



**Universidad**  
Zaragoza

# Trabajo Fin de Máster

Máster de Iniciación a la Investigación en Medicina

Asociación de hígado graso e  
hiperaldosteronismo con HTA arterial y  
aterosclerosis subclínica

Association of fatty liver disease and  
hyperaldosteronism with hypertension and  
subclinical atherosclerosis

**Autor:**

Miguel Ángel García Cob

**Directora:**

Estíbaliz Jarauta Simón

Facultad de Medicina, Septiembre 2025

# ÍNDICE

RESUMEN .....	3
ABSTRACT .....	4
ABREVIATURAS .....	5
INTRODUCCIÓN .....	7
a. Hipertensión arterial. Diagnóstico y prevalencia .....	7
b. Hígado Graso y Enfermedad Metabólica .....	12
c. Relación entre Hígado Graso, hipertensión Arterial e Hiperaldosteronismo .	18
OBJETIVOS .....	21
MATERIAL Y MÉTODOS .....	22
a. Búsqueda bibliográfica .....	22
b. Diseño del estudio .....	22
c. Variables a estudio .....	23
d. Aspectos Éticos.....	25
e. Análisis estadístico.....	26
RESULTADOS .....	27
a. Análisis descriptivo de la muestra.....	27
b. Correlación en el estudio comparado de múltiples variables.....	33
DISCUSIÓN.....	40
a. Limitaciones .....	41
CONCLUSIONES .....	43
BIBLIOGRAFÍA.....	44

## RESUMEN

**Introducción:** La hipertensión arterial, el hiperaldosteronismo primario y la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (MASLD) se han relacionado de forma independiente con un mayor riesgo cardiovascular y con la aterosclerosis subclínica. Sin embargo, su interrelación no está claramente establecida, aunque cada vez hay más estudios que indagan en estas entidades y la enfermedad cardiovascular. El objetivo principal de este trabajo fue explorar la asociación entre la presencia de hígado grasoso y los niveles de aldosterona con el desarrollo de aterosclerosis subclínica en pacientes hipertensos.

**Material y métodos:** Se diseñó un estudio observacional, descriptivo y transversal en 39 pacientes en seguimiento por hipertensión arterial en el Hospital Universitario Miguel Servet. Se recogieron datos clínicos, analíticos y ecográficos, incluyendo parámetros de presión arterial mediante monitorización ambulatoria (MAPA), niveles de aldosterona y renina, estudios hepáticos con FibroScan y evaluación de aterosclerosis mediante ecografía carotídea y femoral.

**Resultados:** En nuestra muestra, los pacientes que presentaron placas ateroscleróticas fueron de mayor edad y tuvieron peor perfil hepático y control de la presión arterial, necesitando mayor uso de antihipertensivos, así como niveles de FIB4 más elevados. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre hiperaldosteronismo, esteatosis hepática y aterosclerosis. Sin embargo, se observó una correlación positiva entre valores elevados de FIB-4 y mayor carga aterosclerótica.

**Conclusiones:** Nuestros hallazgos sugieren que el FIB-4, además de considerarse un marcador útil para el cribado de fibrosis hepática, podría servir a su vez como predictor de aterosclerosis en pacientes con factores de riesgo metabólico.

**Palabras clave:** hipertensión arterial, hiperaldosteronismo primario, esteatosis hepática, aterosclerosis subclínica, FIB-4, riesgo cardiovascular.

# ABSTRACT

**Background:** Hypertension, primary hyperaldosteronism, and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MASLD) have been independently associated with increased cardiovascular risk and subclinical atherosclerosis. However, their interrelationship is not clearly established, although there are increasing studies investigating these conditions and cardiovascular disease. The main objective of this study was to explore the association between the presence of fatty liver and aldosterone levels with the development of subclinical atherosclerosis in hypertensive patients.

**Methods:** An observational, descriptive, cross-sectional study was designed in 39 patients being followed for hypertension at Miguel Servet University Hospital. Clinical, laboratory, and ultrasound data were collected, including blood pressure parameters using ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), aldosterone and renin levels, liver studies using FibroScan, and assessment of atherosclerosis using carotid and femoral ultrasound.

**Results:** In our sample, patients with atherosclerotic plaques were older and had a worse liver function and blood pressure control, requiring more antihypertensive drugs, as well as higher FIB-4 levels. No statistically significant associations were found between hyperaldosteronism, hepatic steatosis and atherosclerosis. However, a positive correlation was observed between elevated FIB-4 levels and greater atherosclerotic burden.

**Conclusions:** Our findings suggest that FIB-4, in addition to being considered a useful marker for liver fibrosis screening, could also serve as a predictor of atherosclerosis in patients with metabolic risk factors.

**Keywords:** arterial hypertension, primary hyperaldosteronism, hepatic steatosis, subclinical atherosclerosis, FIB-4, cardiovascular risk.

## ABREVIATURAS

ACTH	Hormona adrenocorticotropa
ALD	Alcohol-related Liver Disease, en castellano Enfermedad Alcohólica Hepática (EHA)
ALT/GPT	Aspartato-Aminotransferasa
ARA-II	Antagonistas de los receptores de angiotensina
ARM	Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides
ARP	Actividad de la renina plasmática
AST/GOT	Alanina-Aminotransferasa
CAP	Parámetro de atenuación controlada
CAR	Cociente aldosterona/renina
CHC	Carcinoma hepatocelular
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
ECV	Enfermedad cardiovascular
EHGNA	Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica
ESC	European Society of Cardiology
FA	Fosfatasa Alcalina
GGT	Gamma-Glutamil Transferasa
HAP	Hiperaldosteronismo primario
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HDL	High density lipoprotein o lipoproteína de alta densidad
HR	Hazard Ratio
HTA	Hipertensión arterial
IC	Insuficiencia cardíaca
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IMC	Índice de masa corporal
IMT	Intima-media thickness, en castellano Grosor íntima-media
INR	Índice internacional normalizado
LDL	Low density lipoprotein o lipoproteína de baja densidad
MAPA	Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial

MASH	Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, en castellano Esteatohepatitis asociada a Disfunción Metabólica
MASLD	Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, en castellano Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NT-proBNP	Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral
PA	Presión Arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAM	Presión arterial media
PAS	Presión arterial sistólica
PCR	Proteína C Reactiva
SLD	Steatotic Liver Disease, en castellano Esteatosis hepática
SOG	Sobrecarga oral de glucosa
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona

# INTRODUCCIÓN

## a. Hipertensión arterial. Diagnóstico y prevalencia

Se estima que la HTA arterial (HTA) afecta a más de 1280 millones de adultos de entre 30 y 79 años, de los cuales aproximadamente dos tercios viven en países de bajos y medios ingresos. Se calcula que casi el 50% de adultos hipertensos desconocen que padecen esta afección, es decir, que se diagnostica y trata a menos de la mitad de los adultos que la presentan (aproximadamente al 42%), consiguiéndose el control de manera adecuada en uno de cada cinco. Por todo ello, se considera la HTA como una de las causas principales de muerte prematura en el mundo. Por todo ello, la OMS ha establecido como una de las metas mundiales para 2030 relativas a las enfermedades no transmisibles el reducir su prevalencia en un 25% con respecto a los valores calculados en 2010. (1)

La HTA se define, según las últimas guías europeas de la European Society of Cardiology, como una presión arterial sistólica (PAS) confirmada en consulta de  $\geq 140$  mmHg o una presión arterial diastólica (PAD) de  $\geq 90$  mmHg. Se recomienda confirmar el diagnóstico con mediciones fuera de consulta (PAM o MAPA) o al menos repetir la medición en consulta en una visita posterior. (2)

En esta guía también se presenta una nueva categoría de presión arterial denominada “presión arterial elevada”, definida como una presión arterial sistólica en consulta de 120-139 mmHg o una presión arterial diastólica de 70-89 mmHg. Según los estudios, dentro de este rango solo se recomendaría tratamiento hipotensor a un subgrupo de pacientes que presentan un mayor riesgo global de ECV, según las medidas habituales de estratificación del riesgo.

La HTA se caracteriza por la presencia persistente de presión arterial alta en las arterias sistémicas, constituyendo el factor de riesgo modificable más importante para la morbilidad y mortalidad por todas las causas y por ECV a nivel mundial.

La fisiopatología de la HTA implica múltiples y complejas interacciones entre factores ambientales y conductuales, genes, redes hormonales y múltiples sistemas (sistema renal, cardiovascular y nervioso central), además de mecanismos vasculares e inmunitarios.

Dentro de estos, vamos a mencionar dos de los más importantes y en los que hemos centrado una parte del estudio: los mecanismos renales y hormonales.

En cuanto a los mecanismos renales, destacan la relación presión-natriuresis y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), equilibrando la excreción urinaria de sodio con la ingesta dietética de este para mantener una PA normal.

En sujetos sanos, el SRAA se activa con una ingesta baja de sodio, lo que estimula la reabsorción renal de sodio y preserva el volumen intravascular y la PA. Una ingesta alta de sodio suprime el SRAA para facilitar la natriuresis. Sin embargo, la activación crónica del SRAA desplaza la curva presión-natriuresis hacia la derecha, requiriendo valores de PA más altos para excretar una carga de sodio equivalente. En cambio, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA-II) desplazan la curva hacia la izquierda, reduciendo los valores de PA necesarios para una natriuresis eficaz.

La alteración del transporte tubular renal de iones conduce al desarrollo de HTA sensible a la sal y a una retención excesiva de sodio y volumen. La vasoconstricción renal puede provocar isquemia renal, que estimula la inflamación y la generación local de especies reactivas de oxígeno, contribuyendo a la remodelación microvascular, el daño arteriolar, la alteración de la excreción de sodio y la HTA.

A su vez, la obesidad, definida según el índice de masa corporal (IMC), o la obesidad abdominal, definida según el perímetro abdominal, se asocia directamente con un mayor riesgo de HTA, independientemente de los hábitos alimentarios.

### **Hipertensión arterial primaria y secundaria**

En la mayoría de los pacientes con HTA su origen es ambiental y poligénico, asociado a la edad, por lo que se denomina HTA esencial o primaria, cuya causa exacta se desconoce. En aproximadamente un 10-25 % la causa de HTA es secundaria a una alteración vascular o endocrinológica que a priori puede tratarse. En algunos estudios, se sugiere que la prevalencia de HTA es mucho mayor de ese porcentaje, situándose incluso cercana al 30%, lo que sugiere que la HTA secundaria está significativamente infradiagnosticada en adultos jóvenes, resaltando el valor clínico de realizar cribado sistemático en todos los hipertensos menores de 40 años, ya que en al menos un tercio de los casos no existía ninguna indicación clínica evidente para su cribado. Dentro de sus

causas, el hiperaldosteronismo primario (HAP) fue la etiología principal, justificando el 50% de los casos. (3)

Se ha visto que la prevalencia de la HTA aumenta con la edad, aunque también es común en poblaciones jóvenes, afectando aproximadamente a 1 de cada 8 adultos de entre 20 y 40 años. (4). A pesar de la existencia de múltiples tratamientos antihipertensivos, el control de la presión arterial (PA) sigue siendo deficiente en todo el mundo, siendo los principales además de la falta de diagnóstico, la falta de adherencia al tratamiento, la inercia terapéutica, el bajo nivel socioeconómico y el acceso deficiente a medicamentos o atención médica. Todos estos factores colaboran en la fisiopatología del daño orgánico asociado con la PA. (5)

### **Hiperaldosteronismo Primario (HAP)**

En cuanto al HAP, es un trastorno endocrinológico que se define por la producción autónoma e inadecuada de aldosterona con la presencia de una renina suprimida. Es decir, esta producción es independiente del eje renina-angiotensina. Este exceso de aldosterona terminará ocasionando manifestaciones clínicas como HTA debido a la retención de sodio, excreción renal exagerada de potasio con hipopotasemia y, de manera menos frecuente, alcalosis metabólica. Como hemos visto, es una causa común de HTA secundaria y, como veremos, puede aumentar el riesgo de daño cardiovascular de manera independiente.

La principal diferencia con el hiperaldosteronismo secundario es que en este la producción de aldosterona está estimulada por la actividad de la renina. En el HAP existe una disociación patológica entre la secreción de renina y la de aldosterona.

Todo ello deriva en una fisiopatología con múltiples consecuencias sistémicas negativas: En el Registro Alemán del Síndrome de Conn, un registro multicéntrico destinado a estudiar el hiperaldosteronismo primario (HAP) se observó que la mortalidad general fue mayor en pacientes con HAP en comparación con los controles no hipertensos, pero no se diferenció de la de los pacientes con HTA primaria. Lo que sí se observó fue una mayor frecuencia de muerte por causas cardiovasculares en comparación con los controles emparejados con HTA primaria. (6)

En pacientes con HAP también se ha detectado fibrosis cardíaca, suprarrenal, pancreática y pulmonar, así como mayor frecuencia de isquemia miocárdica, hipertrofia

ventricular izquierda concéntrica y peor función diastólica en comparación con hipertensos sin HAP. (7)

Además, la fibrosis miocárdica contribuye a las arritmias y la muerte súbita en la insuficiencia cardíaca (IC), datos que son concordantes con la mejora de la mortalidad tras tratamiento con espironolactona o la eplerenona en la IC. En este contexto de daño cardio-renal se ha observado cómo el HAP se asocia con una remodelación vascular con marcado aumento en la relación luz-capa media. (8,9). También se ha relacionado el HAP con mayores probabilidades de enfermedad cerebrovascular, infarto de miocardio no mortal o una fibrilación auricular con odds ratios de 4,2, 6,5 y 12,1 respectivamente. (10)

Dentro del contexto metabólico, el HAP se ha asociado con mayor prevalencia de síndrome metabólico respecto a hipertensos sin HAP. (11) Recientemente se ha observado cómo esta situación también afecta a pacientes normotensos con HAP temprana y leve, pese a que habitualmente no son sometidos a cribado por no presentar criterios de HTA. Esto demuestra que dichos efectos no dependen exclusivamente del nivel de presión arterial, lo que refuerza la noción de que la aldosterona tiene toxicidad directa sobre diferentes órganos diana. (12)

De igual modo en pacientes con HAP, se ha observado una resistencia a los mecanismos de regulación natriuréticos. En condiciones normales, la elevación de volumen circulante aumenta la producción de péptidos natriuréticos, ayudando a eliminar sodio y reducir la PA. Sin embargo, en el caso del HAP, se observa una resistencia funcional a estos mecanismos compensatorios, perpetuando la expansión de volumen y la HTA.

En un estudio reciente sobre personas normotensas con HAP subclínico se observó una mayor producción autónoma de aldosterona no suprimible y una respuesta disminuida del péptido natriurético NT-proBNP ante la sobrecarga de sodio. Concretamente, se vio que el NT-proBNP aumentó tras la carga de sodio, aunque la magnitud del aumento fue menor en quienes tenían mayor producción de aldosterona no suprimible. Es decir, cuanto más HAP subclínico, menor capacidad de estimular el NT-proBNP con expansión de volumen, lo que sugiere una insuficiencia natriurética.

Esta disfunción natriurética precoz, incluso en ausencia de HTA, haría sospechar que el HAP es un espectro continuo de disfunción hormonal más que una condición binaria, que puede estar presente incluso sin HTA.

Además, se observó que estos individuos presentan una hipersensibilidad a la angiotensina II y la ACTH, reflejando una activación hormonal temprana y posiblemente un fenotipo autónomo y reactivo, sugiriendo que la combinación de exceso de aldosterona e insuficiencia de péptidos natriuréticos puede favorecer la retención de sodio, la expansión de volumen y la progresión hacia la HTA y el daño cardiovascular, representando así una posible diana para intervenciones preventivas antes del desarrollo clínico de la enfermedad. (13)

### **Prevalencia del HAP en pacientes normotensos**

Múltiples estudios han demostrado un fenotipo de aldosteronismo primario en individuos normotensos, que asocia mayor riesgo de elevación de la presión arterial e HTA incidente. (14) Incluso entre normotensos muy jóvenes y sanos, hasta el 25% cumplía la definición de hiperaldosteronismo primario leve, según los umbrales aceptados para la prueba de supresión oral de sodio. Varios estudios bien controlados han realizado pruebas sistemáticas de confirmación para demostrar de forma contundente que el síndrome de HAP puede detectarse en pacientes normotensos, encontrando prevalencias en torno al 10%. (15,16)

### **Prevalencia del HAP en hipertensos**

Estudios poblacionales han utilizado el Cociente aldosterona/renina (CAR) para aproximar la prevalencia potencial del aldosteronismo primario, encontrando CAR elevados. (14) Otros estudios encontraron en participantes hipertensos con renina suprimida una CAR media de 30, y dentro de este subgrupo, los niveles más altos de aldosterona se asociaron con un mayor riesgo de calcificación de la arteria coronaria incidente y mortalidad por cualquier causa. (17)

Un gran número de estudios a nivel mundial han evaluado la prevalencia del hiperaldosteronismo primario mediante un enfoque de dos pasos. En primer lugar, se utiliza un CAR de cribado para identificar a las personas consideradas de mayor riesgo, seguido de pruebas confirmatorias únicamente en este subgrupo seleccionado. De esta forma, la prevalencia hallada se estima entre el 2% y el 19%. (18,19)

Por el contrario, los estudios que realizaron pruebas confirmatorias dinámicas en participantes hipertensos sin un umbral de CAR de cribado preespecificado observaron estimaciones de prevalencia mucho más altas, ya que muchos pacientes con HAP pueden presentar un CAR o un valor de aldosterona poco significativos en un único

examen de cribado, debido a la variabilidad de la producción de aldosterona. (20,21)  
 Por lo tanto, es probable que hasta ahora el enfoque de dos pasos subestime la prevalencia real del HAP.

Debe entenderse el HAP como un espectro continuo de producción de aldosterona independiente de la renina, no solo como una entidad presente o ausente, que se asocia con peores controles de la HTA y que es altamente prevalente en la población con esta afección, incluso niveles de aldosterona considerados “subclínicos” o por debajo de los umbrales diagnósticos habituales, haciendo imposible su diagnóstico. Además, lo más relevante de este fenotipo no reconocido es que también se asocia a enfermedad cardiometabólica (22) y responde de manera apropiada a los antagonistas de receptores de mineralocorticoides, lo que hace fundamental su búsqueda para poder tratarlo correctamente. (23)

### b. Hígado Graso y Enfermedad Metabólica

La antigua Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (EHGNA) o Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), definida ahora por las nuevas guías como Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease), se define como la presencia de esteatosis hepática (SLD, Steatotic Liver Disease) y al menos un factor de riesgo cardiometabólico (Tabla 1), habiendo descartado el resto de causas posibles, sobre todo el consumo nocivo de alcohol. (24)

Factor de riesgo metabólico	Criterios
Sobrepeso u obesidad	IMC $\geq$ 25kg/m <sup>2</sup> Perímetro abdominal $\geq$ 94cm en hombres y $\geq$ 80cm en mujeres
Diabetes Mellitus (DM) tipo 2	<u>Prediabetes:</u> HbA1c 5,7-6,4% o glucosa plasmática en ayunas 100-125mg/dl o glucosa plasmática 2 horas después SOG 140-199mg/dl o <u>Diabetes Mellitus tipo 2:</u> HbA1c $\geq$ 6,5% o glucosa plasmática en ayunas $\geq$ 126mg/dl o glucosa plasmática 2 horas después de SOG $\geq$ 200mg/dl o <u>Tratamiento para DM2</u>

Triglicéridos plasmáticos	≥ 150mg/dl o tratamiento hipolipemiante
Colesterol HDL	≤ 39mg/dl en hombres y ≤ 50mg/dl en mujeres o tratamiento hipolipemiante
Presión arterial	≥ 130/85 mmHg o tratamiento para la HTA
HbA1c: hemoglobina glicada, HDL: lipoproteína de alta densidad, SOG: sobrecarga oral de glucosa	

**Tabla 1. Factores de riesgo cardiometabólicos y sus criterios diagnósticos.**

La MASLD y la Enfermedad Hepática Alcohólica (EHA o ALD, Alcohol-related Liver Disease, definida como la ingesta de alcohol >50 g/día en mujeres y >60 g/día en hombres), constituyen las causas más comunes de esteatosis hepática.

Para el diagnóstico de esteatosis hepática, una vez excluidos los factores de riesgo más comunes (alcohol, fármacos, enfermedades monogénicas, etc), se deben sopesar otras causas menos comunes:

- Virus de la hepatitis C asociado a esteatosis hepática (genotipo 3).
- Enfermedad hepática inducida por fármacos (corticoides, tamoxifeno, amiodarona, metotrexato, ...).
- Hipobetalipoproteinemia.
- Lipodistrofia.
- Deficiencia de enzima lipasa ácida lisosomal (Enfermedad de Wolman, Enfermedad de depósito de ésteres de colesterol).
- Asociado al embarazo (síndrome de HELLP).
- Enfermedad de Wilson.
- Déficit nutricional o malnutrición.
- Enfermedad celíaca.
- Trastornos endocrinológicos: hipotiroidismo, síndrome de ovario poliquístico, déficit de GH, panhipopituitarismo.
- Otras enfermedades metabólicas hereditarias (mucho menos frecuentes).

La esteatosis hepática presenta una agregación familiar que sugiere una base genética, sobre todo en los casos de inicio temprano. Las personas con esteatosis sin factores metabólicos conocidos pueden tener una posible MASLD, requiriendo más pruebas de

resistencia a la insulina, o una SLD criptogénica. La identificación de la esteatosis debe llevar a valorar la fibrosis hepática mediante pruebas no invasivas.

Se estima que la prevalencia global de MASLD está entorno a un 30% en la población, y se prevé que siga aumentando: en los últimos 10 años ha pasado de un 25% a la cifra actual. Aproximadamente entre un 10-30% de las personas con esteatosis simple progresan a esteatohepatitis y enfermedad hepática avanzada, siendo este riesgo mucho mayor si coexiste con la diabetes tipo 2 (quienes presentan esteatosis un 42-65%). Además, la elevación persistente de aminotransferasas se asocia a mayor mortalidad hepática, aunque en presencia de MASLD incluso en personas con niveles normales de aminotransferasas pueden presentar esteatohepatitis significativa y desarrollar fibrosis avanzada o cirrosis. Como es lógico, el riesgo de mortalidad, hospitalización y carcinoma hepatocelular aumenta con la gravedad de la fibrosis.

Aunque en la población general MASLD no se asocia con un aumento relevante de la mortalidad hepática, sí se asocia a un mayor riesgo de resultados extrahepáticos, riesgo que aumenta con el número de factores de riesgo cardiometabólico. Los individuos con SLD y peso normal presentan mayor riesgo de mortalidad pese a menor incidencia de cirrosis y diabetes, mientras que la incidencia de enfermedades cardiovasculares y cáncer es similar. Globalmente, MASLD se asocia a más riesgo de enfermedad cardiovascular no fatal, cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, nefropatía crónica, diabetes, neuropatía diabética y apnea obstructiva del sueño.

En la población general, MASLD no se asocia a mayor mortalidad global por cáncer, pero sí a un aumento del riesgo de carcinoma hepatocelular y ciertos cánceres extrahepáticos (tiroides y gastrointestinales).

Aunque sólo una pequeña proporción de pacientes con MASLD desarrollará complicaciones hepáticas graves, sí se asocia a mayor riesgo de enfermedades extrahepáticas, especialmente cardiovasculares, metabólicas y renales, en función del número de factores cardiometabólicos presentes. Paradójicamente, en personas con peso normal pero con MASLD el riesgo de mortalidad es mayor a pesar de presentar menor incidencia de cirrosis y diabetes tipo 2.

En cuanto a los aspectos oncológicos, no se ha demostrado que la MASLD eleve la mortalidad global por cáncer. Sin embargo, sí aumenta el riesgo de carcinoma

hepatocelular (CHC) y eleva la incidencia de ciertos cánceres extrahepáticos, especialmente de tiroides y gastrointestinales.

En cuanto a los principales factores de riesgo y comorbilidades que más impactan en la historia natural de la enfermedad hepática y el carcinoma hepatocelular en los pacientes con MASLD, estos son:

- Obesidad: se asocia a mayor riesgo de progresión. El perímetro abdominal se relaciona íntimamente con el riesgo cardiometabólico y de MASLD. La progresión de la fibrosis se relaciona con el aumento de peso, la mayor resistencia a la insulina y el incremento de la esteatosis.
- Diabetes Mellitus tipo 2: factor principal de progresión de fibrosis y cáncer hepático, aumenta enormemente el riesgo de mortalidad y cáncer hepático.
- HTA y dislipemia: se asocian a mayor riesgo de progresión de la fibrosis, cirrosis o carcinoma hepatocelular (CHC).
- La coexistencia de múltiples factores cardiometabólicos incrementa considerablemente el riesgo de cirrosis y carcinoma, siendo la DM2 la principal.
- La apnea obstructiva del sueño y el síndrome de ovario poliquístico se asocian a histología más avanzada.
- La menopausia aumenta el riesgo de fibrosis grave, asociación mediada en parte por la edad y cambios en la composición grasa corporal.
- La etnia hispana presenta mayor prevalencia y gravedad.
- El tabaquismo se relaciona con más riesgo de carcinoma hepatocelular, independientemente de la etiología.
- Alcohol: según las últimas guías, cualquier nivel de consumo de alcohol es perjudicial y se asocia con un empeoramiento de los resultados hepáticos en las personas con MASLD. (24)

### Fisiopatología de MAFLD

Como bien se describe en una revisión de las Guías Europeas de Cardiología de 2022, su fisiopatología es compleja y engloba diversos mecanismos que mencionaremos a continuación. (25)

**Lipotoxicidad:** La acumulación de grasa en el hígado, la esteatosis propiamente dicha, es un rasgo clave en esta entidad. Se ha encontrado predisposición genética en individuos

portadores de determinadas variaciones genéticas del gen PNPLA3, o por alteraciones enzimáticas de ciertas quinasas, como las de la familia GCK-III. A su vez, el colesterol libre está aumentado en personas con hígado graso, debido al aumento de la expresión de la 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG) CoA reductasa, la enzima limitante de la síntesis de colesterol. El exceso de este colesterol forma cristales asociados a fibrosis y estimula la inflamación a través de la vía YAP-TAZ, unos reguladores de la transcripción. Todo esto reduce el glutatión mitocondrial, favoreciendo el estrés oxidativo y el daño celular.

Por otro lado, el colesterol se transforma en ácidos biliares, que son secretados posteriormente al intestino delgado, donde desempeñan un importante papel en la absorción de colesterol, grasas y vitaminas liposolubles, así como influyen en la constitución del microbioma intestinal.

Estos ácidos biliares pueden actuar como molécula de señalización a través de diferentes receptores, disminuyendo la lipogénesis hepática y aumentando la oxidación de ácidos grasos.

**Dieta:** Además del exceso de calorías y el aumento de peso, la presencia de una dieta rica en fructosa es un factor clave en el desarrollo y progresión de esta condición. La fructosa aumenta la lipogénesis al aumentar la disposición de sustratos disponibles para la síntesis de ácidos grasos.

**Microbioma e intestino:** También se ha descrito la implicación de la disbiosis y la alteración de la barrera intestinal como factores que contribuyen al desarrollo y progresión de esta enfermedad.

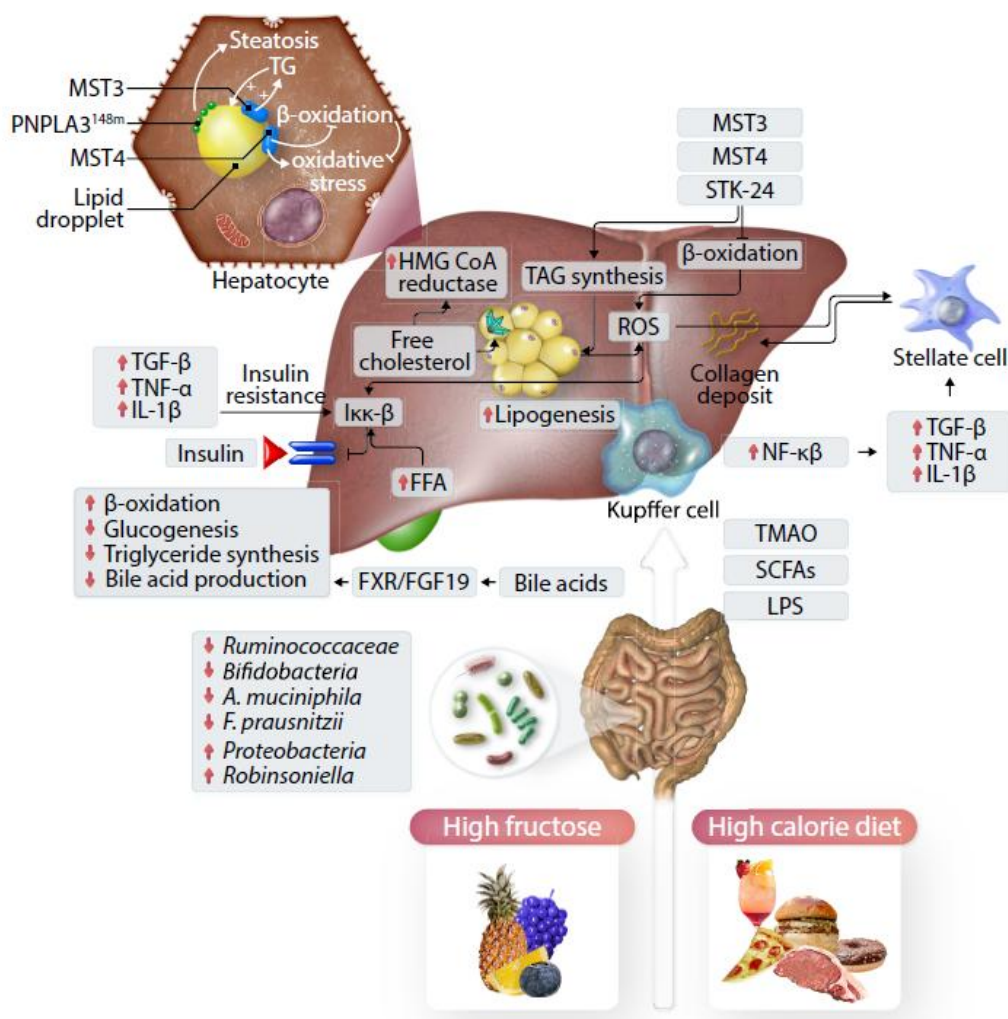
Se ha visto que aumentan determinadas bacterias intestinales proinflamatorias, y disminuyen las que tienen el efecto contrario. En estudios preclínicos, también se observó que la microbiota puede inducir la ganancia de peso y la MAFLD, y que determinados probióticos mejoraban la enfermedad, la dislipidemia y la resistencia a la insulina.

Estudios recientes han comenzado a hablar de “microbioma hepático”, observando un perfil microbiano distinto en pacientes con MAFLD relacionado con la obesidad. Este microbioma se origina en el intestino y podría moldear el sistema inmunitario hepático. También se ha visto que los metabolitos derivados de bacterias pueden influir en los procesos inflamatorios y metabólicos en el hígado y otros órganos, así como que la

metabólica fecal de los pacientes con MAFLD está alterada en comparación con individuos sanos.

Otro mecanismo estudiado de la implicación del intestino en el desarrollo de la MAFLD se debe al aumento de la permeabilidad intestinal, que produce la translocación de bacterias y productos bacterianos a la circulación sistémica.

Por último, mecanismos inmunológicos, como los regulados por los receptores tipo Toll 4 (TLR4), podrían inducir un fenotipo profibrogénico en las células hepáticas, que condujera a un estado de fibrosis.



**Ilustración 1. Fisiopatología de la MAFLD. (25)**

**Resistencia a la insulina:** también está implicada en su fisiopatología. Esta puede ser inducida por un aumento de ácidos grasos libres y por la inflamación hepática mediada por factores locales y sistémicos de inflamación. Por ello, su asociación con la diabetes tipo 2 es tan frecuente.

**Riesgo cardiovascular:** La MAFLD no solo aumenta la mortalidad por causas hepáticas, sino que también se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Esta se ha relacionado con disfunción ventricular izquierda, aterosclerosis y cardiopatía isquémica, y se postula que podría ser un predictor independiente de ECV.

A mayor gravedad de la enfermedad hepática, mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

La fibrosis hepática se asocia tanto a ECV como a peores desenlaces hepáticos.

El mecanismo aún no está claro, pero se cree que los mecanismos fisiopatológicos anteriormente descritos son los culpables de dichas alteraciones.

### c. Relación entre Hígado Graso, hipertensión Arterial e Hiperaldosteronismo

Numerosos estudios son los que aportan información sobre la relación fisiopatológica y clínica entre los principales factores sobre los que hemos centrado nuestro estudio: el HAP, la HTA, el hígado graso y la aterosclerosis subclínica.

A continuación, mencionaremos algunos recientes estudios que hablan de ello.

### MAFLD e Hiperaldosteronismo

Se ha estudiado en numerosas ocasiones la relación entre el MAFLD y factores como la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, la obesidad, etc., pero no es tan conocido el efecto de la aldosterona sobre esta entidad, si bien es cierto que numerosos estudios apoyan que la secreción inadecuada de aldosterona es un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, renales y metabólicas.(26)

En un estudio reciente (27) se describió la relación entre la concentración de aldosterona plasmática y la prevalencia de MAFLD en pacientes hipertensos, demostrando una asociación independiente entre niveles elevados de aldosterona y una mayor incidencia de MAFLD. Se observó que en las personas con niveles de aldosterona superiores a 14 ng/dL presentaron un riesgo 2,32 veces mayor de desarrollar MAFLD en comparación con aquellas con niveles inferiores a este umbral, lo que sugiere que mantener los PAC dentro de un rango óptimo podría ofrecer nuevas oportunidades para la prevención del MAFLD.

Aunque no se conoce muy bien el mecanismo de daño de la aldosterona sobre el hígado se ha visto que los pacientes con HAP son más propensos a la resistencia a la insulina y presentan una mayor prevalencia de EHGNA, lo que sugiere un mayor riesgo de

enfermedades metabólicas y hepáticas en este subgrupo. (28) También se ha observado que el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECAs) se relacionan con un menor riesgo de eventos hepáticos adversos en pacientes con esteatosis hepática (29), así como el tratamiento con antagonistas del receptor de aldosterona ha mostrado efectos beneficiosos sobre la insulina sérica y la resistencia a la insulina en pacientes con EHGNA (30), y la reducción de la fibrosis hepática en modelos animales mediante la inhibición de las células estrelladas hepáticas, sugiriendo una posible vía de tratamiento para la enfermedad del hígado graso. (31)

Los mecanismos por los que el exceso de aldosterona conduce al desarrollo de EHGNA siguen sin estar claros y podrían estar implicadas varias vías, como el aumento de estrés oxidativo y la inflamación, que provocaría daño hepático y la progresión de la enfermedad del hígado graso, o la disminución de los niveles de adiponectina en sangre, hormona reguladora del almacenamiento de grasa y la reducción de la resistencia a la insulina, y una reducción correspondiente de su expresión en el tejido adiposo visceral, todo ello producido por el aumento de aldosterona, o desencadenar la activación de las células estrelladas hepáticas produciendo fibrosis hepática, induciendo la activación del inflammasoma NLRP3. También se ha observado que la aldosterona puede producirse localmente durante el proceso de fibrinogénesis hepática, contribuyendo así a la fibrosis orgánica.

Para contrarrestar estos efectos, se ha reconocido la eficacia terapéutica de los antagonistas de la aldosterona. Estudios recientes postulan que ciertos antagonistas de la aldosterona, en particular la espironolactona y la eplerenona, pueden disminuir los síntomas del hígado graso y la fibrosis hepática (32,33). Esto subraya significativamente el papel crucial que desempeña la aldosterona en la fisiopatología de la enfermedad del hígado graso.

### **MAFLD e Hipertensión Arterial**

En una revisión sistemática con metaanálisis realizada por Ciardullo S. et al. se observó que la presencia de NAFLD aumenta aproximadamente 1,6–1,7 veces el riesgo de HTA arterial incidente, a pesar de la heterogeneidad entre estudios. (34)

Fisiopatológicamente, la NAFLD podría favorecer la HTA mediante mecanismos como resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y retención de sodio, inflamación crónica y

disfunción endotelial, estrés oxidativo, activación simpática y del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el mayor riesgo de enfermedad renal crónica.

Como limitaciones principales, además del predominio de cohortes asiáticas, se presentó la obesidad como factor confusor, ya que ajustar por IMC o por perímetro abdominal varía la magnitud de la asociación, pero no la elimina. Tampoco estableció el impacto del grado de severidad del hígado graso (inflamación o fibrosis), debido a que pocos estudios emplearon métodos de referencia como biopsia o resonancia magnética.

### **MAFLD y Aterosclerosis carotídea**

En otro importante metaanálisis, se comparó la relación entre la enfermedad esteatósica hepática y la presencia de aterosclerosis carotídea y la presencia o no de ictus, bien isquémico o hemorrágico. (35)

En este análisis, se vio que la prevalencia de aterosclerosis carotídea en los pacientes con NAFLD fue del 35%, siendo mayor en Europa que en las regiones asiáticas y africanas, y en comparación con los controles que no tenían enfermedad hepática, el riesgo fue 3 veces mayor, así como un grosor carotídeo íntima-media más aumentado, observando mayor grado a mayor esteatosis.

En cuanto al riesgo de ictus, se observó que en los pacientes con enfermedad hepática el riesgo de padecer un ictus isquémico era de 1,88 veces mayor, sin hallar un aumento de riesgo significativo para el ictus hemorrágico. Igual que en la comparación anterior, se observó que a mayor grado de enfermedad hepática mayor riesgo de ictus.

Con estos resultados, los investigadores apoyaron la recomendación de valorar el riesgo cardiovascular en la MAFLD mediante el uso de ecografía Doppler, una herramienta segura y económica para el cribado en este grupo de pacientes.

Por todo lo descrito anteriormente y por los escasos estudios realizados sobre estas condiciones en nuestro medio, decidimos realizar un estudio exploratorio que interrelacionara todas estas entidades, en busca de evidencia que pudiera confirmar dichas hipótesis.

# OBJETIVOS

**Objetivo principal:** describir la posible asociación de esteatosis/fibrosis hepática medida por FibroScan, con la presencia de aterosclerosis subclínica, mediante la medición de grosores máximos entre las capas íntima y media (GIM) de arteria carótida y femoral, y relación con los valores de presión arterial, medidos mediante MAPA

**Objetivos secundarios:**

- Demostrar la asociación entre niveles más elevados de aldosterona y cifras de tensión arterial más altos
- Estudiar la correlación entre la fibrosis hepática diagnosticada por analítica y:
  - La esteatosis hepática diagnosticada por imagen.
  - Los niveles de aldosterona.
  - La HTA arterial.
- Estudiar la correlación entre la esteatosis hepática diagnosticada por imagen y:
  - Los niveles de aldosterona.
  - La HTA arterial.
  - La aterosclerosis subclínica.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## a. Búsqueda bibliográfica

Para la búsqueda bibliográfica del “*state-of-the-art*” de este trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda de las principales bases de datos disponibles: Pubmed, Cochrane, Alcorze y Google Scholar. Se han seleccionado artículos en inglés, filtrando según su fecha de publicación en los últimos 5 años. Las principales palabras clave empleadas fueron: “Hypertension”, “Non-acholic fatty liver disease”, “Carotid Artery Diseases”, “Atherosclerosis”, “Hyperaldosteronism”.

Para la búsqueda de datos anteriores a lo mencionado, se han utilizado las mismas bases de datos pero ampliando el año de publicación, y buscando sobre la bibliografía de los anteriores, revisando el “*abstract*” de los artículos originales.

La citación bibliográfica se ha realizado siguiendo las normas Vancouver.

Los artículos consultados incluyen metanálisis, revisiones sistemáticas, revisiones, estudios de cohortes y estudios de casos y controles.

Una vez realizada la búsqueda, se han escogido los artículos más citados y recientes, priorizando los primeros sobre los segundos.

## b. Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo, observacional y transversal de un subgrupo de pacientes en seguimiento en la Unidad de Lípidos y Riesgo Cardiovascular del Hospital Universitario Miguel Servet, en los cuales se realizó un estudio por HTA mediante Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA).

El reclutamiento se realizó mediante casos consecutivos de pacientes que acudan a consulta referida para estudio de HTA como motivo de consulta entre el 1 de marzo y el 1 de julio de 2025.

### Criterios de inclusión y de exclusión

Los criterios de inclusión fueron: pacientes que cumplan criterios de HTA que dispusieran de estudio de MAPA en el periodo referido.

Los criterios de exclusión fueron: paciente con alguna causa que justifique la hepatopatía secundaria pese a tener HTA: Virus de la hepatitis B o C positivos,

hemocromatosis, colangitis biliar primaria, hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1 antitripsina, celiacía.

### c. Variables a estudio

Se consultaron y recogieron de la Historia Clínica Electrónica datos clínicos, analíticos, demográficos y epidemiológicos, enumerados a continuación:

- Antecedentes personales: enfermedades como diabetes tipo 2, dislipemia u obesidad.
- Antecedentes familiares.
- Uso de medicamentos.
- Consumo de alcohol.
- Datos antropométricos: talla, peso e índice de masa corporal, que serán cotejados de nuevo en consulta al realizar las mediciones ecográficas.
- Valores de tensión arterial media, mediante Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA).
- Valores de renina y aldosterona, aminotransferasas (alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa), fosfatasa alcalina, bilirrubina total, albúmina sérica, hemograma completo con plaquetas, glucemia en ayunas, colesterol total, colesterol LDL (c-LDL), colesterol HDL (c-HDL) y triglicéridos séricos.
- Serologías.
- Ceruloplasmina, alfa-1 antitripsina y metabolismo del hierro.
- Anticuerpos de celiacía y de estudios hepáticos autoinmunes.

Además de la realización de una elastografía hepática y ecografía de arteria carótida y femoral en todos los pacientes,

Para el estudio de las variables finalmente empleadas, estas se clasificaron en dos grupos:

#### Variables cualitativas dicotómicas según o no se presentase la condición referida:

- Sexo (Hombre/Mujer).
- Fuma o ha fumado (Sí/No).
- Placas en arteria carótida derecha (0/1).
- Placas en arteria carótida izquierda (0/1).
- Placas en arteria femoral derecha (0/1).

- Placas en arteria femoral izquierda (0/1).
- Presencia de placas arteriales (Sí/No).

Variables cuantitativas:

- Edad (años).
- Índice de Masa Corporal (kg/m<sup>2</sup>).
- Peso (kg).
- Altura (cm).
- Perímetro de cintura (cm).
- Glucosa (mg/dl).
- Colesterol total (mg/dl).
- Triglicéridos (mg/dl).
- Colesterol HDL (mg/dl).
- Colesterol LDL (mg/dl).
- Fosfatasa alcalina (FA) (U/L).
- Gamma-Glutamil Transferasa (GGT) (U/L).
- Aspartato-Aminotransferasa (ALT/GPT) (U/L).
- Alanina-Aminotransferasa (AST/GOT) (U/L).
- Índice FIB4.
- Proteína C Reactiva (PCR) (mg/dl).
- Actividad de la renina plasmática (ARP) (ng/mL/h)
- Aldosterona plasmática (ng/dL).
- Cociente aldosterona/ARP
- Potasio plasmático (mmol/L).
- Bicarbonato plasmático (mmol/L).
- Plaquetas (10<sup>3</sup>/μL).
- Presión Arterial Media (PAM) media (mm Hg).
- PAM en período activo (mm Hg).
- PAM en período pasivo (mm Hg).
- Número de Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) o Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA-II) que toma el paciente.
- Número de beta-bloqueantes que toma el paciente.

- Número de Antagonistas de los Receptores de Mineralocorticoides (ARM) que toma el paciente.
- Número de alfa-bloqueantes que toma el paciente.
- Número de diuréticos que toma el paciente.
- Número de fibratos que toma el paciente.
- Número de estatinas que toma el paciente.
- Número de antidiabéticos que toma el paciente.
- Número de antihipertensivos totales que toma el paciente.
- Grosor Íntima-Media (IMT o “Intima-Media Thickness” en inglés) de la arteria carótida derecha (cm).
- Grosor Íntima-Media (IMT) de la arteria carótida izquierda (cm).
- Número de placas totales en las arterias carótidas (cm).
- Grosor Íntima-Media (IMT) de la arteria femoral derecha (cm).
- Grosor Íntima-Media (IMT) de la arteria femoral izquierda (cm).
- Número de placas totales en las arterias femorales (cm).
- Número total de placas en arterias.
- Rigidez hepática (KPa)
- Parámetro de Atenuación Controlada (CAP) o esteatosis hepática (dB/m)

#### d. Aspectos Éticos

A los pacientes seleccionados por sus características se les propuso participar en el estudio, firmando entonces el consentimiento informado, y realizándose las ecografías en una segunda visita.

Cada uno de los pacientes incluidos en el estudio firmaron un consentimiento informado previo a la realización de la ecografía vascular y FibroScan, dónde se detallaba el procedimiento y la aceptación de la inclusión de forma anónima de los datos recogidos para el presente estudio.

Siguiendo la normativa vigente de la Ley 41/2002 publicado en el Boletín Oficial del Estado (BOE) sobre el acceso a la historia clínica, la normativa de la Universidad de Zaragoza y del código de deontología médica, todos los datos obtenidos a lo largo del estudio han respetado la confidencialidad y el manejo anónimo de datos. Todos los

resultados obtenidos han sido validados estadísticamente y sin modificaciones de los datos recopilados de la base de datos original.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) y se siguieron las normas de buena práctica clínica.

#### **e. Análisis estadístico**

Todos los datos obtenidos de las variables enumeradas fueron codificados y analizados estadísticamente mediante el software RStudio. Las tablas para la comparación de las características de la muestra fueron realizadas con Jamovi.

Se describieron las variables de tendencia central mediante media  $\pm$  desviación estándar en caso de presentar distribución normal o mediana y rango intercuartílico para aquellos con distribución no normal, para cada una de las variables estudiadas.

El estudio de la normalidad se realizó mediante el test Saphiro-Wilk, considerando como distribución normal aquellas variables con valores de  $p > 0,05$ .

La comparación de variables cuantitativas continuas con una distribución normal se realizó mediante la prueba t de Student para datos independientes; mientras que para aquellas variables no paramétricas se empleó el test U de Mann-Whitney. Para las variables cualitativas se empleó la prueba de Chi-Cuadrado, salvo en el caso de aquellas variables con  $n < 5$ , donde se empleó el estadístico de Fisher.

Para evaluar la presencia de correlación y su grado entre las variables cuantitativas con distribución no normal se empleó la "p" de Spearman, y la comparación entre esas mismas variables mediante el test de rangos de Wilcoxon.

Se consideró como p estadísticamente significativa aquella  $p < 0.05$  para la aceptación e interpretación de los resultados.

## RESULTADOS

### a. Análisis descriptivo de la muestra

En la muestra finalmente analizada, el número inicial de pacientes fue de 39, de los cuales a tan solo 31 se consiguió realizar ecografía arterial (con 2 pérdidas en la ecografía femoral, 1 hombre y una mujer) y FibroScan.

Variable	Media	Mediana	DE	Mínimo	Máximo	Saphiro-Wilk	
						W	p
EDAD	52.785	53.236	13.67	25.2849	79.58	0.979	0.673
IMC	29.65	28.535	6.105	19.36	46.1	0.965	0.269
Peso	77.629	76.55	17.472	52.7	124.0	0.944	0.012
Altura	165.732	165.0	9.26	149.5	184.0	0.97	0.581
P_Cintura	94.983	97.5	19.333	75.05	135.0	0.948	0.191
Glucosa	105.641	101.0	32.237	75.0	276.0	0.543	<0.001
Col_total	197.949	193.0	48.069	105.0	344.0	0.973	0.473
Trigliceridos	135.789	113.0	110.933	46.0	656.0	0.671	<0.001
HDL	56.579	56.0	12.835	24.0	87.0	0.959	0.172
LDL	125.263	119.5	35.911	56.0	238.0	0.962	0.219
FA	73.949	71.0	20.912	43.0	145.0	0.909	0.004
GGT	41.436	30.0	35.001	11.0	146.0	0.769	<0.001
GOT_AST	26.795	22.0	12.336	14.0	77.0	0.749	<0.001
GPT_ALT	28.949	22.0	20.445	9.0	98.0	0.728	<0.001
FIB4	1.245	1.002	0.778	0.4729	4.0	0.763	<0.001
PCR	0.399	0.22	0.562	0.04	2.5	0.595	<0.001
Activ_Renina	4.221	0.74	9.666	0.1	44.26	0.453	<0.001
Aldosterona	17.805	14.49	14.426	5.04	90.26	0.609	<0.001
ARP_Aldosterona	46.77	18.746	65.941	0.3526	308.0	0.71	<0.001
Potasio	4.187	4.2	0.525	3.0	5.1	0.964	0.249
Bicarbonato	28.907	29.3	2.097	25.0	31.9	0.945	0.456
Plaquetas	244.333	246.0	60.331	130.0	388.0	0.973	0.452
PAM_media	100.051	96.0	14.924	81.0	149.0	0.896	0.002
PAM_pactivo	102.385	99.0	14.922	82.0	150.0	0.924	0.012

PAM_ppasivo	94.568	92.0	16.83	74.0	148.0	0.832	<0.001
N_antiHTA	2.667	3.0	1.284	1.0	5.0	0.901	0.002
Carot_Dcha_IMT	1.207	0.98	0.65	0.54	3.11	0.855	<0.001
Carot_lzda_IMT	1.342	1.02	0.745	0.49	3.73	0.859	<0.001
Fem_Dcha_IMT	1.428	0.92	1.05	0.5	4.75	0.771	<0.001
Fem_lzda_IMT	1.459	0.92	1.016	0.6	4.5	0.785	<0.001
E_Median	5.265	4.8	1.974	2.9	11.6	0.853	<0.001
CAP_Med	244.065	231.0	67.18	131.0	399.0	0.924	0.030

**Tabla 2. Características descriptivas de la muestra.**

Como se puede observar en la **tabla 2** de los 39 pacientes, 18 fueron hombres y 21 mujeres. De los 31 a los que se realizó ecografía, 13 fueron hombres y 18 mujeres. La media de edad fue de 52 años, presentando todos ellos al menos 1 fármaco como tratamiento antihipertensivo, predominando los IECAs respecto del resto de fármacos, con una mediana de tres fármacos por paciente. El IMC medio fue de 29,65, lo que nos sitúa en una población de predominio con sobrepeso, al límite con la obesidad grado I. A su vez, el perímetro abdominal también fue elevado, con una media de 95 cm.

Del resto de parámetros analíticos rutinarios, la glucosa en ayunas se situó en una mediana de 101, con un total de 5 diabéticos no insulino dependientes. En cuanto al colesterol y triglicéridos, la media y mediana respectivamente también se sitúan en rangos de normalidad. A destacar, de nuestros pacientes 17 tomaban estatinas y tan sólo 2 asociaban fibratos.

El FIB-4, calculado como  $[\text{edad (años)} \times \text{AST (UI/L)}] / [\text{plaquetas (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (UI/L)}}]$  situó su mediana en 1.0018 con sólo dos pacientes con valores  $\geq 3.5$ , indicativo de fibrosis.

Los valores de aldosterona, actividad de renina y el CAR fueron muy dispersos y heterogéneos, y no siguieron una distribución normal, alcanzando valores extremos en un alto porcentaje de casos. Estos valores podrían estar influidos por el tratamiento antihipertensivo que tomaban los pacientes en el momento de la prueba.

Las presiones medias globales y por períodos en el MAPA (período activo = diurno, período pasivo = nocturno) fueron ligeramente elevadas.

En cuanto a las mediciones por ecografía, ninguna de ellas siguió una distribución normal. Todas sus medianas se sitúan por encima de 0,9 cm, valor de corte para la normalidad. Es decir, en nuestra población al menos la mitad de los pacientes tienen una ecografía patológica

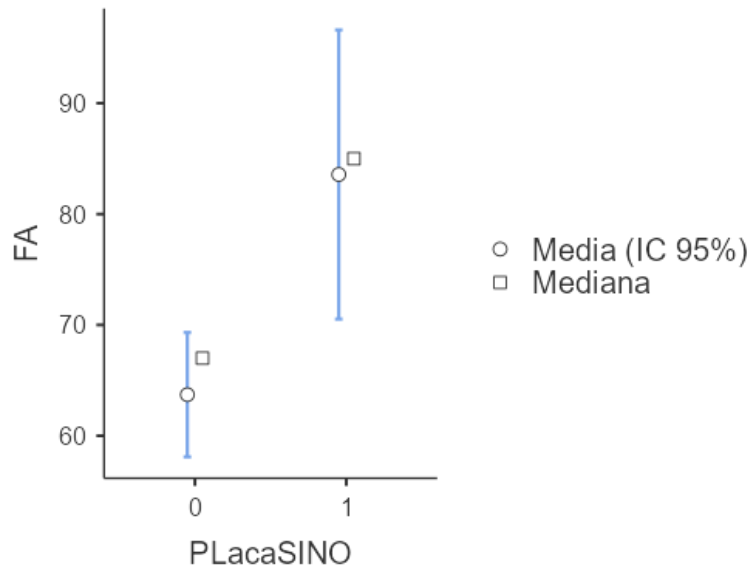
En cuanto a las mediciones por FibroScan, a mediana obtenida fue de 4.4, indicativa de fibrosis intermedia y sólo un paciente mostró valores de fibrosis.

Variable	PLacaSINO	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
P_Cintura	0	94.571	91.250	71.000	135.00
	1	95.427	99.000	75.050	123.00
Glucosa	0	98.235	92	75	148
	1	114.714	98.000	83	276
Col_total	0	200.588	189	150	344
	1	172.143	178.000	105	230
Trigliceridos	0	99.063	83.500	46	199
	1	151.929	116.000	46	656
HDL	0	60.500	57.000	44	86
	1	52.357	54.000	24	87
EDAD	0	44.204	43.526	25.285	61.50
	1	65.486	62.923	51.764	79.58
IMC	0	28.739	26.670	19.400	46.10
	1	28.500	27.585	19.360	37.81
Peso	0	78.321	76.550	55.400	124.00
	1	76.936	75.100	52.700	101.30
LDL	0	127.375	118.500	78	238
	1	108.071	111.000	56	148
FA 0	0	63.706	67	43	88
	1	83.571	85.000	51	145
GGT	0	45.176	26	11	146
	1	28.500	24.500	11	63
GOT_AST	0	28.882	22	14	77
	1	25.357	23.000	17	41
GPT_ALT	0	30.176	18	9	98
	1	27.143	23.000	12	65
FIB4	0	1.049	0.923	0.473	4.00
	1	1.675	1.369	0.847	3.27
Activ_Renina	0	2.441	0.700	0.100	17.15
	1	7.190	0.970	0.100	44.26
Aldosterona	0	20.264	15.200	8.930	90.26
	1	15.917	13.480	5.040	42.78
ARP_Aldosterona	0	42.880	23.907	0.548	197.70
	1	56.930	9.438	0.353	308.00
PAM_media	0	104.118	97	81	149
	1	93.214	93.000	82	115
PAM_pactivo	0	106.647	101	82	150
	1	95.500	95.500	82	115
PAM_ppasivo	0	96.706	93	74	148



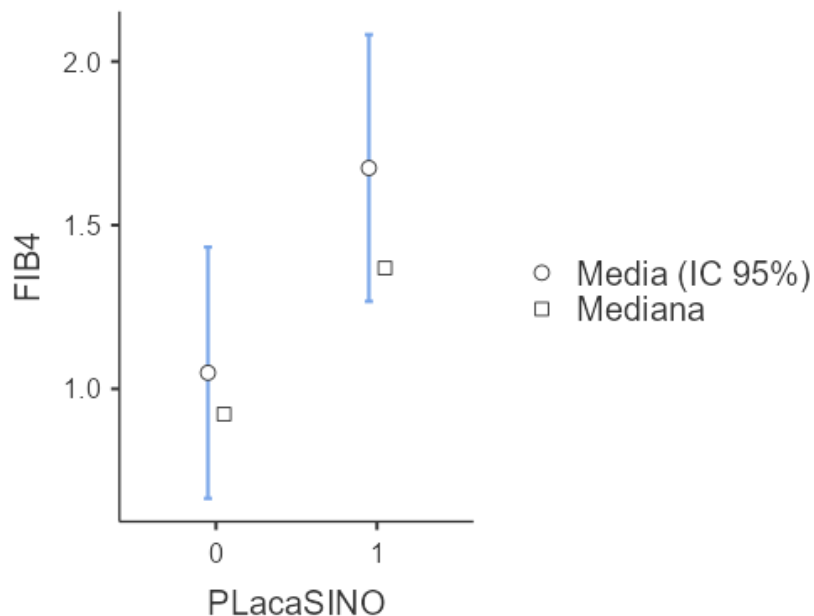
- **FA:** se observaron mayores cantidades de fosfatasa alcalina en los sujetos con placa (67 U/L vs 85 U/L).

FA	T de Student	-2.92199*	29.00	0.007
	U de Mann-Whitney	54.00		0.010



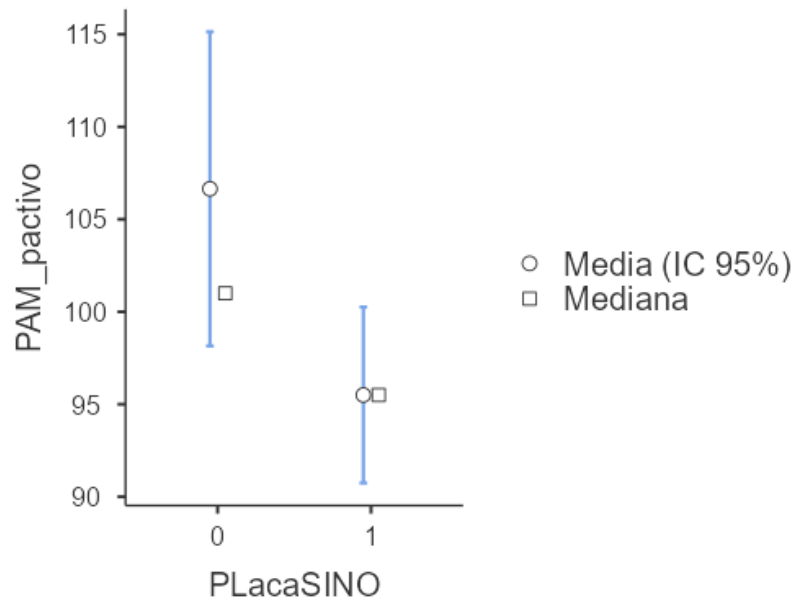
- **FIB4:** también fueron más elevados en sujetos con placa (mediana 0,92 vs 1,39).

FIB4	T de Student	-2.18211	29.00	0.037
	U de Mann-Whitney	38.00		< .001



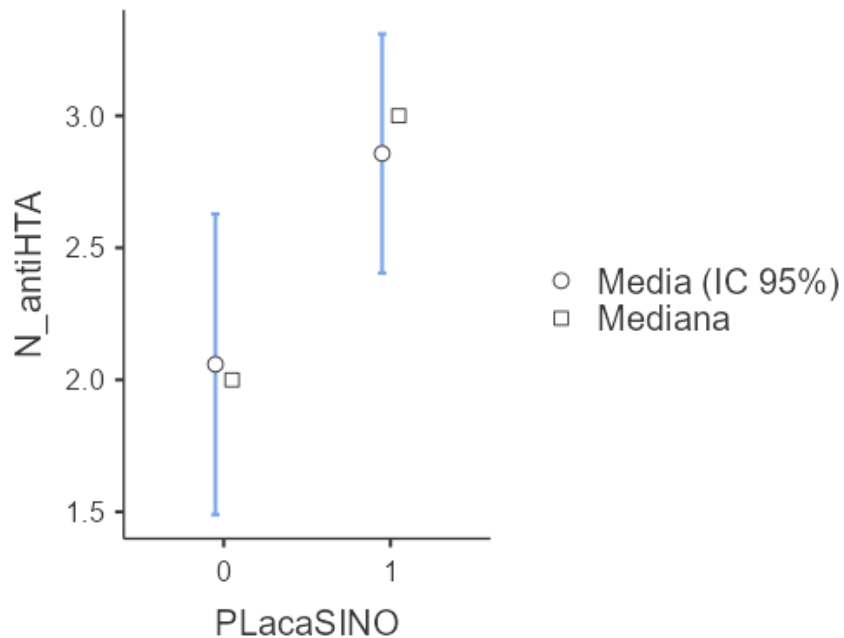
- **PAM P. activo:** significativamente inferior en los que presentaban placa (media 101 mmHg en ausencia de placa vs 95 mm Hg en los que la presentaban).

PAM_pactivo	T de Student	2.11590*	29.00	0.043
	U de Mann-Whitney	75.00		0.084



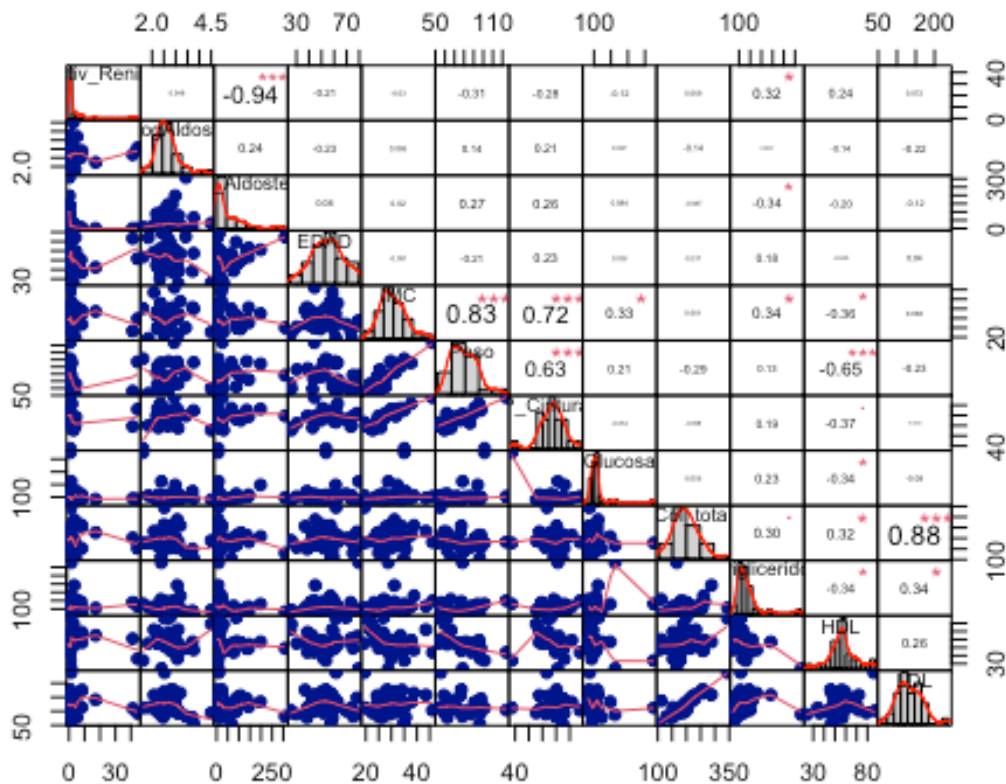
- **Nº antihipertensivos:** mediana de 2 fármacos en los que no presentaban placa y 3 en los que sí.

N_antiHTA	T de Student	-2.08452	29.00	0.046
	U de Mann-Whitney	65.00		0.028



En el resto de las variables, pese a existir diferencias visibles entre ambos grupos, como peor control glucémico, triglicéridos más altos y niveles de HDL más bajos en el grupo con placa, estas no fueron estadísticamente significativas en su análisis.

b. Correlación en el estudio comparado de múltiples variables  
Comparación estudio del HAP con esteatosis hepática analítica



**Ilustración 2. Hiperaldosteronismo vs esteatosis hepática analítica.**

En el siguiente gráfico se observa el estudio de correlaciones de Spearman de numerosas variables. Hablaremos de ellos desglosándolo según su nivel de asociación:

Correlación fuerte:

- Actividad de renina y cociente Aldosterona/ARP: a mayor aumento de la ARP, disminuye el cociente; lógico por encontrarse en el denominador del cociente.
- IMC y peso, IMC y perímetro de cintura y peso y perímetro de cintura: correlación positiva y fuerte al ser factores de riesgo interrelacionados del riesgo cardiovascular.
- Triglicéridos y HDL: correlación negativa, a mayores niveles de triglicéridos, menores de HDL, correspondiente a un paciente tipo de elevado riesgo cardiovascular.
- Colesterol total y colesterol LDL: correlación positiva, ambos aumentan conjuntamente.

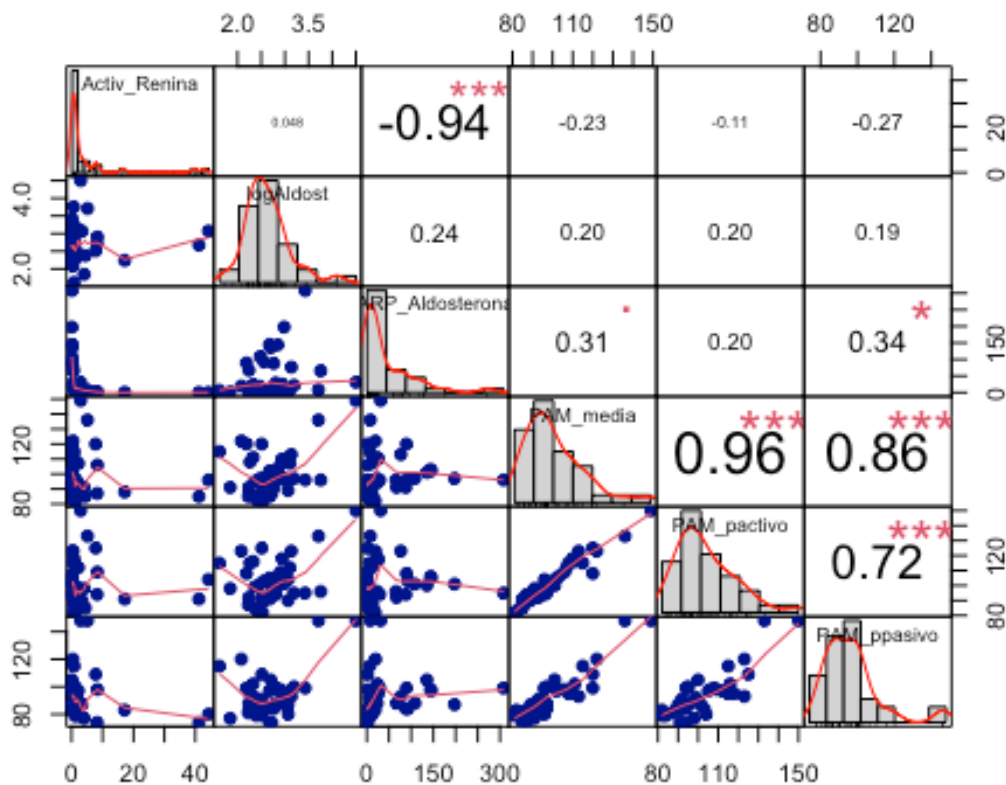
- Peso y HDL: correlación negativa, a mayor peso menos HDL.

Correlación intermedia:

- Actividad de renina y aldosterona/ARP y triglicéridos:
- IMC y glucosa, triglicéridos y HDL: a mayor aumento del IMC, mayor aumento de glucosa y triglicéridos en sangre, y mayor disminución del HDL, compatible con un perfil de riesgo cardiovascular elevado.
- Perímetro de cintura, colesterol total y triglicéridos y HDL: correlación negativa, en línea con lo anterior.
- Triglicéridos y LDL: correlación positiva, compatible con el riesgo cardiovascular aumentado.

Como interpretación global, vemos que en nuestra muestra existe un riesgo cardiovascular aumentado, con componente de obesidad central y un perfil lipídico aterogénico con colesterol total, LDL y triglicéridos aumentados de manera global y disminución del HDL, sin gran asociación en este caso con las alteraciones glucémicas. Los valores de aldosterona no se correlacionaron con ninguna de las variables del perfil cardiometabólico.

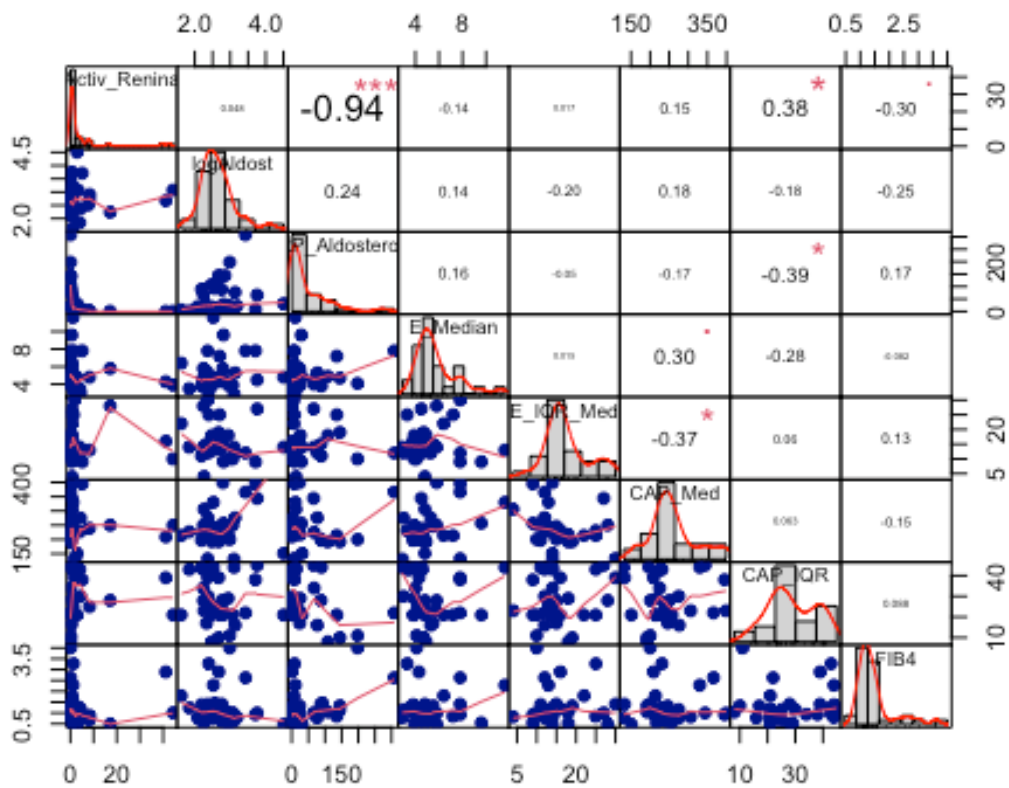
## Comparación estudio del HAP con cifras de PAM en MAPA



**Ilustración 3. Hiperaldosteronismo vs cifras de Presión Arterial Media en MAPA.**

Observamos correlaciones débiles entre el cociente aldosterona/ARP y la PAM media y la PAM del período pasivo, así como correlaciones fuertes interperíodos de la PAM. Su interpretación clínica es que existe una ligera asociación entre presiones más elevadas y elevación del cociente mencionado.

Comparación estudio HAP con estudio de imagen de esteatosis hepática y FIB4

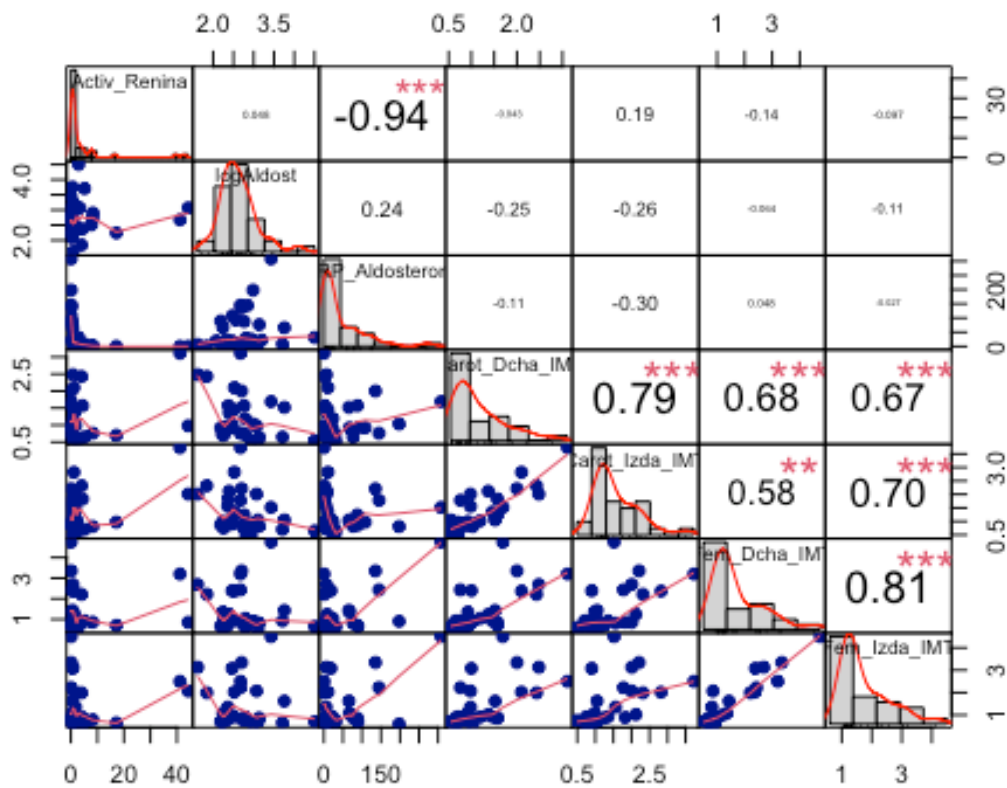


**Ilustración 4. Hiperaldosteronismo vs esteatosis hepática por imagen y FIB4.**

Correlaciones moderadas:

- Actividad de renina y FIB4: débil y negativa, es decir, a mayor ARP, menos FIB4.
- Fibrosis hepática y esteatosis hepática: positiva, débil.

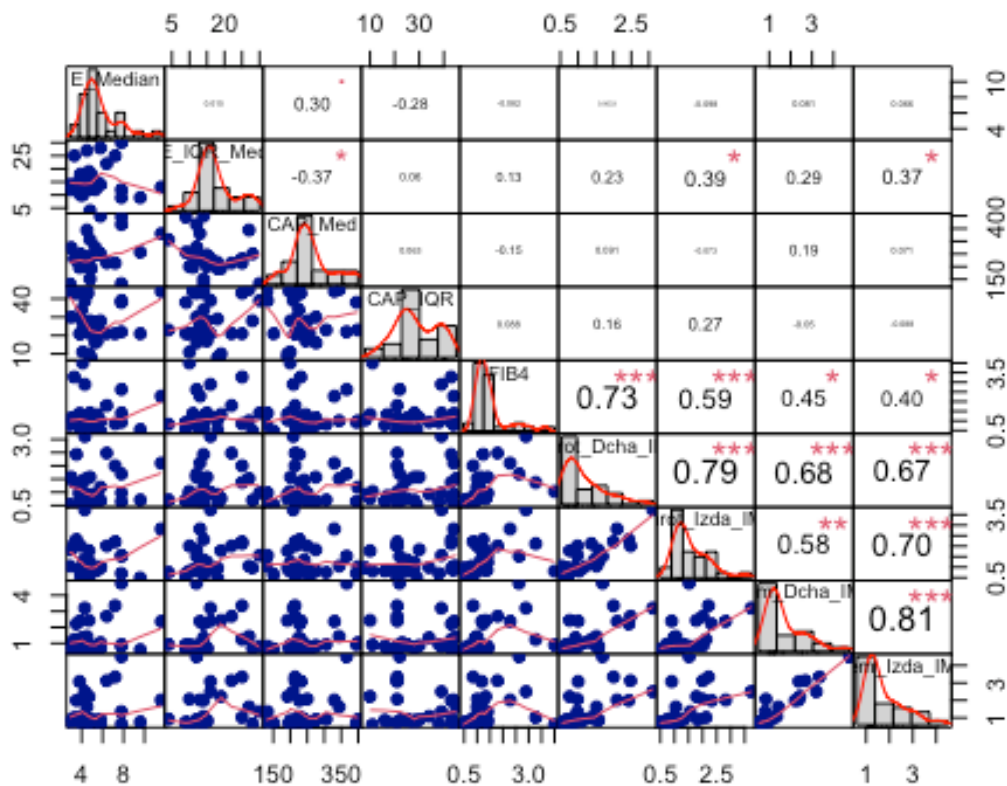
Comparación estudio HAP con presencia de placas ateroscleróticas por territorios



**Ilustración 5. Hiperaldosteronismo vs placas ateroscleróticas por territorios.**

No observamos correlación significativa entre el estudio del hiperaldosteronismo y la presencia de aterosclerosis. Sí existe asociación entre presentar placa en una localización y que existe en los demás.

Comparación esteatosis hepática por imagen y FIB4 con presencia de placas ateroscleróticas por territorios



**Ilustración 6. Esteatosis hepática por imagen y FIB4 vs placas ateroscleróticas por territorios.**

Correlaciones fuertes:

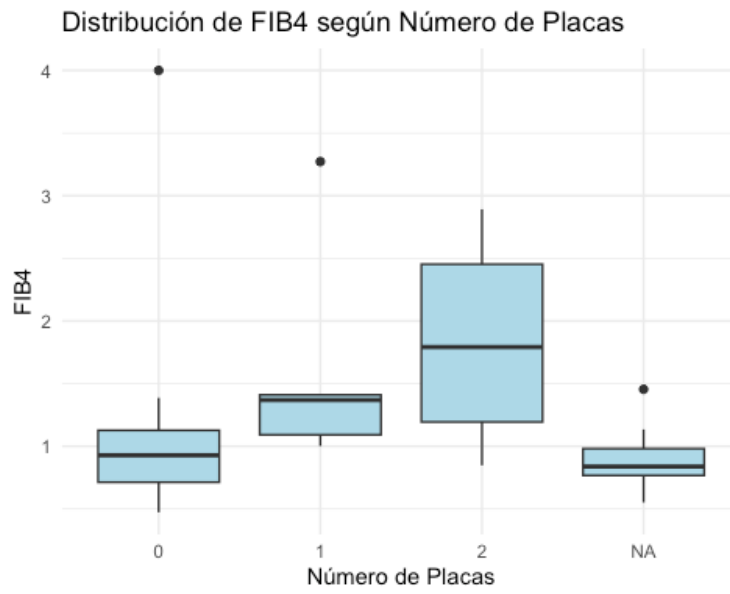
- FIB4 y placa en carótida derecha.
- Se observa una fuerte correlación en general tener placa en un territorio con tener placa en cualquiera de los demás.

Correlaciones moderadas:

- FIB4 y placa en carótida izquierda y ambas femorales.

No se han observado correlaciones entre la presencia de fibrosis o esteatosis y la presencia de placas.

La interpretación clínica muestra que la FIB4 presenta una correlación con la presencia de aterosclerosis, sobre todo a nivel de carótida derecha. Ilustrado con el siguiente gráfico:



***Ilustración 7. Distribución FIB4 según nº de placas.***

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en nuestra cohorte revelan algunas consideraciones, que si bien distan de lo que pretendíamos demostrar inicialmente, nos permiten sacar algunas conclusiones.

Para empezar, existen diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con placa y sin ella: estos primeros son más mayores, con peor perfil hepático (niveles de FA superiores), con un índice FIB4 superior y menor PAM en el período activo, que podría justificarse con el siguiente dato: mayor toma de antihipertensivos (3 vs 2), lo que implicaría un peor control de la tensión arterial. Por tanto, dentro de nuestra población, tenemos un subgrupo más mayor y más enfermo; peor controlado a nivel hepático e hipertensivo y con más aterosclerosis.

En cuanto al estudio de correlaciones, no se encontró una relación plausible entre la ARP y la aldosterona, probablemente causada por el perfil de paciente seleccionado, ya tratado con antihipertensivos que modifican esta relación.

Tampoco se encontró relación entre los valores de aldosterona y ARP o su cociente con la presencia de placas ateroscleróticas.

En cuanto al perfil cardiometabólico, observamos que nuestros pacientes tienen un riesgo de enfermedad cardiovascular aumentado, cumpliendo criterios de síndrome metabólico.

En cuanto a presencia de HTA, sí observamos leve asociación entre elevaciones del cociente aldosterona/ARP y elevaciones de la PA en algunos períodos del MAPA. Según las últimas recomendaciones de algunas Sociedades Científicas, la elevación del cociente sería buen método de cribado de hiperaldosteronismo primario en pacientes hipertensos, y cada vez más evidencia apoya hacerlo de manera sistemática. Sin embargo, en nuestro caso, este puede estar alterado por un importante factor de confusión como es la presencia de fármacos previos, y tampoco existe una correlación con la aldosterona, que apoyaría más aún el diagnóstico de HAP. (36)

En cuanto a la interpretación de la esteatosis y fibrosis hepática por imagen, la débil correlación entre ellas puede ser por la limitación de la muestra y la presencia de

factores relacionados con síndrome metabólico y obesidad, donde la medida e interpretación de los resultados puede estar limitada.(37)

El hallazgo principal del estudio fue que aquellos pacientes con niveles más elevados de FIB4 presentaron mayores niveles de placa ateroscleróticas en todos los territorios. Ya en otros estudios, estaba descrita esta relación del FIB4 para predecir enfermedad aterosclerótica en pacientes con hígado graso, sobre en todo si es avanzada, con un valor predictivo positivo de incluso el 63% para detectar esta entidad. (38) . En otro estudio, se averiguó también una correlación entre niveles más elevados de FIB4 y mayor enfermedad arterial de extremidades inferiores en pacientes con MASLD. (39) En otro estudio en el que se evaluó el riesgo cardiovascular entre pacientes con MASLD y MetALD, también se observaron en los segundos mayores niveles de aterosclerosis y FIB4. (40)

Estos hallazgos en la literatura coinciden con los de nuestra muestra, si bien es verdad que su interpretación debe ser cuidadosa y todavía falta mucho por investigar mediante estudios más potentes, se podría considerar el FIB4 no solo como un método de cribado de fibrosis hepática, sino también como un elemento de screening o predictor de aterosclerosis en este tipo de pacientes.

### **a. Limitaciones**

Este trabajo cuenta con múltiples limitaciones comentaremos a continuación.

Para empezar, el estudio cuenta con un diseño transversal, lo que de entrada le impide demostrar causalidad entre las variables estudiadas. Además, el tamaño muestral limitado (n=39 que se reduce a n=31 en los análisis por ecografía), lo que disminuye su potencia estadística, y el método de selección mediante casos consecutivos conlleva a cumplir con el sesgo de selección, ya que este se ha realizado en la consulta de Medicina Interna, donde habitualmente acuden hipertensos de difícil control que son derivados de Atención Primaria tomando ya al menos un fármaco.

Por otro lado, existe una gran heterogeneidad en la muestra, sobre todo en los valores hormonales medidos, que han limitado los resultados y sus posibles asociaciones. La ya mencionada toma previa de antihipertensivos por parte de los pacientes modifica los valores de aldosterona, ARP y su cociente, disminuyendo su validez para el estudio.

Además, no se valoraron posibles factores de confusión, como el sexo, la situación económica o sociodemográfica.

En cuanto a las mediciones hepáticas, el método de medición de la fibrosis y esteatosis se realizó con FibroScan, que, aunque es un método validado y correcto, no es el gold standard como la biopsia hepática o la resonancia magnética, y puede estar sometido a infra o supraestimaciones.

En conclusión, se trata de un estudio de carácter exploratorio a pequeña escala y con notables limitaciones que impiden obtener resultados sólidos y con suficiente evidencia, por lo que se necesitarían más estudios con mayor número muestral y potencia estadística.

## CONCLUSIONES

- En nuestra muestra, no encontramos asociación estadísticamente significativa entre los niveles de aldosterona y los mayores niveles de HTA, esteatosis hepática o la aterosclerosis arterial.
- Tampoco se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la esteatosis o fibrosis hepática medida por FibroScan y el hiperaldosteronismo primario, mayores niveles de HTA o la aterosclerosis arterial.
- Sin embargo, se observó mayores niveles de FIB4 en los pacientes con más aterosclerosis, lo que sugiere que este índice podría utilizarse también como marcador de cribado en subpoblaciones de riesgo, como los que presentan factores de riesgo para el hígado graso como el síndrome metabólico.
- En nuestra muestra, los pacientes presentaban un claro síndrome metabólico, por lo que es una población con mayor riesgo cardiovascular que la población general.
- En nuestra muestra, los pacientes con placa aterosclerótica fueron más mayores, con peor perfil hepático y peor control arterial, necesitando más fármacos antihipertensivos para ello.
- El diseño del estudio, su pequeño tamaño muestral y la heterogeneidad de la muestra limitan enormemente sus resultados, por lo que son necesarios nuevos estudios de mayor potencia estadística para confirmar nuestras hipótesis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Hipertensión [Internet]. 2023 [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
2. McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, Christodorescu RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* [Internet]. 2024 Oct 7 [cited 2025 Aug 4];45(38):3912–4018. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
3. De Freminville JB, Gardini M, Cremer A, Camelli S, Baron S, Bobrie G, et al. Prevalence and Risk Factors for Secondary Hypertension in Young Adults. *Hypertension*. 2024 Nov 1;81(11):2340–9.
4. Battistoni A, Canichella F, Pignatelli G, Ferrucci A, Tocci G, Volpe M. Hypertension in Young People: Epidemiology, Diagnostic Assessment and Therapeutic Approach. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2015 Dec 8;22(4):381–8.
5. Savard S, Amar L, Plouin PF, Steichen O. Cardiovascular Complications Associated With Primary Aldosteronism. *Hypertension*. 2013 Aug;62(2):331–6.
6. Reincke M, Fischer E, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Pallauf A, et al. Observational study mortality in treated primary aldosteronism: the German Conn's registry. *Hypertension*. 2012 Sep;60(3):618–24.
7. Stowasser M, Sharman J, Leano R, Gordon RD, Ward G, Cowley D, et al. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Sep;90(9):5070–6.
8. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, Bettoni G, Muiesan ML, Tiberio G, et al. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. *Hypertension*. 1998 Jan;31(1 Pt 2):335–41.

9. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709–17.
10. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Apr 19;45(8):1243–8.
11. Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Ermani M, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Feb;91(2):454–9.
12. Brian Byrd J, Turcu AF, Auchus RJ. Primary aldosteronism: Practical approach to diagnosis and management. *Circulation*. 2018;138(8):823–35.
13. Parisien-La Salle S, Brown JM, Mahrokhian S, Hanna I, Honzel B, Tsai LC, et al. Subclinical Primary Aldosteronism Is Characterized by Maladaptive Natriuretic Peptide and Adrenal Hormonal Physiology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 Feb 26;
14. Vaidya A, Carey RM. Evolution of the primary aldosteronism syndrome: Updating the approach. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020 Dec 1;105(12):3771–83.
15. Piaditis G, Markou A, Papanastasiou L, Androulakis II, Kaltsas G. PROGRESS IN ALDOSTERONISM: A review of the prevalence of primary aldosteronism in pre-hypertension and hypertension. *Eur J Endocrinol*. 2015 May;172(5):R191–203.
16. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PN, Williams GH, et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism. *Ann Intern Med*. 2020 Jul 7;173(1):10–20.
17. Inoue K, Goldwater D, Allison M, Seeman T, Kestenbaum BR, Watson KE. Serum Aldosterone Concentration, Blood Pressure, and Coronary Artery Calcium. *Hypertension*. 2020 Jul;76(1):113–20.
18. Hu Y, Zhang J, Liu W, Su X. Determining the Prevalence of Primary Aldosteronism in Patients With New-Onset Type 2 Diabetes and Hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Apr 1;105(4):1079–85.

19. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1,125 Hypertensive Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Dec;48(11):2293–300.
20. Kline GA, Darras P, Leung AA, So B, Chin A, Holmes DT. Surprisingly low aldosterone levels in peripheral veins following intravenous sedation during adrenal vein sampling. *J Hypertens*. 2019 Mar;37(3):596–602.
21. Tanabe A, Naruse M, Takagi S, Tsuchiya K, Imaki T, Takano K. Variability in the Renin/Aldosterone Profile under Random and Standardized Sampling Conditions in Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun;88(6):2489–94.
22. Vaidya A, Underwood PC, Hopkins PN, Jeunemaitre X, Ferri C, Williams GH, et al. Abnormal Aldosterone Physiology and Cardiometabolic Risk Factors. *Hypertension*. 2013 Apr;61(4):886–93.
23. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *The Lancet*. 2015 Nov;386(10008):2059–68.
24. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, Ratziu V, Bugianesi E, Francque S, et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024 Sep 1;81(3):492–542.
25. Grander C, Grabherr F, Tilg H. Non-Alcoholic fatty liver disease: Pathophysiological concepts and treatment options. Vol. 119, *Cardiovascular Research*. Oxford University Press; 2023. p. 1787–98.
26. Leopold JA, Ingelfinger JR. Aldosterone and Treatment-Resistant Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2023 Feb 2;388(5):464–7.
27. Shen D, Cai X, Hu J, Song S, Zhu Q, Ma H, et al. Associating plasma aldosterone concentration with the prevalence of MAFLD in hypertensive patients: insights from a large-scale cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15.
28. Fallo F, Dalla Pozza A, Tecchio M, Tona F, Sonino N, Ermani M, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Aldosteronism: A Pilot Study. *Am J Hypertens*. 2010 Jan 1;23(1):2–5.

29. Zhang X, Wong GL, Yip TC, Tse Y, Liang LY, Hui VW, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent liver-related events in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2022 Aug 24;76(2):469–82.
30. Polyzos SA, Kountouras J, Zafeiriadou E, Patsiaoura K, Katsiki E, Deretzi G, et al. Effect of spironolactone and vitamin E on serum metabolic parameters and insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2011 Dec 24;12(4):498–503.
31. Hirose A, Ono M, Saibara T, Nozaki Y, Masuda K, Yoshioka A, et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits fibrosis in rat nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2007 Jun;45(6):1375–81.
32. PAPAETHYMIU A, DOULBERIS M, KARAFYLLIDOU K, CHATZIMICHAEL E, DERETZI G, EXADAKTYLOS AK, et al. Effect of spironolactone on pharmacological treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinology*. 2023 Sep;48(3).
33. Shen D, Song S, Hu J, Cai X, Zhu Q, Zhang Y, et al. The potential of spironolactone to mitigate the risk of nonalcoholic fatty liver disease in hypertensive populations: evidence from a cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2025 Sep 29;37(9):1010–20.
34. Ciardullo S, Grassi G, Mancina G, Perseghin G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. Vol. 34, *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 365–71.
35. Tang ASP, Chan KE, Quek J, Xiao J, Tay P, Teng M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease increases risk of carotid atherosclerosis and ischemic stroke: An updated meta-analysis with 135,602 individuals. *Clin Mol Hepatol*. 2022 Jul 1;28(3):483–96.
36. Faconti L, Kulkarni S, Delles C, Kapil V, Lewis P, Glover M, et al. Diagnosis and management of primary hyperaldosteronism in patients with hypertension: a practical approach endorsed by the British and Irish Hypertension Society. *J Hum Hypertens*. 2024 Jan 1;38(1):8–18.
37. clinical FibroScan<sup>®</sup> and transient elastography How does it fit in with ultrasound?

38. Kubotsu Y, Sakamoto Y, Tago M, Chihara A, Norita M, Inadomi C, et al. FIB-4 Index and Liver Stiffness Measurement are Potential Predictors of Atherosclerosis in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2025;32(2):239–52.
39. Zhang C, Ying Y, Ru Y, Wu Z, Tian Y, Shen P, et al. Association between FIB-4 index and lower extremity arterial disease in MASLD patients: a cross-sectional study. *Lipids in Health and Disease* . 2025 Dec 1;24(1).
40. Wang SW, Wang C, Cheng YM, Hsieh TH, Wang CC, Kao JH. Liver and atherosclerotic risk of alcohol consumption in patients with metabolic dysfunction-associated Steatotic Liver Disease. *Atherosclerosis*. 2025 Apr;403:119161.