosus, dyslipidemia, obesity, fatty liver.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica de etiología desconocida que afecta riñón, piel, sistema nervioso, músculo-esquelético, cardiovascular y hematológico. Los pacientes con LES se caracterizan por presentar diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, síndrome metabólico y dislipidemia. Además, aunque no está incluido en los criterios diagnósticos, se encuentra

Solicitar copia a: María del Pilar Navarro (sapianma2712@gmail.com)

compromiso hepático entre el 25% y 50% de los casos, manifestado por ictericia, hepatomegalia o alteraciones en el perfil hepático (elevación de aminotransferasas o fosfatasa alcalina) (1,2).

Según la Organización Mundial de Gastroenterología (OMG), en un reporte publicado en 2012, la presencia de dislipidemia caracterizada por hipertrigliceridemia, dislipoproteinemia a expensas de disminución de las HDL colesterol, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico y consumo de corticosteroides son factores de riesgo asociados a la enfermedad del hígado graso no alcohólica (HGNA). Así mismo, los pacientes mayores de 40 años, con IMC > 40 kg/m², relación ASAT/ALAT (Aspartatoaminotransferasa/ Alaninaaminotransferasa) superior a 1 y con diabetes mellitus tipo 2 coexistente o dislipidemia presentan un mayor riesgo evolutivo de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) (4).

La enfermedad de HGNA es considerada la pandemia hepática del siglo XXI, siendo la principal causa de enfermedad hepática crónica en el mundo occidental, afecta a una de cada tres personas en países desarrollados. La prevalencia en adultos obesos es del 80-90%, en los pacientes con diabetes es de 30-50% y hasta 90% en pacientes con dislipidemia (4). La OMG, la define como una afección caracterizada por la acumulación excesiva de grasa en forma de triglicéridos (esteatosis) en el hígado, considerando histológicamente que más de 5% de los hepatocitos presenten dicha condición. Mientras que la EHNA representa la forma más severa de HGNA y es definida como el daño e inflamación de los hepatocitos además del exceso de grasa (esteatohepatitis), que presenta un subgrupo de pacientes con HGNA, siendo esta última condición virtualmente indistinguible histológicamente de la esteatohepatitis alcohólica (EHA). Sus componentes histológicos son la esteatosis, el balonamiento hepatocelular e inflamación lobular (3,4).

La etiopatogenia es desconocida en parte, pero se conoce la intervención de diferentes factores que provocan la acumulación de ácidos grasos en el parénquima hepático, produciendo una situación de estrés oxidativo, la formación de radicales libres de oxígeno y la síntesis de una cascada inflamatoria de citocinas que determinan la progresión de la enfermedad desde esteatosis hasta la fibrosis avanzada (5).

Estas evidencias indican la importancia de evaluar la función hepática en los pacientes con LES, ya que la combinación de dislipidemia, los trastornos primarios asociados a la enfermedad y la farmacoterapia esteroidea aplicada, pueden incrementar el riesgo de desarrollar esteatosis simple y progresar hacia EHNA (6).

La progresión de esta enfermedad depende del daño histológico que presente el hígado al momento de ser diagnosticado. Así, la esteatosis tiende a permanecer más o menos estable mientras que 20-30% de los pacientes con EHNA tienden a evolucionar a cirrosis, falla hepática, carcinoma hepatocelular y la muerte podría ocurrir en 10% de los casos (7). Por tal motivo, es imperativo realizar un diagnóstico oportuno a estos pacientes quienes son susceptibles a desarrollar la HGNA.

El diagnóstico de HGNA se hace clásicamente mediante biopsia hepática, considerada el estándar de Oro. Está indicada para clasificar y estadificar la enfermedad. Representa la única manera de diagnosticar directamente EHNA y fibrosis; sin embargo, posee varios inconvenientes: 1) es un procedimiento invasivo, 2) asociado con frecuencia a la angustia y al malestar del paciente, 3) problemas de error de la muestra (la fiabilidad del diagnóstico histológico depende del tamaño de la muestra analizada), 4) subjetividad en la interpretación (puede resultar difícil de interpretar en individuos obesos), 5) la EHNA puede ser erróneamente excluida en hasta un cuarto de los casos, 6) la gravedad de la fibrosis puede ser mal clasificada en hasta un tercio de los pacientes. Asimismo, en el HGNA, 7) las lesiones no se distribuyen de manera uniforme (8). Es importante destacar que Incluso en una biopsia hepática adecuada se mostrará sólo 0,05 cm³ de un órgano cuyo volumen varía entre 800 y 1000 cm³, que corresponde a menos de 1:50.000 del volumen total (9).

Aunque es por lo general seguro, se presenta riesgo pequeño pero real de complicaciones mayores de 3,1% (neumotórax, sangrado, punción del árbol biliar y hemorragia) e incluso la muerte en 0,01%. Por último, el diagnóstico depende de la subjetividad y la experiencia del patólogo (10). Considerando los criterios negativos acerca de la biopsia hepática, se propone el uso de estudios de imagenología como alternativa diagnóstica no invasiva de HGNA. Cada una de las pruebas con diferentes porcentajes de sensibilidad y especificidad; entre ellas: La resonancia magnética (RMN), tomografía axial computada (TAC) y ultrasonido hepático, el cual podría ser una mejor alternativa para el diagnóstico de HGNA, ya que constituye el examen que con mayor frecuencia descubre un hígado graso asintomático, es económico, ampliamente disponible y la exploración

identifica con precisión la esteatosis, con sensibilidad del 94% y especificidad del 84%, aunque la fibrosis es menos fiable (sensibilidad 57% y especificidad 88%) (11). Es indicado en pacientes que consultan por resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes y elevación de las transaminasas (ASAT, ALAT) (3).

Con respecto a las enzimas hepáticas ASAT y ALAT, su elevación representa frecuentemente el primer indicio de HGNA, en especial la ALAT, observándose un aumento de una a tres veces su valor normal. Por lo tanto, al excluir otras enfermedades hepáticas como la enfermedad hepática alcohólica, hepatitis B ó C y hemocromatosis podría utilizarse como predictor de HGNA. Sin embargo, la hipertransaminasemia no tiene por si misma ninguna especificidad diagnóstica de daño hepático, ya que la ALAT se ubica en otros órganos diferentes del hígado como corazón, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmón, eritrocitos y leucocitos (12,13). Adicionalmente, se cree que los parámetros antropométricos podrían ser buenos predictores de HGNA; tal como lo demuestran Zheng y cols. 2012, quienes concluyeron en que el índice cintura cadera (ICC) y el índice de masa corporal (IMC) son los indicadores más efectivos para el diagnóstico de HGNA.

Debido a todas las consecuencias negativas que conlleva el desarrollo de HGNA en cualquier paciente y más aún en pacientes con LES, y a las dificultades propias del diagnóstico de esta patología hepática; en esta investigación se propuso evaluar algunos parámetros clínicos, antropométricos, bioquímicos e imagenológicos no invasivos como herramienta diagnóstica de HGNA en pacientes con LES.

Materiales y Métodos

Tipo y diseño de la investigación

La investigación que caracterizó este estudio fue de tipo descriptiva de campo y experimental de corte transversal.

Población y Muestra

La población estuvo representada por los pacientes que acudieron al servicio de reumatología del Hospital Central de Maracay- Estado Aragua, para el periodo septiembre-diciembre 2014, que fueron previamente diagnosticados con LES. La muestra estuvo conformada por 24 pacientes diagnosticados con LES y 24 individuos aparentemente sanos, los cuales conformaron el grupo control. Para la selección de los casos se revisaron las historias clínicas de los pacientes con la finalidad de no seleccionar aquellas que presentaran: infección activa o reciente, embarazo, cirugías recientes, enfermedad de hígado graso alcohólica, Hepatitis B o C, Hemocromatosis. Para fines de la recolección de la información necesaria para la investigación, se aplicó una encuesta clínica epidemiológica. Es importante acotar, que los pacientes seleccionados fueron contactados e informados del estudio, solicitándole su participación mediante la firma de un consentimiento escrito.

Determinación del IMC, ICC e circunferencia abdominal (CA)

Para la determinación del IMC, se determinó el peso con una balanza Health-Meter, previamente calibrada, con los pacientes descalzos y en ropa ligera; los valores obtenidos se expresaron en Kg. Para la talla se utilizó el tallímetro y las medidas obtenidas se expresaron en metros. Se calculó el IMC a través de la fórmula peso/talla^2 (Kg/m^2) (15), considerándose déficit: <18,5 Kg/m^2; normal: 18,5 a 24,9 Kg/m^2; sobrepeso tipo I: 25 a 26,9 Kg/m^2; sobrepeso tipo II: 27-29,9 Kg/m^2; obesidad tipo I: 30-34,9 Kg/m^2; Obesidad tipo II: 35-39,9 Kg/m^2; Obesidad tipo III: ≥40 Kg/m^2.

La circunferencia abdominal (CA) se determinó con una cinta métrica no extensible calibrada en centímetros, tomando como punto de referencia entre el reborde costal inferior y la cresta ilíaca, por encima de la cicatriz umbilical; se consideró riesgo: Mujeres >88 cm; Hombres >102 cm (16).

El ICC se obtuvo midiendo el perímetro de la cintura a la altura de la última costilla flotante y el perímetro máximo de la cadera a nivel de los glúteos. Interpretación: 0,71-0,85 normal para mujeres, 0,78-0,94 normal para hombres (15). Valores superiores: Síndrome androide (cuerpo de manzana). Valores inferiores: Síndrome ginecoide (cuerpo de pera)

Medición de la Tensión Arterial

Para la medición de la tensión arterial se utilizó el método indirecto de auscultación de la arteria radial con un estetoscopio y un esfigmomanómetro aneroide (Lumiscope), de acuerdo a protocolo establecido, efectuándose dos mediciones posteriormente promediadas; la primera fue con un descanso previo de 5 minutos y la segunda 5 minutos después. Se consideró estado de pre-hipertensión, valores de presión arterial sistólica (PAS) 120-139 mmHg o presión arterial diastólica (PAD) 80-89 mmHg; y un estado de hipertensión arterial (HTA) valores de PAS 140 mmHg o PAD 90 mmHg (17).

Determinación de parámetros bioquímicos

A los participantes, con ayuno previo de 12 horas, se les extrajo una muestra de sangre de 10 mL, previa asepsia de la región antebraquial, por punción venosa, se adicionó en tubos de ensayos de 13x100 que no contenían anticoagulante y posteriormente fueron centrifugadas a 2500 rpm por 10 min para la obtención del suero, el cual se utilizó para la determinación de parámetros bioquímicos: Colesterol total, HDL-c, triglicéridos, LDL-c, VLDL-c (perfil lipídico), Aspartato aminotransferasa (ASAT/TGO), Alanina aminotransferasa (ALAT/TGP), γ-glutamiltransferasa y glicemia.

La determinación del colesterol total (CT) se realizó por el método colesterol-esterasa, colesterol oxidasa (CHOD-PAP, Bioscience), considerándose riesgo un valor ≤ 200 mg/dL. El HDL-c, a través de la precipitación diferencial de las lipoproteínas de polianiones; considerándose riesgo: Mujeres <65 mg/dL; Hombres <55 mg/dL. Los triglicéridos se determinaron por el método GPO Trinder de la casa comercial Bioscience. Valores de referencia: 36-165mg/dL. El LDL-c y el VLDL-c se obtuvieron mediante la aplicación de la fórmula de Friedewald, con valores de referencia <130 mg/dL y <30 mg/dL respectivamente, y para los triglicéridos a través del método G.P.O TRINDER, se consideró riesgo: > 150mg/dL.

El índice de aterogenicidad se determinó mediante las siguientes fórmulas: Colesterol total/HDL-c; LDL-c/HDL-c. Valores de referencia: Mujeres <3,9 mg/dL; Hombre <4,5 mg/dL y < 3,5 mg/dL, respectivamente.

La determinación cinética cuantitativa de Aspartato aminotransferasa (ASAT) y de Alanina aminotransferasa (ALAT) se determinó en suero de acuerdo al protocolo establecido por el fabricante (CHEMROY), considerándose como valores referenciales para ASAT: 8-33 U/L (37ºC) y para ALAT: 3-35 U/L (37ºC). La determinación sérica de γ-Glutamiltransferasa (γ-GT) se realizó por el método de Szasz modificado mediante el protocolo establecido por el fabricante (Wiener lab), considerando los siguientes valores de referencia: Hombres: 11-50 U/L Mujeres: 7-32 U/L (37ºC).

La determinación enzimática cuantitativa de glucosa se realizó por el método de GOD-PAP, usando estuche comercial Bioscience. Los valores de referencia del analito: 70 - 110 mg/dL.

Realización del Ecosonograma abdominal

Para la realización ecosonograma abdominal, se utilizó un equipo de ecografía marca Mindray, modelo DC-6, el cual fue operado por un médico internista con experiencia en estudios de imágenes. Previo al estudio, el paciente debió seguir 2 condiciones: 1) No ingerir alimento alguno, como mínimo 8 horas antes de la hora prevista para la realización del estudio. 2) Si durante este periodo fue necesario la administración oral de algún medicamento, debió ser tomado con poca cantidad de agua (nunca con leche o derivados).

La muestra de pacientes con LES y controles para realizar ecosonografía abdominal, fue seleccionada de acuerdo a criterios asociados al posible desarrollo de hígado graso no alcohólico (3), tales como: parámetros antropométricos (IMC >25 Kg/m²; ICC: >0,85 para mujeres y >0,94 para hombres) y bioquímicos (Colesterol total >200 mg/dL; Triglicéridos >165 mg/dL; LDL-c >130 mg/dL; HDL-c <65 mg/dL para mujeres <55 mg/dL para hombres; VLDL >30 mg/Dl; ASAT/TGO >33U/L; ALAT/TGP >35U/L; GGT >32U/L para mujeres y >50U/L para hombres).

Análisis de datos

Se realizó un análisis estadístico de tipo descriptivo por medio del paquete estadístico PAST versión 2,17c. Los datos se presentaron como la media y la desviación estándar. Las características demográficas y clínicas se muestran como frecuencia y porcentajes para las variables categóricas. Para establecer las comparaciones entre los parámetros clínicos, antropométricos, bioquímicos y estudio de imagen en pacientes con LES y en el grupo control se realizó la prueba Wilcoxon Rank. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos con un valor de p< 0,05.

Resultados

Datos demográficos y clínicos de los pacientes con LES y grupo control.

Como se muestra en la Tabla 1, se evaluaron 24 pacientes con LES y 24 individuos aparentemente sanos (grupo control, CTR), con un promedio de edad de 37,4±13,4 años y 42,41±13,14 años, respectivamente. El 91,7% de los pacientes con LES correspondieron al género femenino y 8,3% al género masculino. Para los CTR 87,5% fueron de género femenino y 12,5% del género masculino. La duración de la enfermedad en la muestra en estudio osciló entre 11 meses y 36 años.

Los valores promedios de tensión arterial sistólica en ambos grupos de estudios se encontraron dentro de los valores de referencia. Sin embargo al comparar los valores promedios para la variable PAD se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa, evidenciándose más elevada en el grupo CTR. Asimismo se encontró que 54,17% del grupo con LES y 25% del grupo CTR presentaron hipertensión arterial. 62,5% (15/24), de los individuos con LES y 83,33% (20/24) de los controles mostraron un estilo de vida sedentario, mientras que 37,5% (9/24) y 16,6% (4/24) respectivamente, manifestaron realizar actividad física diaria. Adicionalmente también se evidenció que 25% (6/24) de los pacientes con LES y 58,33% (14/24) de los controles consumían alimentos con altos niveles de grasa.

En relación a los antecedentes personales y familiares, 54,2% (13/24) de los individuos con LES y 16,7% (4/24) de los controles han padecido enfermedad cardiovascular (EC) tales como: angina de pecho (CTR: 4,17%), arritmia (grupo con LES: 4,17% y grupo CTR 4,17%), cardiopatía (CTR: 4,17%), accidente cerebro vascular (ACV) (LES: 4,17%), vasculitis cerebral (LES: 8,33%), trombosis (LES: 16,67%) y derrame pericárdico

TABLA 1. Datos demográficos y clínicos de los pacientes con LES e individuos aparentemente sanos (Grupo Control).

	LES	CTR	P
Nro. de Pacientes (n)	24	24	-
Género (Fem)	22/24	21/24	-
Género (Masc)	2/24	3/24	-
Edad (años)	37,4 ± 13,4	42,41 ± 13,14	0,31
Talla (mts)	1,60 ± 0,11	1,59 ± 0,06	0,93
Peso (kg)	66,6 ± 13,05	77,71 ± 17,31	0,04*
Circunferencia de cintura (cm)	84,12 ± 13,73	91,67 ± 12,84	0,02*
Circunferencia de cadera (cm)	102,02 ± 9,53	103,6 ± 14,08	0,66
TA Sistólica (mmHg)	122,9 ± 18,76	109,6 ± 20,53	0,09
TA Diastólica (mmHg)	77,5 ± 7,98	92,9 ± 16,81	0,0001*
Duración de la enfermedad (años)	11,07 ± 9,43	0 ± 0	-
Estilo de vida:			-
Sedentarios	15/24 (62,5%)	20/24(83,33%)	
Actividad física diaria	9/24 (37,5%)	4/24 (16,67%)	-
Hábitos alimenticios (consumo de comidas altas en grasas)	6/24 (25%)	14/24(58,33%)	-
Hábitos tabáquicos	1/24 (4,16%)	5/24 (20,83%)	-
Enfermedad Cardiovascular (EC)	13/24 (54,2%)	4/24 (16,67%)	-
Antecedentes familiares de EC	12/24 (50%)	8/24(33,33%)	-
Enfermedad renal	2/24 (8,33%)	0/24 (0%)	-
Diabetes mellitus	0/24 (0%)	2/24 (8,33%)	-
Tratamiento			
Prednisona	18/24 (75%)	0/24(0%)	-
Mayor a 1 año	16/24 (66,67%)	0/24(0%)	
Menor a 1 año	2/24 (8,33%)	0/24(0%)	
Antimalárico	9/24 (37,5%)	0/24(0%)	-
Antihipertensivo	12/24 (50%)	6/24(25%)	-
Hipolipemiante	8/24 (33,3%)	4/24(16,7%)	

Los valores están presentados como media ± DS, frecuencia absoluta y relativa. Número (Nro.); Femenino/Masculino (Fem/Masc); grupo control (CTR), significancia estadística P≤0,05*.

(LES: 12,5%); asimismo 50% (12/24) y 33,3% (8/24) respectivamente, refirieron antecedentes familiares de EC (hipertensión, infarto agudo al miocardio, isquemia, ACV).

Por otra parte, al evaluar las historias clínicas de los 24 pacientes con LES se encontró que los mismos presentaban otras afecciones como síndrome antifosfolípidos 8,33% (2/24) y enfermedad renal 12,5%. Respecto al tratamiento de los individuos del grupo con LES, se evidenció que 75% recibió corticosteroides como prednisona (5-50 mg/dL), de los cuales 66,67% fueron tratados con este medicamento por más de 1 año y solo 8,33% por menos de 1 año. Por su parte, 37,5% fue tratado con antimaláricos, 50% con antihipertensivos, 33,3% (8/24) con hipolipemiantes y 4,16% (1/24) con anticoagulantes orales mientras que el 25% (6/24) de los pacientes con LES y 16,7% (4/24) del grupo control recibieron tratamiento antihipertensivo e hipolipemiante, respectivamente.

Parámetros antropométricos y bioquímicos de funcionamiento hepático en los pacientes con LES y grupo control.

En la Tabla 2, se puede observar que 54,1% (13/24) de los pacientes con LES fueron hipertensos diagnosticados y con tratamiento antihipertensivo. Al analizar los resultados del índice cintura/cadera (ICC), se obtuvo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en estudio. Además, 25% del grupo con LES y 37,5% del grupo control presentaron síndrome androide, ya que tenían un ICC >0,85 y >0,94 con respecto a mujeres y hombres.

Asimismo, 4,17% de los pacientes con LES mostraron síndrome ginecoide, puesto que su ICC fue <0,71 y <0,78 respectivamente; mientras que, los pacientes CTR no mostraron este síndrome.

Una vez evaluados los valores obtenidos del IMC (Kg/m^2) entre ambos grupos de estudio se obtuvo diferencia estadísticamente significativa. 8,33% de individuos del grupo con LES y 37,5% del grupo CTR presentaron sobrepeso, mientras que en ambos grupos se presentó obesidad tipo I y II en 25% y 4,17%, respectivamente. Solo el 16,6% individuos del grupo CTR presentaron obesidad tipo III. En contraste, 62,5% del grupo con LES y 16,67 del grupo control presentaron un peso adecuado.

Valores promedio para colesterol total, triglicéridos, VLDL-c, LDL-c se encontraron dentro de los valores de referencia en las muestras analizadas. Sin embargo, las lipoproteínas HDL-c se encontraron por debajo del valor referencial en ambos grupos de estudio. Al comparar estos parámetros bioquímicos en individuos con LES y aparentemente sanos, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los valores de triglicéridos, VLDL-c, y HDL-c.

En relación a estas variables lipídicas es importante resaltar que 25% de los pacientes con LES y 29,17% de los pacientes CTR presentaron hipercolesterolemia, 8,33% en el grupo LES tuvieron hipertrigliceridemia mientras que el grupo control no presentó está alteración lipídica.

Una dislipoproteinemia se encontró en 45,8% de los sujetos con LES y 33,3% de los pacientes aparentemente sanos, debido a que presentaron concentraciones séricas LDL-c >130 mg/dL o VLDL-c >30 mg/dL. Al determinar los índices de aterogenicidad en el grupo con LES se encontró que 25% presentaban mayor riesgo de coronariopatías según el índice colesterol total/ HDL-c y 33,3% el mismo riesgo debido a que presentaron niveles de LDL-c/ HDL >3,5. Por otra parte, el grupo CTR presentó 4,16% de riesgo coronario según ambos índices de aterogenicidad. Además, se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar el índice LDL-c/ HDL en ambos grupos.

Por otro lado, 8,33% (2/24) correspondiente al grupo con LES presentó hipoglicemia, ya que el valor de glicemia en ayunas fue <70 mg/dL. Con respecto al grupo control 8,33% (2/24) presentó alteración (valores superiores al referencial) de la concentración de glicemia en ayunas y 8,33% (2/24) presentó valores inferiores al referencial.

En relación a los valores de transaminasas obtenidos, ambos grupos presentaron niveles de AST elevados. Mientras que12,5% (3/24) de los individuos con LES y 16,67% (4/24) del grupo CTR presentaron niveles de ALT superior al valor de referencia. En relación a la GGT, 45,83% (11/24) y 12,5% (3/24), respectivamente, mostraron concentraciones elevadas de dicha enzima. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los valores de AST y ALT entre ambos grupos, sin embargo, se evidenció diferencia estadísticamente significativa al comparar la GGT entre los grupos con LES y CTR.

Impresión diagnóstica de HGNA en pacientes con alteraciones en los parámetros bioquímicos de funcionamiento hepático en ambos grupos de estudio a través de ecografía abdominal.

El procedimiento fue realizado a un total de 4 pacientes del grupo LES y grupo CTR, que cumplían con los

TABLA 2. Parámetros antropométricos y bioquímicos de funcionamiento hepático en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) e individuos aparentemente sanos (Control).

	LES (n=24)	CTR (n=24)	P
Hipertensión	13/24 (54,17 %)	6/24 (25%)	-
Índice de cintura/cadera (ICC)	0,82 ± 0,09	0,86 ± 0,06	0,01*
Normal (0,71- 0,85)	17/24 (70,8 %)	15/24 (62,5 %)	-
Síndrome androide (> 0,85)	6/24 (25%)	9/24 (37,5%)	-
Síndrome ginecoide (< 0,71)	1/24 (4,17%)	0/24 (0%)	-
Índice de masa corporal (IMC)	25,93 ± 5,16	30,75 ± 6,97	0,02*
Peso insuficiente (<18,5 Kg/m2)	0/24 (0%)	0/24 (0%)	-
Peso normal (18,5- 24,9 Kg/m2)	15/24(62,5%)	4/24 (16,67%)	-
Sobrepeso (25-29,9 Kg/m2)	2/24 (8,33%)	9/24 (37,5%)	-
Obesidad tipo I (30-34,9 Kg/m2)	6/24 (25%)	6/24 (25%)	-
Obesidad tipo II (35-39,9 Kg/m2)	1/24 (4,17%)	1/24 (4,17%)	-
Obesidad tipo III (≥40 Kg/m2)	0/24 (0%)	4/24 (16,67%)	-
Colesterol total	180,9 ± 46	181,5 ± 42,8	0,87
Hipercolesterolemia(≥200 mg/dL)	6/24 (25%)	7/24 (29,17%)	-
Triglicéridos (mg/dL)	117,89 ± 65,08	78,46 ± 31,40	0,0021*
Hipertrigliceridemia (≥165 mg/dL)	2/24 (8,33%)	0/24 (0%)	-
HDL-c (M: <65 mg/dL; H: <55 mg/dL	47,75 ± 7,75	52,75 ± 4,63	0,02*
	23/24 (95,83%)	22/24 (91,67%)	-
LDL-c (>130 mg/dL)	109,61 ± 46,79	112,98 ± 41,43	0,68
	7/24 (29,17 %)	7/24 (29,17%)	-
VLDL-c (>30 mg/dL)	23,58 ± 13,02	15,69 ± 6,28	0,0021*
	4/24 (16,67%)	1/24 (4,17%)	-
Índices de aterogenicidad:			
Colesterol total/ HDL (>5)	4,0 ± 1,62	3,48 ± 0,95	0,23
	6/24 (25%)	1/24 (4,17%)	-
Colesterol LDL/HDL(>3,5)	2,92 ± 1,23	2,18 ± 0,89	0,03*
	8/24 (33,33%)	1/24 (4,17%)	-
Glicemia (mg/dL)	81,80 ± 9,14	81,75 ± 15,42	0,41
	0/24 (0%)	2/24 (8,33%)	-
Perfil hepático			
AST/TGO	24,79 ± 11,29	27,38 ± 24,28	0, 94
ALT/TGP	20,92 ± 11,15	27,04 ± 20,55	0,25
Relación AST/ALT (Índice de Ritis)	1,36 ± 0,66	1,07 ± 0,32	0,15
GGT	62,22 ± 34,76	33,13 ± 46,27	0,0001*

Los valores están presentados como media ± DS, frecuencia absoluta y relativa. HDL-colesterol (HDL-c); LDL-colesterol (LDL-c); VLDL-colesterol (VLDL-c) Transaminasa oxalacética (AST/TGO), transaminasa pirúvica (ALT/TGP), γ-glutamiltransferasa (GGT), significancia estadística P≤0,05, LES vs CTR. M: Mujer; H: Hombre.

criterios asociados al posible desarrollo de hígado graso no alcohólico. Se encontró en un paciente con LES y en un individuo del grupo CTR signos sugestivos para el momento del estudio de esteatosis hepática grado I y grado II, respectivamente (Tabla 3). Se clasificó como grado I, por el aumento de la ecogenicidad hepática con respecto al riñón, escasa visualización del diafragma y presencia de pared de vasos portales normales como se muestra en la Figura 1A. Con respecto al grado II, se encontró aumento de ecogenicidad hepática con respecto al riñón y no se observaron vasos portales ni diafragma (Figura 1B). El resto de los pacientes de ambos grupos mostraron un ecosonograma abdominal normal similar al observado en la Figura 1C.

TABLA 3. Impresión diagnóstica de hígado graso no alcohólico en pacientes con LES y pacientes CTR

	Con HGNA	Sin HGNA
LES	1/4 (25%)	3/4(75%)
CTR	1/4 (25%)	3/4(75%)

Los valores están presentados como frecuencia absoluta y relativa. Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico (HGNA).

En la Tabla 4 se muestra la impresión diagnóstica de HGNA en pacientes de los grupos LES y CTR con alteración de parámetros antropométricos y bioquímicos, de los 4 pacientes del grupo con LES que se seleccionaron para realizar el estudio de imagen, se encontró que 50% presentaron obesidad tipo I, 25% (1/4) obesidad tipo II y 50% (2/4) mostró síndrome androide. En comparación al grupo CTR, se encontró que 25% (1/4) presentaron sobrepeso, 25% (1/4) obesidad tipo I, 25% (1/4) obesidad tipo III y 25% (1/4) síndrome androide. Se puede observar que sólo a uno de los todos pacientes con LES que mostraron obesidad tipo I, le fue realizada una impresión diagnostica de HGNA. De igual forma, sólo a un paciente del grupo control, el cual presentó obesidad tipo III, se le realizó impresión diagnóstica de HGNA.

En relación a los parámetros bioquímicos, se evidenció que tanto los pacientes con LES como del grupo CTR presentaron alteración del perfil lipídico, observándose 50% (2/4) y 25% (1/4) hipercolesterolemia respectivamente. Además, 25% (1/4) de los pacientes con LES presentaron hipertrigliceridemia. De igual manera, se evidenció dislipoproteinemia a expensas de la VLDL-c en 25% para ambos grupos sometidos a estudio. Los valores de LDL-c se encontraron elevados en 75% (3/4) de los pacientes con LES, mientras que los niveles de HDL-c se encontraron disminuidos en el 100% (4/4) de estos pacientes, existiendo ambas alteraciones en el paciente al cual le fue realizada la impresión diagnostica de HGNA. En relación al grupo CTR, las lipoproteínas LDL-c y HDL-c se encontraron elevadas en 50% (2/4) y 100% de los casos (4/4) respectivamente, encontrándose solo alteración de las HDL-c en el paciente con HGNA.

Por otra parte, 50% de los pacientes con LES presentaron elevación de transaminasas a diferencia del grupo CTR que no mostró elevación de los valores de ASAT y presentó elevaciones de la ALAT sólo en el 25% de los casos. Con respecto a la GGT, se encontró un aumento

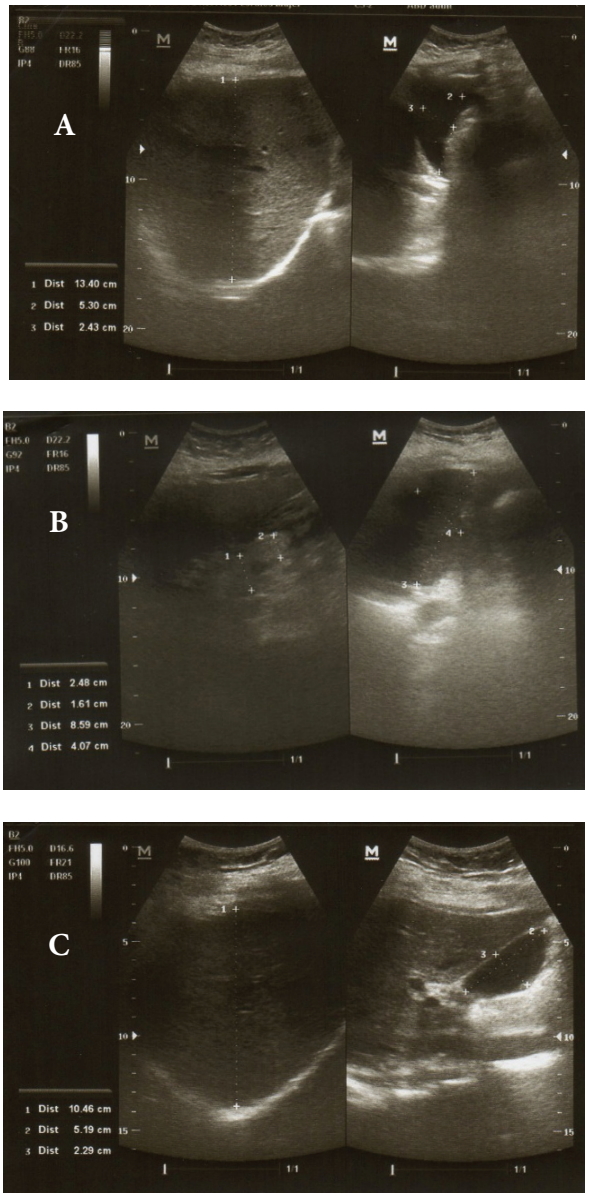


Figura 1. Ecosonografía abdominal en pacientes con LES. A) Esteatosis hepática grado I en paciente con LES. B) Esteatosis hepática grado II en paciente CTR. C) Estudio abdominal normal.

en la concentración sérica en la mitad de los pacientes LES y en un individuo del grupo CTR. Sin embargo, se realizó impresión diagnóstica de HGNA en el 25% de ambos grupos sometidos a estudio con esta alteración.

En la Tabla 4 se muestra la impresión diagnóstica de HGNA en pacientes de los grupos LES y CTR con alteración de parámetros antropométricos y bioquímicos, de los 4 pacientes del grupo con LES que se seleccionaron para realizar el estudio de imagen, se encontró que 50% presentaron obesidad tipo I, 25%

TABLA 4. Alteración de parámetros antropométricos y bioquímicos de función hepática en pacientes con HGNA y sin HGNA de los grupos LES y CTR

Parámetros	FA/FR	LES Con HGNA	LES Sin HGNA	FA/FR	CTR Con HGNA	CTR Sin HGNA
Antropométricos						
IMC						
Sobrepeso (25-29,9 Kg/m^2)	(0/4) 0%	-	-	(1/4) 25%	0/1	1/1
Obesidad tipo I (30-34,9 Kg/m^2)	(2/4) 50%	1/2	1/2	(1/4) 25%	0/1	1/1
Obesidad tipo II (35-39,9 Kg/m^2)	(1/4) 25%	0/1	1/1	(0/4) 0%	-	-
Obesidad tipo III (>40 Kg/m^2)	(0/4) 0%	-	-	(1/4) 25%	1/1	0/1
ICC (M: >0,85; H:>0,94)	(2/4) 50%	0/2	2/2	(1/4) 25%	0/1	1/1
Bioquímicos						
Hipercolesterolemia (>200mg/dL)	(2/4) 50%	0/2	2/2	(1/4) 25%	0/1	1/1
Hipertrigliceridemia (>165mg/dL)	(1/4) 25%	0/1	1/1	(0/4) 0%	-	-
Dislipoproteinemia:						
LDL-c (>130mg/dL)	(3/4) 75%	1/3	2/3	(2/4) 50%	0/2	2/2
HDL-c (M:<65mg/dL; H:<55mg/dL)	(4/4) 100%	1/4	3/4	(4/4) 100%	¼	3/4
VLDL-c (>30mg/dL)	(1/4) 25%	0/1	1/1	(1/4) 25%	0/1	1/1
ASAT/TGO (>33U/L)	(2/4) 50%	0/2	2/2	(2/4) 50%	0/2	2/2
ALAT/TGP (>35U/L)	(2/4) 50%	0/2	2/2	(1/4) 25%	0/1	1/1
GGT (M: >32U/L; H:>50U/L)	(2/4) 50%	1/2	1/2	(1/4) 25%	1/1	0/1

Los valores están presentados como frecuencia absoluta (FA) y relativa (FR). IMC: Índice de masa corporal; ICC: Indice cintura-cadera; HDL-colesterol (HDL-c); LDL-colesterol (LDL-c); VLDL-colesterol (VLDL-c); Transaminasa oxalacética (AST/TGO); transaminasa pirúvica (ALT/TGP); γ-glutamiltransferasa (GGT); M: Mujer; H: Hombre.

(1/4) obesidad tipo II y 50% (2/4) mostró síndrome androide. En comparación al grupo CTR, se encontró que 25% (1/4) presentaron sobrepeso, 25% (1/4) obesidad tipo I, 25% (1/4) obesidad tipo III y 25% (1/4) síndrome androide. Se puede observar que sólo a uno de los todos pacientes con LES que mostraron obesidad tipo I, le fue realizada una impresión diagnostica de HGNA. De igual forma, sólo a un paciente del grupo control, el cual presentó obesidad tipo III, se le realizó impresión diagnóstica de HGNA.

En relación a los parámetros bioquímicos, se evidenció que tanto los pacientes con LES como del grupo CTR presentaron alteración del perfil lipídico, observándose 50% (2/4) y 25% (1/4) hipercolesterolemia respectivamente. Además, 25% (1/4) de los pacientes con LES presentaron hipertrigliceridemia. De igual manera, se evidenció dislipoproteinemia a expensas de la VLDL-c en 25% para ambos grupos sometidos a estudio. Los valores de LDL-c se encontraron elevados en 75% (3/4) de los pacientes con LES, mientras que los niveles de HDL-c se encontraron disminuidos en el 100% (4/4) de estos pacientes, existiendo ambas alteraciones en el paciente al cual le fue realizada la impresión diagnostica de HGNA. En relación al grupo CTR, las lipoproteínas LDL-c y HDL-c se encontraron elevadas en 50% (2/4) y 100% de los casos (4/4) respectivamente, encontrándose solo alteración de las HDL-c en el paciente con HGNA.

Por otra parte, 50% de los pacientes con LES presentaron

elevación de transaminasas a diferencia del grupo CTR que no mostró elevación de los valores de ASAT y presentó elevaciones de la ALAT sólo en el 25% de los casos. Con respecto a la GGT, se encontró un aumento en la concentración sérica en la mitad de los pacientes LES y en un individuo del grupo CTR. Sin embargo, se realizó impresión diagnóstica de HGNA en el 25% de ambos grupos sometidos a estudio con esta alteración.

Discusión

Los pacientes con LES se caracterizan por presentar hipertensión arterial, obesidad y dislipidemia (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y/o dislipoproteinemia) (18), así como un elevado riesgo a desarrollar HGNA.

Los resultados de esta investigación muestran la presencia de hipertensión arterial, sobrepeso, obesidad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y dislipoproteinemia y elevación de la gammaglutamiltransferasa (GGT) en una gran cantidad de los pacientes con LES, indicando que los mismos están expuestos a desarrollar HGNA.

La obesidad y dislipidemia fueron los principales hallazgos característicos de la muestra en estudio, encontrándose valores incrementados de indicadores antropométricos como índice de masa corporal (IMC) e índice cintura-cadera (ICC) así como la elevación de colesterol total, lipoproteínas LDL-c, VLDL-c y disminución de HDL-c. Estos parámetros antropométricos y lipídicos alterados en pacientes con LES se encuentran íntimamente asociados con el tiempo de padecimiento de la enfermedad y el tiempo de administración del tratamiento con corticosteroides (18,19).

La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio padecen LES desde hace más de 10 años y recibían tratamiento con corticoesteroide "prednisona" desde hace más de un año, condición que favorece la aparición de dislipidemia y por ende, el desarrollo de HGNA.

En el estudio de Petri y cols. 1994, se demostró asociación entre el aumento de los niveles de colesterol total, lipoproteínas VLDL-c y LDL-c, y el tratamiento con corticosteroides en dosis mayores de 10mg, esto, debido a que el metabolismo de estos fármacos se realiza a nivel hepático (20).

Así mismo, Galdames y cols. 2011, evidenciaron que los pacientes con más de 10 años de evolución de la enfermedad presentan dislipidemia en mayor frecuencia que la población general (19), dato que concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio.

En este sentido, las alteraciones lipídicas encontradas en nuestro estudio se presentaron independientemente del tratamiento hipolipemiante y con corticoesteroides, esto probablemente debido a que de acuerdo con algunos autores, en el LES la presencia de citocinas proinflamatorias y autoanticuerpos, produce una disminución de la enzima lipoproteinlipasa; lo que trae como consecuencia, aumento de los triglicéridos, VLDL-c, y disminución de niveles de HDL-c (21).

En relación a las enzimas hepáticas ASAT y ALAT resultaron elevadas en pocos pacientes, mientras que la GGT, se encontró elevada por encima del rango de referencia en el 50% de los pacientes con LES. Al respecto, se ha determinado que 80% de los pacientes con HGNA, presentan valores normales de transaminasas, por lo que su normalidad no excluye la presencia de esta enfermedad (22). En este sentido, a pesar de su sensibilidad, la hipertransaminasemia no tiene especificidad diagnóstica de daño hepático, ya que la ASAT se localiza en diversos órganos (corazón, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmón, eritrocitos y leucocitos) por lo que su elevación podría ser, más bien, el resultado de la presencia de enfermedad extrahepática (Infarto al miocardio, enfermedades musculares o rabdomiolísis) (13).

En este sentido, la elevación de estas enzimas podría correlacionarse con el estado hepático pro-oxidante asociado a condiciones pro-inflamatorias como las presentes en LES. También está relacionada a niveles elevados de estrés oxidativo sistémico inducido por fármacos que son metabolizados a nivel hepático como los corticosteroides, exponiendo al órgano a desarrollar hepatotoxicidad por fármacos, y a su vez, inducir el desarrollo de HGNA. Es importante mencionar, que la elevación de GGT puede ser indicio de la presencia de esteatosis hepática por hepatotoxicidad a fármacos, pero también puede elevarse en casos de abuso excesivo de alcohol y en presencia de cualquiera de los componentes de síndrome metabólico como: obesidad abdominal, hipertensión, diabetes tipo 2 y resistencia a la insulina (23).

Se pudo observar, que los pacientes que presentaron esteatosis hepática en grado I o II, ciertamente mostraron obesidad, dislipoproteinemia y GGT elevada. Evidenciando que la combinación de parámetros clínicos, antropométricos, bioquímicos de función

hepática alterados y EA, podrían ser en conjunto, buenos predictores de hígado graso no alcohólico en etapa temprana, siempre y cuando se realicen estudios prospectivos en base a un número mayor de muestra.

La impresión diagnostica de HGNA se realizó a través del EA cuyos hallazgos se correlacionaron con el estudio de Wilson y cols., 1982. Observándose, aumento de la ecogenicidad hepática con respecto al riñón, escasa o nula visualización de la pared de vasos portales y diafragma según sea el grado de esteatosis I o II. Al respecto, es importante acotar que el hecho de que los pacientes presentaran factores de riesgo asociados al desarrollo de HGNA pero no manifestaran esteatosis hepática al momento de realizar el estudio de imagen, pudo ser motivado a la disminución de la sensibilidad diagnóstica de HGNA, en presencia de menos de 33% de infiltración grasa. Por lo tanto, el hallazgo de un hígado normal mediante este estudio no excluye, infiltración grasa leve del hígado. A pesar de que no podríamos afirmar esta sospecha, resulta de utilidad para iniciar seguimiento médico en estos pacientes y evitar a su vez la progresión de esteatosis simple, la cual es considerada un proceso benigno y reversible, pero que sin tratamiento a tiempo puede derivar en una esteatohepatitis y finalmente en cirrosis hepática (25).

Es importante destacar que los resultados obtenidos en esta investigación representan el primer hallazgo realizado en pacientes con LES. Estudios similares se han basado en el diagnóstico de HGNA en poblaciones sanas, obesos, diabéticos, con enfermedad celíaca y diferentes condiciones de vida, los cuales igualmente han presentado alteraciones en las medidas antropométricas, IMC, ICC, en los niveles de colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas LDL-c, HDL-c, VLDL-c, ASAT, ALAT y GGT (26, 27).

Aun cuando el tamaño de la muestra no nos permite llegar a conclusiones definitivas respecto a la correlación de los parámetros clínicos, antropométricos y de función hepática con el ecosonograma abdominal, se puede hacer uso de ellos en conjunto como herramienta de diagnóstico temprano de HGNA, prescindiendo de la biopsia hepática, evitando los riesgos que implica este procedimiento invasivo en la condición inflamatoria de los pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Referencias

1. Navarro M, Delgado M, Charaima M, Ruíz M, Bofelli C. Leptina y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Comunidad y Salud 2015;13(2):1-9.
2. Vázquez-Frias R. Hepatopatía crónica en enfermedades reumatológicas. Revista Gastrohnup 2009;11(2):98-105.
3. Organización Mundial de Gastroenterología. Guía Enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. [[homepage de página principal en Internet]. Disponible en: http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/nafld-nash-spanish-2013.pdf [citado 12 ago 2017].
4. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Digestive Diseases 2010;28(1):155-161.
5. Martín V, González R., Mendoza J, García L y Moreno R. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. Revista Española de Enfermedades Digestivas 2013;105(7):409-420.
6. Machado M y Cortez H. Non-invasive diagnosis of non-alco holic fatty liver disease a critical appraisal. Journal of Hepatology 2013;58(5):1007-1019.
7. Solís J y Solís P. Factores genéticos en la enfermedad grasa del hígado no alcohólico. Revista Española de Enfermedades Digestivas 2008;100(4):195-201.
8. Merriman R, Ferrell L, Patti M, Weston S, Pabst M, Aouizerat B, et al. Correlation of paired liver biopsies in morbidly obese patients with suspected nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2006;44(4):874-880.
9. Bessone F, Poles N y Roma M. Challenge of liver disease in systemic lupus erythematosus: Clues for diagnosis and hints for pathogenesis. The World Journal of Hepatology 2014;6(6):394–409.
10. Bravo A, Sheth S y Chopra S. Liver Biopsy. New England Journal of Medicine 2001;344:495-500.
11. Saverymuttu S, Joseph A y Maxwell J. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. British Medical Journal 1986; 292(6512):13-15.
12. Rivero G, Uzcátegui L, Gómez R, Uzcátegui E, Baptista T, Martínez D, et al. Frecuencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con síndrome Metabólico: estudio poblacional en el municipio libertador del estado Mérida. Revista de Facultad de Medicina ULA 2012:21(1):18-25.
13. González D y Santos P. Hipertransaminasemia en Pediatría. Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León 2013;53(225):137-145.
14. Zheng M, Wen S, Rui S, Yan G, Jun W, Rong F, et al. Role of body mass index, waist-to-height and waist-to-hip ratio in prediction of nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology Research and Practice 2013;19(20):3134–3142.
15. Organización Mundial de la Salud. (2015). What is overweight and obesity? [Internet]. Disponible: http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/print.html. [Consultado 22 febrero, 2017].
16. Cabrera E, Torres Y, Madrazo S, Sardiñas Y, Calzado C, Justiniani R, et al. Índice cintura-cadera contra perímetro cintura para el diagnóstico del síndrome metabólico en niños y adolescentes con familiares de primer grado diabéticos tipo 1. Revista Cubana de Endocrinología 2011;22(3):182-195.

17. Veiga E, Moura E, Cloutier L, Ferreira J. La medición de la presión arterial: circunferencia del brazo y disponibilidad de manguitos. Revista Latinoamericana de Enfermagen 2009;17(4):1518-8345.
18. Navarro M, Martínez G, Silva S, Pérez L, Ruíz M, López M. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Odous Científica 2011;12(1):14-20.
19. Galdames A, Sabat S, Sanhueza C, Vinet M, Castro l. Prevalencias de dislipidemias en pacientes con lupus eritematoso sistémico en el hospital clínico regional de concepción. Revista Anacem 2001;5(2): 91-94.
20. Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman, D. Effect of prednisone and hydroxycloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus. American Journal of Medicine 1994;96:254-259.
21. Sappati R, Putka B, Mullen K. Dyslipidemia and lipoprotein profiles in patients with inflammatory bowel disease. Journal of Clinical Lipidology 2010;4(6):478-482.
22. Fierbinteanu C, Dina P, Tribus L, Negreanu L, Carstoiu C. Non invasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. World Journal Gastroenterology 2010;16(38):4784-4791.
23. Lozovoy M, Simão A, Panis C, Rotter M, Reiche E, Morimoto H, et al. Oxidative stress is associated with liver damage, inflammatory status, and corticosteroid therapy in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus Journal 2011;20(12):1250–1259.
24. Wilson S, Rosen I, Chin-Sang H, Arenson A. Fatty infiltration of the liver an imaging challenge. Journal Canadian Association Radiology 1982;33(4):227-232.
25. Csendes P, Paolinelli P, Busel D, Venturelli V, Rodríguez J. Hígado graso: ultrasonido y correlación anatomopatológica. Revista Chilena de Radiología 2004;10(2):50-52.
26. Laclé A, Esquivel M, Madrigal M, Alpízar C. Prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en personas diabéticas tipo 2. Acta Médica Costarricense 2014;56(1):17-22.
27. Reilly N, Lebwohl B, Hultcrantz R, Green P, Ludvigsson J. Increased Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Diagnosis of Celiac Disease. Journal Hepatology 2015;62(6):1405-1411.