






ARTÍCULO ORIGINAL

Asociación entre enfermedad de hígado graso no alcohólico y aterosclerosis subclínica

Links between non-alcoholic fatty liver disease and subclinical atherosclerosis

Alfredo Herrera-González^{1*}, Donel González-Díaz², Yaranis Hernández-Oria³,
Katsuyori Pérez-Mola⁴, Jesús Daniel de la Rosa-Santana⁵

¹ Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor e Investigador Auxiliar. Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana. Cuba.

² Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Neumotisiología. Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana. Cuba.

³ Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Anatomía Humana. Instructor. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana. Cuba.

⁴ Estudiante de Quinto Año de la carrera de Medicina. Alumno Ayudante en la especialidad de Oftalmología. Universidad de Ciencias Médicas Guantánamo. Guantánamo. Cuba.

⁵ Estudiante de Quinto Año de la carrera de Medicina. Alumno Ayudante en la especialidad de Cardiología. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Granma. Cuba.

*Autor para la correspondencia: aherreraglez1@gmail.com

Recibido: 10 de septiembre de 2020 Aprobado: 29 de septiembre de 2020

RESUMEN

Introducción: la enfermedad de hígado graso no alcohólico está asociada con la aterosclerosis como consecuencia de los factores de riesgo que la acompañan. Hay tendencias que apoyan que es un factor independiente en su patogenia. La aterosclerosis subclínica es un concepto de medicina preventiva y su búsqueda permite marcar la aparición futura de daños irreversibles. **Objetivo:** determinar la asociación de aterosclerosis subclínica en pacientes dislipidémicos con

enfermedad de hígado graso no alcohólico. **Método:** se realizó un estudio descriptivo, transversal en 114 pacientes dislipidémicos con enfermedad de hígado graso no alcohólico de la consulta de dislipoproteinemias en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” en el período comprendido entre los años 2016 al 2019. **Resultados:** la media de edad fue de $52,9 \pm 12,4$ años con predominio del sexo masculino. En ecocardiografía, 62 pacientes con

enfermedad de hígado graso no alcohólico presentaron aumento del grosor de la íntima media mayor de 1mm y solo 8 pacientes tenían placa de ateroma de la arteria carotídea. La frecuencia del perfil lipídico alterado fue a expensas de hipertrigliceridemia y de la HDL colesterol. **Conclusiones:** no existió asociación entre la enfermedad de hígado graso no alcohólico con aterosclerosis subclínica; mediante el análisis multivariado se encontró asociación franca de la aterosclerosis subclínica con variables como la edad y el antecedente familiar de cardiopatía isquémica. No hay asociación de aterosclerosis subclínica con el grado de progresión de enfermedad de hígado graso no alcohólico dado por el índice de APRI.

Palabras clave: aterosclerosis; aterosclerosis subclínica; hígado graso; esteatosis hepática

ABSTRACT

Introduction: non-alcoholic fatty liver disease is linked to atherosclerosis due to the latest's risk factors. There are also tendencies that affirm that there is a different factor on its pathogeny. The subclinical atherosclerosis is a preventive medicine concept, and looking for it can

help finding clues for future irreversible damage. **Objective:** to determine the association between subclinical atherosclerosis in dyslipidemic patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Method:** a descriptive, cross-sectional study was carried out in a population of 114 dyslipidemic patients with non-alcoholic fatty liver disease in the dyslipoproteinemias consultation at the Surgical Clinical Hospital "Hermanos Amejeiras" from 2016 to 2019. **Results:** mean age was 52.9 ± 12.4 years, with male patients' predominance. 62 patients showed thickening in the intima-media wider than 1mm in echocardiography, and just 8 patients had atheroma plaque in the carotid artery. The frequency of the altered lipidic profile was due to hypertriglyceridaemia and HDL cholesterol. **Conclusions:** no link was found between non-alcoholic fatty liver disease and subclinical atherosclerosis. Through the analysis, atherosclerosis was linked to variables as age and family history of ischemic heart disease. There is no association between subclinical atherosclerosis and the degree of progression in the non-alcoholic fatty liver disease given by the APRI index.

Keywords: atherosclerosis; subclinical atherosclerosis; fatty liver; hepatic steatosis

Cómo citar este artículo:

Herrera-González A, González-Díaz D, Hernández-Oria Y, Pérez-Mola K, de la Rosa-Santana JD. Asociación entre enfermedad de hígado graso no alcohólico y aterosclerosis subclínica. Gac Med Est [en línea]. 2020 [citado día mes año]; 1(3):185-197. Disponible en: <http://www.revgacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/79>



INTRODUCCIÓN

Los cambios histopatológicos que se observan en el síndrome clínico-patológico conocido como hígado graso (del inglés, *fatty liver*), son similares en disímiles condiciones clínicas, lo que hacen necesario que el médico realice el diagnóstico diferencial y el diagnóstico etiológico (alcoholismo, drogas, pacientes no alcohólicos con factores predisponentes como ser obeso, diabéticos tipo 2, hiperinsulinémicos, dislipidemias del tipo de la hipertrigliceridemia aislada o hiperlipemia mixta, malnutrición, o de causa no precisada).⁽¹⁾

Si se excluye la etiología alcohólica y las otras causas de enfermedad hepática crónica (por ejemplo: enfermedades hepáticas autoinmunes, enfermedad de Wilson, hepatitis C) se está en presencia de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) o *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD)⁽¹⁾, término que es común que en la práctica clínica se sustituya por el de esteatosis hepática o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), los que se asumen como formas histológicas de la enfermedad⁽¹⁾, por ello los autores de este artículo se adscriben al término EHGNA.⁽¹⁾

Desde las primeras publicaciones en la década de los 80, existen múltiples hipótesis que tratan de explicar la patogenia de la EHGNA, desde la teoría de los dos golpes: la "*primera agresión*" es la acumulación grasa en el hepatocito y la "*segunda agresión*" se relacionaría con el estrés oxidativo, la peroxidación de los lípidos, la producción de citoquinas proinflamatorias, la activación de la células estrelladas del hígado y el estímulo de la fibrogénesis.⁽¹⁾

La acumulación grasa en el hepatocito ocurre por varias condiciones como el aumento del flujo de ácidos grasos al hígado, que favorece su captación tanto de la fuente de estos triglicéridos que es endógena (tejido adiposo) y como exógena (absorción intestinal). No se puede dejar de mencionar la variabilidad genética donde se demuestran diferentes polimorfismos genéticos (polimorfismo genético del citocromo microsomal P450 2E1, 4A47, 4A48, del promotor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), o del promotor de la interleuquina y los polimorfismos de genes que codifican las proteínas implicadas en la generación de metabolitos reactivos de oxígeno, las defensas antioxidantes y las citocinas.⁽²⁾

La hipótesis plantea un sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, lo cual provoca una endotoxemia, llegando las toxinas al hígado por vía portal y estas desencadenan elevadas concentraciones del TNF-alfa. Si a esto se le suma un aumento de la sensibilidad a endotoxinas y citoquinas, es mayor el daño directo en el hepatocito, lo cual eleva la producción de radicales libres, lo que también favorece el estrés oxidativo.⁽²⁾

La EHGNA se asocia estrechamente con el síndrome de resistencia a la insulina, que favorece la acumulación de ácidos grasos libres en el hígado. Estos, dentro del hepatocito, son sustratos e inductores de las lipoxigenasas del citocromo mitocondrial, aumentan los niveles de citocromo P450 2E1, y se eleva la producción de radicales libres. Igualmente, se

predispone de esta manera al estrés oxidativo y se favorece la peroxidación de los lípidos de membrana del hepatocito.⁽³⁾

Se conoce, además, que el TNF-alfa desempeña un rol importante en los mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina para el desarrollo de la EHGNA. La obesidad central se ha asociado con altos niveles de TNF-alfa y como predictor de la EHGNA.⁽⁴⁾

Actualmente, no está del todo claro si la EHGNA está asociada con la aterosclerosis como una consecuencia de los factores de riesgo comunes, "grupo de factores", o si esta enfermedad hepática contribuye a la aterosclerosis de modo independiente.⁽⁵⁾ La grasa visceral inflamada, especialmente en el hígado graso no alcohólico libera citocinas y adipocinas inflamatorias y promueve más la resistencia a la insulina. Esta liberación no solo agrava aún más la enfermedad hepática, sino que también promueve la secreción de agentes procoagulantes y antifibrinolíticos.⁽⁶⁾

Estos factores han mostrado una correlación positiva con eventos cardiovasculares y aparentemente juegan un rol importante en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis. La EHGNA se asocia con alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas que se asemejan a la dislipidemia aterogénica observada en estados de resistencia a la insulina, como la obesidad y la diabetes.⁽⁵⁾

Por lo anterior, en los últimos años se plantea que la EHGNA es un marcador de riesgo cardiovascular que pudiera ser expresado por elementos de aterosclerosis subclínica, como la presencia precoz de placas de ateroma, vasodilatación mediada por flujo y aumento del grosor de la íntima media (GIM) de la arteria carótida.⁽⁵⁾

La EHGNA es una patología asintomática, que frecuentemente no muestra alteraciones analíticas relevantes y que en la mayoría de los estudios de prevalencia se determina su diagnóstico mediante ecografía, precisando una infiltración grasa del 30 %, con una sensibilidad de 60 %, aumentando hasta un 90–100 % en los casos de depósito graso moderado o severo, con una especificidad del 85 %. Esta técnica no es muy sensible pues precisa de la infiltración grasa de al menos la tercera parte del parénquima hepático para dar un resultado positivo.⁽⁷⁾

No se ha encontrado ningún biomarcador con las características necesarias que permita un diagnóstico preciso y que determine el estado de progresión de la EHGNA. Por lo tanto, la biopsia hepática continúa siendo el "patrón oro" del diagnóstico; sin embargo, dado que este procedimiento es invasivo y no está exento de complicaciones, en la actualidad, para el diagnóstico se usan criterios como: factores de riesgo, elevación del índice Aspartatoaminotransferasa (AST)/Alaninoaminotransferasa (ALT) >1 y <2, Gamaglutamiltransferasa (GGT) y fosfatasa alcalina normales o elevadas tres veces por encima de lo normal, además del índice de APRI (*Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index*) su fórmula matemática es $AST/\text{límite superior normal de AST}/\text{plaquetas} \times 100$ para valorar el estado de progresión de la enfermedad y la técnica de imagen seleccionada.⁽⁶⁾

Por lo antes expuesto, el objetivo de la investigación fue determinar la asociación de aterosclerosis subclínica en pacientes dislipidémicos con enfermedad de hígado graso no alcohólico en la consulta de dislipoproteinemias genéticas.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, transversal en pacientes dislipidémicos con enfermedad de hígado graso no alcohólico confirmado por ecografía del hígado, en la consulta de dislipoproteinemias en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, en el período comprendido entre los años 2016 a 2019.

El universo estuvo constituido por todos los pacientes (N=608) que acudieron a consulta de dislipoproteinemias en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, con los referidos diagnósticos. La muestra quedó constituida por 114 pacientes que cumplieron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- Pacientes con edad mayor o igual a 19 años.
- Pacientes que estuvieron de acuerdo en participar en la investigación.
- Pacientes en quienes al menos uno de los siguientes parámetros sea igual o mayor a: colesterol total: 5,2 mmol/L; triglicéridos: 1,7 mmol/l y cLDL: 3,0 mmol/L

Criterios de exclusión:

- Antecedentes de consumo de alcohol.
- Pacientes con antecedentes de enfermedad hepática crónica (como cirrosis, enfermedades hepáticas autoinmunes, enfermedad de Wilson, hemocromatosis).
- Pacientes con antecedente de infección por virus de la hepatitis B y C.
- Pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.
- Pacientes con enfermedad aterosclerótica conocida.
- Embarazo.
- Pacientes con historia de uso de medicamentos hepatotóxicos.

Los datos fueron recogidos por el médico residente quien se encargó, junto al personal de enfermería asistencial, de lograr el consentimiento informado del paciente para ser incluido en el estudio. La recogida de la información se realizó a través de la planilla de recolección de datos primarios que comprendió los valores del perfil lipídico y los antecedentes de salud.

La muestra de hemoquímica para la medición de glucemia, perfil lipídico y hepático se obtuvo mediante venopunción, se midió usando métodos directos enzimáticos estándares con reactivos Roche en el autoanalizador Hitachi y fue reportada en mmol/L. Además, se les realizó ultrasonido abdominal superior y ecodoppler carotídeo.

Los datos se procesaron y analizaron en una Pentium 4, a través de la hoja de cálculo Excel Microsoft Office de Windows 8.1. Se desarrolló una base de datos en el sistema SPSS v. 20 para vaciar cada dato correspondiente al estudio y así realizar los cálculos y análisis posteriores.

En el análisis estadístico se utilizaron medidas de resumen para variables cualitativas (porcentajes) y para las cuantitativas la media y desviación estándar en caso de distribución normal de lo contrario se utilizó la mediana y el rango intercuartílico (RI).

Para evaluar la posible asociación entre la presencia de aterosclerosis subclínica y la enfermedad de hígado graso no alcohólico se utilizó la prueba Chi cuadrado (χ^2). En el caso de tablas que exista 25 % o más de frecuencias esperadas menores que 5 se empleará la prueba exacta de Fisher. Se fijó un nivel de significación de 0,05.

RESULTADOS

En la muestra estudiada la media de edad fue de $52,9 \pm 12,4$ años y la mayoría de los pacientes estudiados fueron del sexo masculino (51,8 %). El hábito de fumar fue el factor de riesgo más frecuente en el 26,3 %. La media de las variables lipídicas el colesterol total fue de 6,3 mmol/L, los triglicéridos en 2,2 mmol/L ambos elevados y en el límite inferior bajo la HDL con una media de 0,98 mmol/L y LDL en 4 mmol/L). La glucemia en ayuna en 14 enfermos por encima de 5,6 mmol/L considerada disglucemia (Tabla 1).

Tabla 1. Caracterización de pacientes dislipoproteínemicos con enfermedad de hígado graso no alcohólico según variables demográfica, factores de riesgo y hemoquímicas

Característica		No.	%
Edad \pm DE (años)		52,9 \pm 12,9	
Sexo	Femenino	59	51,8
	Masculino	55	48,2
Factores de riesgo		No.	%
Hábito de fumar		30	26,3
APF de cardiopatía isquémica		14	12,3
APF de dislipoproteinemia 1er grado		28	24,6
Variables lipídicas		Mediana	RI
Colesterol total mmol/L		6,3	2,1
Triglicéridos mmol/L		2,2	2,1
HDL colesterol mmol/L		0,98	0,4
LDL colesterol mmol/L		4,0	2,2
Glicemia en ayuna		No.	%
3,1 - 5,5 mmol/L		100	87,7
>5,6 - 6,99 mmol/L		14	12,3

APF: antecedentes patológicos familiares.

La mayoría de los pacientes tenían sobrepeso de acuerdo con que la media del índice de masa corporal (IMC) fue de $26,8 \pm 4,2$ kg/m². La obesidad abdominal predominó en los pacientes del sexo femenino (63,6 %) (Tabla 2).

Tabla 2. Pacientes según variables antropométricas y valoración nutricional

Variables antropométricas		No.	%
IMC \pm DE (Kg/m ²)		26,8 \pm 4,2	
Estado nutricional	Bajo peso	1	0,9
	Normopeso	35	30,7
	Sobrepeso	59	51,8
	Obesidad I	14	12,3
	Obesidad II	3	2,6
	Obesidad III	2	1,8

La Tabla 3 muestra que la mayoría de los pacientes con algún tipo de signos ecocardiográficos de aterosclerosis subclínica (aumento del GIM o tener algún tipo de placa de ateroma) en las arterias carótidas detectada son un total de 70 y son de enfermos del grupo con variable EHGNA. Predomina el signo ecocardiográfico de aumento del GIM en 62 pacientes con EHGNA y en solo 8 pacientes con EHGNA tenían placa de ateroma y se muestra además que los pacientes sin EHGNA tenían signos ecocardiográficos de aterosclerosis subclínica del tipo de placa de ateroma y del aumento de GIM en 16 y 19, respectivamente.

Tabla 3. Pacientes según enfermedad de hígado graso no alcohólico y aterosclerosis subclínica

Placa de ateroma	Enfermedad de hígado graso no alcohólico				Total	
	Sí		No		No.	%
	No.	%	No.	%		
No	25	75,8	65	80,2	90	78,9
Sí	8	24,2	16	19,8	24	21,1
Grosor de intima media >1mm						
No	25	27,9	9	32,1	33	28,9
Sí	62	72,1	19	67,9	81	71,1

En la Tabla 4 se presenta que la mayoría de los pacientes tenían un índice de APRI menor de 0,5 (98,2 %) de los cuales el 70,5 % tienen EHGNA. El 98,2 % de los pacientes presentó un índice de APRI menor de 0,5, de los cuales el 24,1 % tiene aterosclerosis subclínica.

Tabla 4. Pacientes según enfermedad de hígado graso no alcohólico, aterosclerosis subclínica e índice APRI

APRI	Enfermedad de hígado graso no alcohólico				Total	
	No		Sí		No.	%
	No.	%	No.	%		
< 0,5	33	100	79	97,5	112	98,2
0,5 - 1,5	-	-	2	2,5	2	1,8
Total	33	100,0	81	100,0	114	100,0

APRI	Aterosclerosis subclínica				Total	
	No		Sí		No.	%
	No.	%	No.	%		
< 0,5	85	98,8	27	96,4	112	98,2
0,5 - 1,5	1	-	1	2,5	2	1,8
Total	33	100,0	81	100,0	114	100,0

Prueba Fisher: $p=1,000$ para APRI y EHGNA. Prueba Fisher: $p=0,433$ para APRI y aterosclerosis subclínica.

La siguiente tabla de análisis multivariado demostró que las únicas variables que tuvieron una asociación independiente con la aterosclerosis subclínica fueron la edad y el APF de cardiopatía isquémica. El *Odds ratio* (OR) de la edad fue de 1,05, es decir, a medida que aumenta la edad se incrementa el *Odds* (chance u oportunidad) de padecer de aterosclerosis subclínica, cuando las demás variables se mantienen constantes.

El OR para el APF de cardiopatía isquémica fue de 3,34; lo que significa que el *Odds* de tener aterosclerosis subclínica es aproximadamente tres veces mayor en los que tienen dicho antecedente que en los que no lo tienen, cuando el resto de las variables se mantienen constantes (Tabla 5).

Tabla 5. Análisis multivariado de asociación independiente con aterosclerosis subclínica

Variables	B	BE ^a	P	Exp (B) OR	IC de 95 %	
					LI	LS
Edad	0,046	0,565	0,036	1,047	1,003	1,092
Sexo	-0,258	-0,129	0,632	0,773	0,269	2,217
Hipertensión arterial	-0,297	-0,148	0,591	0,743	0,252	2,194
Fumador	-0,104	-0,046	0,849	0,901	0,308	2,633
APF de cardiopatía isquémica	1,205	0,501	0,044	3,336	1,032	10,788
APF de dislipidemia	-0,267	-0,115	0,649	0,766	0,243	2,416
Obesidad	0,528	0,198	0,371	1,696	0,534	5,389
Enfermedad hígado graso no alcohólico	-0,043	-0,019	0,935	0,958	0,343	2,677
Disglucemia	0,032	0,010	0,963	1,032	0,270	3,948
Índice cintura/cadera	1,934	0,198	0,407	6,914	0,071	671,124

APF: antecedentes patológicos familiares.

DISCUSIÓN

En relación con las características demográficas de la población en estudio, en las investigaciones revisadas, hay coincidencia en que el sexo masculino es el más predominante. La población estudiada presentó un predominio de hombres (51,8 %) en comparación con las mujeres (48,2 %).⁽⁸⁾

Otros estudios internacionales reflejan similitud con los resultados obtenidos como Kim Hyun-Jin⁽⁹⁾, quien describe que de los pacientes estudiados 630 eran hombres y 491 mujeres y obtiene igualmente una proporción significativa mayor de hombres que de mujeres que tuvieron EHGNA (51,4 vs. 30,1 %, $p < 0,001$). Además, la edad media de los pacientes de la presente investigación fue de $52,4 \pm 12,4$ años y en el 71 % de estos pacientes se diagnosticó EHGNA, en concordancia con lo descrito en la literatura.

En varias investigaciones se ha descrito sobre el IMC. Yun Huang *et al.*⁽¹⁰⁾ reporta que en comparación con los sujetos sin EHGNA, las personas con hígado graso no alcohólico tenían mayor IMC y circunferencia de la cadera, (con $p < 0,0001$). Sin embargo, Lankarani⁽⁸⁾ describe que los pacientes con hígado graso no alcohólico tenían una mayor proporción de varones ($p=0,004$), mayor IMC ($p < 0,001$) y valores elevados de circunferencia de la cintura ($p < 0,001$) y hubo 29 (16,4 %) pacientes con IMC normal ($< 25 \text{ kg/m}^2$).

Por otra parte, en esta investigación los pacientes presentaron predominio de comorbilidades y de factores de riesgo para aterosclerosis subclínica como el tabaquismo, seguido del antecedente de dislipidemia familiar. En la investigación, aunque todos los pacientes son dislipidémicos no hubo una presencia significativa de otros factores como (hipertrigliceridemia, disglucemia y obesidad) que favorecieran el diagnóstico de síndrome metabólico, que es el que varios autores citan como etiología principal para el desarrollo de EHGNA y esta, a través de toda la producción de sustancias proinflamatorias y aterogénicas facilitan el desarrollo de aterosclerosis subclínica.^(3,4,11)

En un estudio reflejado por Kim Hyun⁽⁹⁾ se demuestra que la ecografía es eficaz, y también expande y generaliza el concepto anterior de que el aumento del grosor de íntima media carotídea puede servir como un buen marcador de aterosclerosis subclínica tanto en pacientes con o sin trastornos metabólicos.

Varios estudios vinculan el hígado graso no alcohólico con la enfermedad de la carótida, aunque algunos han descrito una asociación más débil después de descartar en ellos el síndrome metabólico.^(2,7,9,11) Sin embargo en la actual investigación, al relacionar la presencia de aterosclerosis subclínica con la presencia de EHGNA vemos que hay un grupo de pacientes que tienen los hallazgos ecocardiográficos de aterosclerosis subclínica pero en el análisis estadístico multivariado no hay una fuerte asociación.

Es importante destacar que, la gravedad de las características histológicas del hígado graso no alcohólico y la progresión de este obtenida por el índice de APRI parece no

correlacionarse con la presencia de aterosclerosis subclínica. Dato que explicaría los resultados obtenidos en el presente estudio donde se obtuvo la mayoría de los pacientes con un índice de APRI no significativo $<0,5$ y, de estos, el 70,5 % tenía EHGNA por ultrasonido.

Adicionalmente, estos resultados son similares a la literatura revisada, donde se reporta una asociación significativa entre el hígado graso no alcohólico y la aterosclerosis subclínica, se muestra un aumento estimado del 13 % del grosor de íntima media carotídea en los casos de EHGNA en comparación con los controles.^(7,9) Sin embargo, no todos los estudios reflejan lo planteado anteriormente, hay investigaciones que no muestran una asociación entre el hígado graso no alcohólico y el aumento del grosor de íntima media carotídea.⁽¹²⁾

En cuanto al grosor de íntima media carotídea, un estudio realizado por Yun Huang *et al.*⁽¹⁰⁾ encontró notable aumento del grosor de la misma en los pacientes con hígado graso no alcohólico en comparación con los que no tienen hígado graso no alcohólico (todos $p < 0,0001$).

Varios estudios han puesto de manifiesto la asociación entre el hígado graso no alcohólico y el aumento de la aterosclerosis de la carótida y coronaria. Se ha demostrado que en un gran grupo de sujetos tener hígado graso aumenta el riesgo de tener calcificación coronaria y de desarrollar la diabetes tipo 2.^(13,14)

En un metaanálisis realizado por Madan *et al.*⁽¹⁴⁾ se demostró que los sujetos con EHGNA son más propensos a la aterosclerosis carotídea temprana, incluso en ausencia de síndrome metabólico u otras enfermedades (hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares y dislipidemia). Además, se reportó la relación entre el hígado graso y la presencia de las primeras placas en la bifurcación de la carótida, así como las asociaciones entre la presencia de la placa carotídea y factores de riesgo ateroesclerótico establecidos, historia familiar de enfermedad cardiovascular (FH-CVD) o diabetes, sensibilidad a la insulina y aumento de enzimas hepáticas en suero.

Ampuero *et al.*⁽¹⁵⁾ reportaron en un meta-análisis la prevalencia del 35,1 % de grosor de íntima media carotídea patológica en pacientes con hígado graso no alcohólico, se demostró en un aumento 2.04 del riesgo de aterosclerosis subclínica. Resultados similares se obtuvieron cuando se analizó el efecto de hígado graso no alcohólico en la presencia de placas carotídeas, la EHGNA diagnosticada por ultrasonido mostró una mayor prevalencia de placas carotídeas (34,2 % vs. 12,9 %; OR 2,82), al igual que cuando EHGNA fue diagnosticado por biopsia del hígado (64,8 % vs. 31,3 %; OR 4,41).

Cuando se realizó el análisis multivariado en la presente investigación se encontró que las únicas variables independientes que se asociaron con la presencia de aterosclerosis subclínica fueron la edad y el antecedente familiar en primera línea de cardiopatía isquémica, factores de riesgo ya reportados en la literatura para el padecimiento de esta

patología; otros factores ya identificados en la literatura como la obesidad y la disglucemia no tuvieron valor en este estudio porque el porcentaje de presencia en la muestra fue muy bajo y por otro lado se confirmó la no asociación en este estudio de la EHGNA con la aterosclerosis subclínica.

Como segundo factor en la muestra no se obtuvo ningún paciente con un índice de APRI \geq 1,5; valor marcador de progresión de hígado graso no alcohólico a una etapa de fibrosis y asociación directa de este con aterosclerosis subclínica. Por último, en la investigación actual deben tenerse en cuenta algunas debilidades como por ejemplo que el ultrasonido es un procedimiento técnico dependiente y puede prestarse para falsos negativos y además que se requiere de una mayor casuística para que los resultados arrojados tengan suficiente significancia estadística y así poder realizar aportes definitivos.

CONCLUSIONES

No se revela asociación entre la enfermedad de hígado graso no alcohólico con la existencia de aterosclerosis subclínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Herrera A, Nasiff A, Arus E, Cand C, León N. Hígado graso. Enfoque diagnóstico y terapéutico. Rev Cubana Med [en línea] 2007 [citado 20 Mar 2020]; 46(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232007000100009
2. Petta S, Valenti L, Bugianesi E, Targher G, Bellentani S, Bonino F. A “systems medicine” approach to the study of non-alcoholic fatty liver disease. Rev Dig Liver Dis [en línea]. 2015 [citado 20 Mar 2020]; 27(5):1590-1601. Disponible en: <https://iris.unipa.it/retrieve/handle/10447/159261/253460/PETTA%20DLD%202016.pdf>
3. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. Dig Liver Dis [en línea] 2015 [citado 20 Mar 2020]; 47(3):181–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25739820/>
4. Duseja T. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome Position Paper of the Indian National Association for the Study of the Liver, Endocrine Society of India, Indian College of Cardiology and Indian Society of Gastroenterology. J Clin Exp Hepatol [en línea]. 2015 [citado 20 Mar 2020]; 5(1):51-68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4415196/>
5. Sven M, Francque, Denise van der Graaff, Wilhelmus J, Kwanten. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. J Hepatology [en línea]. 2016 [citado 20 Mar 2020]; 65:425–43. Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(16\)30107-6/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(16)30107-6/pdf)

6. Paris Edison Roberto. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), more than a liver disease. Arq. Gastroenterol. [en línea] 2019 [citado 2 May 2020]; 56(3). Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032019000300243
7. Anca D. Farcaş1, Camelia Larisa Vonica2, Adela C. Golea3. Non-alcoholic fatty liver disease, bulb carotid intima-media thickness and obesity phenotypes: results of a prospective observational study. Med Ultr [en línea]. 2017 [citado 2 May 2020]; 19(3):265-71. Disponible en: <https://www.medultrason.ro/medultrason/index.php/medultrason/article/viewFile/1015/995>
8. Lankarani P. Non Alcoholic Fatty Liver Disease in Southern Iran: A Population Based Study. Hepat Mon [en línea] 2013 [citado 2 May 2020]; 13(5):9248. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3734894/>
9. Kim Hyun-Jin. Gender-based differences in the relationship between fatty liver disease and atherosclerosis. Cardiovasc J Afr [en línea] 2016 [citado 2 May 2020]; 27(5):281–86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5370319/>
10. Yun Huang, Yufang Bi, Min Xu, Zhimin Ma, Yu Xu, Tiange Wang, Mian Li, Yu Liu, Jieli Lu, Yuhong Chen, Fei Huang, Baihui Xu, Jie Zhang, Weiqing Wang, Xiaoying Li, Guang Ning. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Atherosclerosis in Middle-Aged and Elderly Chinese. Arterioscler Thromb Vasc Biol [en línea]. 2012 [citado 2 May 2020]; 32(9):2321-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22814750/>
11. Xin Xu, Linlin Lu, Quanyong Dong, Xiaolin Li, Nannan Zhang, Yongning Xin, Research advances in the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. Lipids Health Dis [en línea]. 2015 [citado 2 May 2020]; 14:158. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4668687/>
12. Gummesson A, Strömberg U, Schmidt C, Kullberg J, Angerås O, Lindgren S, Hjelmgren O, Torén K, Rosengren A, Fagerberg B, Brandberg J, Bergström G. Non-alcoholic fatty liver disease is a strong predictor of coronary artery calcification in metabolically healthy subjects: A cross-sectional, population-based study in middle-aged subjects. Europe PMC [en línea]. 2018 [citado 2 May 2020]; 13(8):e0202666 Disponible en: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc6105021>
13. Wenjie Dai, MD, Ling Ye, MD, Aizhong Liu, PhD, Shi Wu Wen, PhD, Jing Deng, MD, Xin Wu, MM, Zhiwei Lai, MM. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Medicine (Baltimore) [en línea]. 2017 [citado 2 May 2020] 96(39):e8179. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5626318/>
14. Madan SA, John F, Pyrsopoulos N, Pitchumoni CS. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid artery atherosclerosis in children and adults: a metaanalysis. Eur J Gastroenterol Hepatol [en línea]. 2015 [citado 2 May 2020]; 27(11):1237–48. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/26193052>
15. Ampuero T, Gallego-Durán Rocío, Romero-Gómez Manuel. Association of NAFLD with subclinical atherosclerosis and coronary-artery disease: Meta-analysis. Rev Esp Enferm Dig (Madrid). [en línea] 2015; [citado 2 May 2020]; 107(1):10-16. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v107n1/original2.pdf>



Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores:

AHG: concepción y diseño del estudio, adquisición de los datos e interpretación y análisis de los resultados. Redacción del manuscrito.

DGD: redacción del manuscrito, así como en la revisión y aprobación de la versión final.

YHO, KPM y JDRS participaron en la búsqueda y descarga de la información.

Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito.

