



Pontificia Universidad  
Católica del Ecuador | Sede  
Ambato

## **ESCUELA DE SALUD Y BIENESTAR**

**Tema:**

**DISFUNCIÓN ENDOTELIAL ESPLÁCNICA Y MARCADORES VASCULARES EN LA PROGRESIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**Proyecto de investigación previo a la obtención del título de Médico General**

**Línea de investigación:**

**VIDA DIGNA Y SALUD INTEGRAL**

**Autor:**

**Ricardo Fernando Suárez Mera**

**Directora:**

**Mg. Cinthia Katherine Galarza Galarza**

**Ambato – Ecuador**

**Marzo 2026**

## DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y RESPONSABILIDAD

Yo: **RICARDO FERNANDO SUÁREZ MERA**, con cédula de ciudadanía **1850395771**, autor del trabajo de titulación intitulado: "DISFUNCIÓN ENDOTELIAL ESPLÁCNICA Y MARCADORES VASCULARES EN LA PROGRESIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA", previo a la obtención del título profesional de **MÉDICO GENERAL**, en la escuela de **SALUD Y BIENESTAR**.

1. Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
2. Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE Ambato, el referido trabajo de titulación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.

Ambato, marzo 2026



Ricardo Fernando Suárez Mera

CC. 1850395771

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR  
SEDE AMBATO  
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO**

**Tema:**

**DISFUNCIÓN ENDOTELIAL ESPLÁCNICA Y MARCADORES VASCULARES EN LA PROGRESIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**Línea de investigación:**

**VIDA DIGNA Y SALUD INTEGRAL**

**Autor:**

**Ricardo Fernando Suárez Mera**

**Cynthia Katherine Galarza Galarza, Méd. Mg.**

**CC. 1805115381**

**CALIFICADOR**

f. 

**María Gabriela Viteri Freire, Méd. Mg.**

**CALIFICADOR**

f. 

**Blanca Belén Guilcapi Baldeón, Méd. Esp.**

**CALIFICADOR**

f. 

**Freddy Patricio Mayorga Valle, Dr. Esp.**

**DIRECTOR ESCUELA DE SALUD Y BIENESTAR**

f. 

**Diego Gonzalo Coca Chanalata, Dr. Mg.**

**PROSECRETARIO PUCE AMBATO**

f.   


**Ambato – Ecuador**

**Marzo 2026**

## DEDICATORIA

A mi madre, cuya fuerza silenciosa y amor sin condiciones me sostuvieron en cada jornada. A mis dos hermanos, cómplices de ruta, por su lealtad que no exige palabras. A mis abuelos, memoria viva de trabajo y dignidad, por enseñarme que el mérito se labra día a día. A mi novia, por su paciencia, su fe en mí cuando faltaba la mía y por recordarme que también se investiga para cuidar mejor.

Y a mí. A mi disciplina, a mi terquedad bien entendida, a mis horas de estudio cuando nadie veía, a mis renunciaciones y a mis logros. Esta tesis también es un reconocimiento a mi propio esfuerzo: me la dedico sin pudor, porque me la gané.

Ricardo Fernando Suárez Mera

## AGRADECIMIENTO

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Sede Ambato (PUCESA), por brindarme la formación académica, el rigor metodológico y el entorno humano necesarios para culminar este trabajo. A su Facultad y a la Escuela de Ciencias de la Salud por sostener una cultura de pensamiento crítico, servicio y excelencia que orientó cada etapa de esta investigación.

A mi dirección y tutoría de tesis, por la guía clara, la exigencia justa y la paciencia intelectual con la que encaminaron mis preguntas hacia respuestas verificables. Su acompañamiento hizo posible transformar un interés clínico en una revisión sistemática útil y replicable.

A mis docentes, por enseñarme a unir fisiopatología, evidencia y toma de decisiones; a los servicios clínicos que apoyaron la búsqueda bibliográfica avanzada y facilitaron el acceso a bases de datos especializadas, y a las bibliotecas de la PUCESA por su respaldo constante en la localización de textos completos y en la gestión de referencias.

A mi familia, por su apoyo incondicional, paciencia y confianza; y a mis amigos, por recordarme el equilibrio necesario durante el proceso. Este logro también es suyo.

Ricardo Fernando Suárez Mera

## RESUMEN

La hipertensión portal es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la enfermedad hepática crónica y genera una carga importante para los sistemas de salud por complicaciones y hospitalizaciones recurrentes. Sin embargo, la evidencia es heterogénea en definiciones, técnicas de medición y puntos de corte, lo que limita la aplicabilidad clínica de parámetros hemodinámicos espláncnicos y biomarcadores endoteliales. El objetivo fue analizar la asociación entre disfunción endotelial espláncnica, biomarcadores vasculares y progresión de la hipertensión portal en adultos con enfermedad hepática crónica.

Se realizó una revisión sistemática según PRISMA 2020, con literatura publicada entre 2020 y 2025. La búsqueda incluyó bases de datos biomédicas, registros de ensayos clínicos y literatura gris. Se seleccionaron artículos a texto completo en inglés, español, portugués o francés que evaluaran biomarcadores (factor von Willebrand [vWF], ADAMTS-13, CD163 soluble, monofosfato cíclico de guanosina [cGMP]) y/o técnicas no invasivas o mínimamente invasivas (rigidez esplénica, gradiente de presión portal guiado por ultrasonido endoscópico [EUS-PPG], RM de flujo 4D), con desenlaces: hipertensión portal clínicamente significativa, várices de alto riesgo, descompensación hepática, trombosis portal o mortalidad. Se incluyeron 40 estudios y, por heterogeneidad metodológica, se efectuó una síntesis narrativa.

Los hallazgos apoyan una estrategia escalonada: rigidez esplénica + vWF como tamizaje; ADAMTS-13 para refinar riesgo trombótico; y cGMP para caracterizar vasoplejía espláncnica, confirmando presión portal con HVPG o EUS-PPG. Aunque estas herramientas muestran potencial para estratificar riesgo, se requiere estandarización y validación prospectiva multicéntrica antes de definir umbrales y algoritmos aplicables.

**Palabras clave:** hipertensión portal; disfunción endotelial; factor von Willebrand; ADAMTS-13; rigidez esplénica; HVPG.

## ABSTRACT

*Portal hypertension is a leading cause of morbidity and mortality in chronic liver disease and imposes a substantial burden on health systems due to complications and hospitalizations. However, available evidence remains heterogeneous in definitions, measurement techniques, and cutoff values, limiting clinical applicability of splanchnic hemodynamic parameters and endothelial biomarkers. This study analyzed the association between splanchnic endothelial dysfunction, vascular biomarkers, and progression of portal hypertension in adults with chronic liver disease.*

*A systematic review was conducted according to PRISMA 2020 guidelines, encompassing literature published between 2020 and 2025. Searches included databases, clinical trial registries, and gray literature. Full-text articles in English, Spanish, Portuguese, or French were eligible if they evaluated endothelial biomarkers (von Willebrand factor [vWF], ADAMTS-13, soluble CD163, cyclic guanosine monophosphate [cGMP]) and/or noninvasive or minimally invasive techniques (splenic stiffness measurement, endoscopic ultrasound–guided portal pressure gradient [EUS-PPG], four-dimensional flow MRI), with outcomes including clinically significant portal hypertension, high-risk varices, hepatic decompensation, portal vein thrombosis, or mortality. Forty studies met inclusion criteria, and owing to heterogeneity, a narrative synthesis was performed.*

*Findings support a stepwise assessment strategy in which splenic stiffness combined with vWF serves as initial screening, ADAMTS-13 refines thrombotic risk stratification, and cGMP characterizes splanchnic vasoplegia, with definitive portal pressure assessment confirmed by hepatic venous pressure gradient (HVPG) or EUS-PPG. In conclusion, while emerging biomarkers and hemodynamic tools show promise for risk stratification in portal hypertension, standardization and multicenter prospective validation are essential before clinically actionable thresholds and algorithms can be widely implemented.*

**Keywords:** *portal hypertension; endothelial dysfunction; von Willebrand factor; ADAMTS-13; splenic stiffness; HVPG.*

## ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y RESPONSABILIDAD .....	ii
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO .....	iii
DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTO.....	v
RESUMEN .....	vi
ABSTRACT .....	vii
INTRODUCCIÓN .....	1
CAPÍTULO I. ESTADO DEL ARTE Y LA PRÁCTICA .....	6
1.1. Abreviaturas.....	6
1.2. Definiciones y términos clave.....	8
1.3. Limitaciones .....	20
CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO .....	24
2.1. Introducción .....	24
2.2. Estrategia metodológica.....	24
2.3. Evaluación de riesgo de sesgo .....	30
CAPÍTULO III. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	33
3.1. Caracterización general de los estudios incluidos .....	34
3.2. Evaluación de la disfunción endotelial esplácnica .....	36
3.3. Marcadores vasculares y su relación con la progresión de la hipertensión portal .....	45
3.4. Comparación entre estudios clínicos y preclínicos .....	48
CONCLUSIONES.....	58
RECOMENDACIONES .....	62
BIBLIOGRAFÍA .....	64
ANEXOS .....	76

## ÍNDICE DE FIGURAS

Ilustración 1. Diagrama de flujo PRISMA .....	29
Ilustración 2. Algoritmo clínico-traslacional para evaluación endotelial esplácnica y estratificación de hipertensión portal .....	41
Ilustración 3. Escenario A: Cirrosis compensada sin TIPS - tamizaje de CSPH y várices de alto riesgo .....	41
Ilustración 4. Escenario B: Evaluación del riesgo de trombosis portal (PVT) en cirrosis .....	43
Ilustración 5. Escenario C: Confirmación hemodinámica y monitorización de respuesta terapéutica cuando HVPG no es viable .....	44

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Marcadores endoteliales, método de medición y propósito clínico/traslacional .....	33
Tabla 2. Síntesis integradora de evidencia y reglas prácticas para evaluación endotelial y estratificación de hipertensión portal .....	56
Tabla 3. Evaluación del riesgo de sesgo de los 40 estudios incluidos (RoB 2.0, ROBINS-I/QUIPS, QUADAS-2, SYRCLE; juicio por dominio y global) .....	76

## INTRODUCCIÓN

La disfunción endotelial esplácnica y los marcadores vasculares son determinantes en la progresión de la hipertensión portal (HP), complicación prevalente en la enfermedad hepática crónica en Ecuador. La HP, derivada principalmente de cirrosis hepática, constituye un problema de salud pública, con aproximadamente 17.642 muertes por cirrosis registradas entre 2011 y 2020 y una prevalencia en ascenso, especialmente en varones mayores de 60 años. La etiología predominante en Ecuador es el alcoholismo, seguido por hepatitis viral y causas metabólicas (Abarca et al., 2005).

La epidemiología local indica que la incidencia de complicaciones graves asociadas a la HP, como hemorragia digestiva variceal, síndrome hepatorenal y ascitis, es significativa, un estudio ecuatoriano reporta ascitis en 35% de los casos, hemorragia digestiva variceal en 20% y síndrome hepatorenal en 12%. El predominio masculino y la edad avanzada se correlacionan con peor pronóstico y mayor número de hospitalizaciones (Quiñonez & Borja, 2024).

A nivel vascular, la disfunción endotelial esplácnica se manifiesta como alteración en la producción de óxido nítrico, incremento de endotelina-1, activación inmunológica y permeabilidad vascular, lo que contribuye a hipoperfusión, formación de colaterales, várices esofágicas y coagulopatías. La presencia de trastornos metabólicos y el desbalance entre mediadores proinflamatorios agrava aún más la progresión de la HP y la descompensación cirrótica (Zipprich et al., 2021).

La relevancia clínica de entender la disfunción endotelial esplácnica reside en su papel predictivo de desenlaces negativos. Marcadores como el factor von Willebrand, endotelina-1, apelin y moléculas de adhesión han demostrado asociación con mayor riesgo de sangrado, insuficiencia renal y hepatocarcinoma, lo que exige una investigación sistemática y adaptada al contexto local. La detección oportuna de estos biomarcadores podría permitir una estratificación de

riesgo más precisa, optimizar recursos y reducir morbilidad y mortalidad en la población ecuatoriana (Islam et al., 2022).

Adicionalmente, la variabilidad en la respuesta terapéutica a agentes vasoconstrictores y anticoagulantes está condicionada por el estado endotelial; por tanto, el desarrollo de algoritmos diagnósticos y pronósticos basados en la función endotelial demanda estudios robustos para integrar dichas medidas en la práctica clínica. El estudio sistemático de la disfunción endotelial esplácnica resulta pertinente para orientar estrategias de intervención, mejorar la calidad asistencial y sustentar políticas de salud que disminuyan la carga de enfermedad hepática y sus complicaciones (Garcia-Tsao et al., 2020).

### **Problema de investigación**

La evidencia disponible no define con claridad qué marcadores vasculares y parámetros hemodinámicos espláncnicos reflejan con validez la disfunción endotelial esplácnica ni cuáles predicen con precisión la progresión de la hipertensión portal en adultos con enfermedad hepática crónica. La literatura muestra heterogeneidad en definiciones, métodos de medición (HVPG/EUS-PPG, elastografía esplénica, 4D-flow MRI, paneles séricos como vWF, ADAMTS-13, cGMP, NO/ET-1), puntos de corte y desenlaces (CSPH, várices de alto riesgo, descompensación), lo que limita la comparabilidad y el uso clínico por etiología. El problema de investigación consiste en la ausencia de una síntesis sistemática que: identifique los marcadores y parámetros hemodinámicos evaluados en hipertensión porta, los clasifique según sus características y relevancia clínica; y describa los métodos de medición de la disfunción endotelial esplácnica y su relación con la progresión clínica, para delimitar patrones consistentes y vacíos que orienten futuras intervenciones diagnósticas y terapéuticas.

### **Justificación e impacto**

La hipertensión portal constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la enfermedad hepática crónica y representa una carga relevante

para los sistemas de salud. Se asocia a complicaciones graves como hemorragia digestiva, ascitis, encefalopatía y trombosis portal, que generan hospitalizaciones recurrentes, elevada utilización de recursos y deterioro progresivo de la calidad de vida. A pesar de su importancia como problema de salud pública, la caracterización de la disfunción endotelial esplácnica y su traducción a herramientas diagnósticas y de estratificación de riesgo sigue siendo limitada y heterogénea en la práctica clínica.

En muchos contextos, el diagnóstico y la evaluación de la hipertensión portal dependen de métodos invasivos de baja disponibilidad, como la medición del gradiente de presión venosa hepática, y de marcadores indirectos que no siempre han sido validados de forma robusta. Esto favorece diagnósticos tardíos, subestimación del riesgo y decisiones terapéuticas basadas en parámetros incompletos. Además, las manifestaciones clínicas pueden solaparse con otras patologías de origen gastrointestinal, hematológico o cardiovascular, lo que dificulta el reconocimiento temprano de la hipertensión portal y contribuye a retrasos en el abordaje adecuado.

La evidencia disponible sobre marcadores vasculares y parámetros hemodinámicos espláncnicos se encuentra dispersa, con diferencias en los biomarcadores estudiados, en los métodos de medición y en los desenlaces evaluados. Esta fragmentación dificulta identificar qué marcadores son consistentes, cuáles poseen mayor utilidad clínica y cómo deberían interpretarse según la etiología de la enfermedad hepática y el estadio de la hipertensión portal. Una revisión sistemática que integre y compare de manera crítica estos estudios permite reducir la incertidumbre diagnóstica, clarificar el papel de los biomarcadores endoteliales y de las medidas no invasivas y apoyar la construcción de algoritmos más precisos para la detección y la estratificación de riesgo.

El impacto potencial de este trabajo se expresa en varios niveles. En la práctica clínica, la síntesis de la evidencia puede contribuir a mejorar la identificación oportuna de pacientes en riesgo de descompensación, optimizar la indicación de procedimientos como la endoscopia o la evaluación hemodinámica y evitar

intervenciones innecesarias o tardías. En el ámbito de la salud pública, una mejor definición de marcadores y estrategias diagnósticas puede favorecer el uso más eficiente de recursos en entornos con limitaciones de acceso a técnicas invasivas y de alta complejidad. En investigación, el análisis de la calidad metodológica y de las lagunas de conocimiento orienta el diseño de futuros estudios que evalúen desenlaces clínicamente relevantes y faciliten la transición desde la descripción fisiopatológica de la disfunción endotelial hacia intervenciones diagnósticas y terapéuticas con impacto medible en la evolución de la hipertensión portal.

### **Alcance y delimitaciones**

Esta investigación sintetiza evidencia publicada entre 2020 y 2025 sobre la disfunción endotelial esplácnica y marcadores vasculares en la progresión de la hipertensión portal en adultos con enfermedad hepática crónica. Integra 40 estudios clínicos y preclínicos para mapear la utilidad diagnóstica y pronóstica de biomarcadores séricos y plaquetarios (por ejemplo, vWF, ADAMTS-13, sCD163, cGMP) y de mediciones hemodinámicas no invasivas y mínimamente invasivas (rigidez esplénica, 4D-flow MRI, EUS-PPG, HVPG como referencia). Se analizan asociaciones con desenlaces clínicamente relevantes como CSPH, várices de alto riesgo, descompensación, trombosis portal y mortalidad. La síntesis prioriza comparabilidad de métodos, desempeño por etiología y estadio, y propone reglas prácticas de estratificación cuando HVPG no está disponible. La evidencia pediátrica se usa solo como contexto y no se integra a la síntesis principal de adultos.

La selección de la evidencia considera solo estudios publicados a partir de 2020 en inglés, español, portugués o francés, de acceso completo, excluyendo revisiones no sistemáticas, editoriales y cartas. Los modelos experimentales y estudios in vitro se emplean solo como soporte teórico, sin combinarse cuantitativamente con los ensayos clínicos. Dada la elevada diversidad de plataformas tecnológicas, protocolos de imagen y puntos de corte, no se realiza un metaanálisis tradicional, optándose por una síntesis narrativa estructurada con valoración del riesgo de sesgo según el tipo de estudio. No se dispone de datos individuales de pacientes,

lo que impide efectuar recalibraciones de umbrales o análisis de interacción a nivel individual. Finalmente, la presencia de series provenientes de un único centro y la heterogeneidad etiológica pueden restringir la aplicabilidad de los resultados, por lo que las recomendaciones se ofrecen como orientaciones sujetas a validación y adaptación local.

## **Objetivos**

En el marco de la presente tesis titulada “Disfunción endotelial esplácnica y marcadores vasculares en la progresión de la hipertensión portal: revisión sistemática”, se plantea como objetivo central analizar la evidencia científica disponible acerca de la asociación entre la disfunción endotelial esplácnica, la presencia de marcadores vasculares y la progresión de la hipertensión portal en adultos con enfermedad hepática crónica. El abordaje sistemático de la literatura busca identificar patrones consistentes y vacíos de conocimiento que contribuyan a orientar futuras estrategias diagnósticas y terapéuticas. Para ello, se propone como objetivos específicos: en primer lugar, identificar los marcadores vasculares y parámetros hemodinámicos esplácnicos evaluados en el contexto de la hipertensión portal; en segundo lugar, clasificar dichos marcadores y parámetros según sus características y relevancia clínica; y finalmente, describir los métodos de medición empleados para diagnosticar la disfunción endotelial esplácnica y su relación con la progresión clínica de la enfermedad. Esta estructura permitirá una caracterización integral y actualizada del campo, aportando bases sólidas para el desarrollo de nuevas intervenciones en la práctica clínica.

## CAPÍTULO I. ESTADO DEL ARTE Y LA PRÁCTICA

### 1.1. Abreviaturas

- *IECA*: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
- *ACLD*: Enfermedad hepática crónica avanzada (Advanced Chronic Liver Disease)
- *ADAMTS13*: A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs 13 (metaloproteasa que cliva multímeros de vWF)
- *ADMA*: Asimétrica dimetilarginina (inhibidor endógeno de eNOS)
- *ALT/AST*: Alanina/aspartato aminotransferasa
- *AUC (AUROC)*: Área bajo la curva ROC
- *Beta-AR*: Receptor adrenérgico beta
- *BDL*: Ligadura del conducto biliar (Bile Duct Ligation)
- *IMC*: Índice de masa corporal
- *CBX7*: Chromobox protein 7 (regulador epigenético en mecanotransducción de LSEC)
- *CCl<sub>4</sub> (CCL4)*: Tetracloruro de carbono (modelo tóxico de fibrosis)
- *CI (IC)*: Intervalo de confianza
- *Cls*: Moléculas de adhesión celular (ICAM-1, VCAM-1)
- *ERC*: Enfermedad renal crónica
- *COX-2*: Ciclooxygenasa-2
- *PCR*: Proteína C reactiva
- *CSPH*: Hipertensión portal clínicamente significativa (HVPG  $\geq 10$  mmHg)
- *DME (SMD)*: Diferencia de medias estandarizada
- *DM (MD)*: Diferencia de medias
- *EBL*: Ligadura endoscópica de varices
- *ECA (RCT)*: Ensayo clínico aleatorizado
- *EHC*: Enfermedad hepática crónica
- *ECL*: Endotelio capilar hepático (capilarización de LSEC)
- *ELF*: Enhanced Liver Fibrosis test (prueba mejorada de fibrosis hepática)
- *EM / EndoMT*: Transición endotelio-mesénquima
- *eNOS*: Óxido nítrico sintasa endotelial

- *EVs*: Vesículas extracelulares
- *FIB-4*: Índice no invasivo de fibrosis (edad, AST, ALT, plaquetas)
- *FHVP*: Free Hepatic Venous Pressure (Presión Venosa Hepática Libre)
- *HDA*: Hemorragia digestiva alta
- *HIF-1 $\alpha$* : Factor inducible por hipoxia 1 alfa
- *HSROC*: Hierarchical Summary ROC (metaanálisis diagnóstico)
- *HSC*: Células estrelladas hepáticas
- *HPS*: Síndrome hepatopulmonar
- *HVPG*: Gradiente de presión venosa hepática
- *IHVR*: Resistencia vascular intrahepática
- *IL-1beta/IL-6/TNF-alfa*: Citocinas proinflamatorias
- *iNOS*: Óxido nítrico sintasa inducible
- *VCI*: Vena cava inferior
- *KLF2*: Kruppel-like factor 2 (mecanotransducción endotelial)
- *KPS*: Shunts portosistémicos
- *LSM/SSM*: Liver/Spleen Stiffness Measurement (elastografía hígado/bazo)
- *LSEC*: Células endoteliales sinusoidales hepáticas
- *MAPK/ERK*: Vías de señalización MAPK/ERK
- *MELD*: Model for End-Stage Liver Disease (Modelo para la enfermedad hepática terminal)
- *MRE*: Elastografía por resonancia magnética
- *NAFLD/NASH*: Hígado graso no alcohólico/esteatohepatitis
- *NBCA*: N-butil cianoacrilato
- *NITs*: Non-Invasive Tests (pruebas no invasivas)
- *NO*: Óxido nítrico
- *NOx*: Nitratos/nitritos totales
- *NSBB*: Betabloqueadores no selectivos (propranolol, carvedilol)
- *PDGFRbeta*: Receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas
- *PDE-5*: Fosfodiesterasa tipo 5
- *PIVKA-II*: Proteína inducida por ausencia de vitamina K
- *PLT*: Plaquetas
- *POPH*: Hipertensión portopulmonar
- *PPVL*: Ligadura parcial de la vena porta (modelo de HP sin cirrosis)

- *ROCK*: Rho-associated protein kinase (proteína quinasa asociada a Rho)
- *sEH*: Soluble epoxide hydrolase (epoxida hidrolasa soluble)
- *sGC*: Guanilato ciclasa soluble
- *SGLT2i*: Inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2
- *TAA*: Tioacetamida (modelo de fibrosis/HP)
- *TACE*: Quimioembolización transarterial
- *TE*: Elastografía transitoria
- *TGF- $\beta$* : Transforming growth factor beta (Factor de crecimiento transformante beta)
- *TIPS*: Shunt portosistémico intrahepático transyugular
- *VEGF/VEGFR-2*: Factor de crecimiento endotelial vascular / receptor 2
- *vWF (vWF-Ag)*: Factor de von Willebrand (antígeno)
- *WHVP/FHVP*: Ver FHVP/WHVP (cálculo de HVPG)
- *WHVP*: Wedged Hepatic Venous Pressure (Presión Venosa Hepática Enclavada)

## 1.2. Definiciones y términos clave

*Hipertensión portal (HP)*: aumento sostenido de la presión en el sistema porta. Clínicamente se cuantifica de forma indirecta mediante HVPG. Resulta de IHVR (fibrosis, capilarización sinusoidal, contracción de HSC, vasoconstricción intrahepática) y aumento del inflow esplácnico (vasodilatación/angiogénesis).

*HVPG (gradiente de presión venosa hepática)*: diferencia WHVP – FHVP. Referencia invasiva de severidad de HP. Umbrales: CSPH  $\geq 10$  mmHg;  $\geq 12$  mmHg se asocia a hemorragia variceal. Respuesta hemodinámica: HVPG  $\leq 12$  mmHg o  $-20\%$  desde basal.

*CSPH (hipertensión portal clínicamente significativa)*: se asocia a descompensación (varices, ascitis). Se define por HVPG o por NITs combinados validados (p. ej., LSM + plaquetas).

*Endotelio sinusoidal hepático (LSEC):* monocapa con fenestraciones; regula intercambio y resistencia microvascular. La capilarización (pérdida de fenestraciones + membrana basal) y la disfunción de eNOS elevan la IHVR. Cambios en mecanotransducción (p. ej., KLF2, CBX7) agravan HP.

*Disfunción endotelial esplácnica:* alteración del tono y reactividad en la vasculatura mesentérica: vasodilatación (aumento de NO/PROSTANOIDES), angiogénesis (aumento de VEGF) y colaterales que conlleva a flujo portal.

*Vasodilatación esplácnica:* reducción del tono arteriolar mesentérico que aumenta el retorno portal. Parte de la circulación hiperdinámica de la cirrosis.

*Angiogénesis esplácnica/portosistémica:* neovascularización y colaterales mediadas por VEGF/VEGFR-2, HIF-1 $\alpha$ , citoquinas. Mantiene la HP y favorece varices y PHG.

*Biomarcadores vasculares/endoteliales:* moléculas/partículas que reflejan activación endotelial, hemostasia, vasomoción o angiogénesis. Utilidad: diagnóstico (CSPH), pronóstico (descompensación/mortalidad) y monitorización (HVPG).

*vWF-Ag:* indicador de activación/distrés endotelial; se asocia a HVPG, CSPH y eventos. La relación vWF/ADAMTS13 captura trombosis microvascular y riesgo.

*ADAMTS13:* metaloproteasa que cliva multímeros de vWF. Baja actividad da como resultado multímeros ULvWF, microangiopatía y peor pronóstico.

*sCD163:* marcador de activación de macrófagos; correlaciona con CSPH y desenlaces. Integra inflamación-endotelio.

*ELF:* panel sérico (hialuronano, PIIINP, TIMP-1). Con sCD163 mejora la identificación de CSPH.

*Copeptina (CT-proAVP)*: sustituto estable de vasopresina, se asocia a HVPG, hemodinámica sistémica y pronóstico en ACLD.

*Endotelina-1 (ET-1)*: vasoconstrictor potente; niveles elevados en el lecho porta incrementan IHVR. ETA/ETB son dianas terapéuticas.

*ADMA*: inhibe eNOS; niveles altos indican déficit funcional de NO y mayor IHVR.

*EVs (vesículas extracelulares)*: exosomas/microvesículas (proteínas/ARN). EVs de hepatocito (ASGPR1+) y endotelio se correlacionan con HVPG y actividad de la enfermedad.

*Vía NO-sGC-cGMP*: NO activa sGC en cGMP produce relajación del músculo liso. En cirrosis, disminución de NO intrahepático; restaurarlo (sGC/PDE-5) y disminuye HVPG.

*PDE-5*: degrada cGMP. Su inhibición aumenta cGMP.

*ROCK (Rho-kinasa)*: aumenta la contractilidad sinusoidal. Inhibirla baja la presión portal; estrategias dirigidas a PDGFRbeta mejoran seguridad.

*VEGF/VEGFR-2*: motor de angiogénesis esplácnica y colaterales. Bloquear VEGFR-2 reduce PVP y colaterales en modelos.

*Mecanotransducción endotelial*: integración de señales mecánicas (flujo, presión, rigidez) por LSEC/EC esplácnicas (p. ej., KLF2, CBX7), que modula eNOS, capilarización y HP.

*EndoMT*: fenotipo endotelial a mesenquimal; contribuye a fibrosis y rigidez microvascular.

*Glucocalix endotelial*: capa de proteoglicanos/glicoproteínas; regula permeabilidad, mecanoseñalización y antitrombogenicidad. Su daño empeora disfunción endotelial.

*LSM/SSM (rigidez)*: elastografía hepática/esplénica. LSM con plaquetas ayuda a descartar/confirmar CSPH; SSM refleja hemodinámica esplácica.

*NITs*: conjunto de pruebas no invasivas (biomarcadores + elastografía) que disminuyen la necesidad de HVPG.

*Pronóstico (ACLD)*: asociación con descompensación/HDA/mortalidad, reportada como HR ajustada; requiere validación externa.

*Intervenciones endotelio-dirigidas*: estatinas (aumentan eNOS/NO; bajan ROCK), sGC activadores/estimuladores, PDE-5i, antagonistas ET-A/ET-B, anti-VEGFR-2, inhibidores ROCK. Eficacia por HVPG y, si es posible, eventos.

*Criterios Baveno (VI/VII)*: guías que integran NITs para estratificar riesgo variceal y evitar endoscopías innecesarias.

*Varices y PHG*: manifestaciones de colaterales y gastropatía por HP (microvasculatura gástrica afectada).

*TIPS*: shunt portosistémico intrahepático transyugular que descomprime la presión portal.

*PVP (modelos)*: medición directa de presión portal (análogo experimental del HVPG clínico).

*Algoritmos combinados (biomarcadores + elastografía)*: integración de vWF-Ag/sCD163/EVs con LSM/SSM/plaquetas para CSPH y pronóstico; requiere validación por etiología.

*Endpoints hemodinámicos clínicos*: respuesta HVPG ( $\leq 12$  mmHg o  $-20\%$ ), resangrado, descompensaciones, mortalidad.

*Consideraciones éticas/seguridad:* balance beneficio-riesgo de terapias endoteliales (p. ej., hipotensión sistémica, nefrotoxicidad), consentimiento y monitorización.

La hipertensión portal surge por un aumento combinado de la resistencia vascular intrahepática, se pueden distinguir dos etiologías; la primera de origen estructural basada en fibrosis y remodelado con pseudocapilarización además de oclusiones vasculares y pérdida de parénquima y la segunda etiología es la funcional desarrollada por la disfunción del endotelio sinusoidal acompañada de contracción de células estrelladas. Estos dos mecanismos se ven amplificados por señales paracrinas con menor biodisponibilidad de óxido nítrico y mayor actividad de endotelina tipo I (Bosch et al., 2021).

Existen estímulos mecánicos anómalos que se presentan como resultado de estas etiologías, entre ellos el aumento del roce sanguíneo y el incremento de la presión venosa estos alteran el mecanosensado del endotelio actuando sobre la glucocálix, los complejos de unión y el citoesqueleto. Aunado a esto, juegan un papel trascendental las integrinas quienes producen adhesiones focales y acoplamiento al núcleo lo que reprograma la expresión génica hacia fenotipos vasoconstrictores, inflamatorios y profibróticos mediante las vías YAP-TAZ y MRTF-A que son dos coactivadores transcripcionales que regulan la expresión génica (Bosch et al., 2021).

En paralelo, el incremento de rigidez del tejido por entrecruzamiento de colágeno activa Rho-ROCK.

La vía Rho-ROCK es un eje de señalización en el que la GTPasa RhoA activa las quinasas ROCK1/ROCK2 y promueve fosforilación de dianas como MYPT1 y LIMK, lo que inhibe la fosfatasa de la miosina, aumenta la fosforilación de la cadena ligera de miosina y estabiliza fibras de actina; el resultado es mayor contractilidad, retracción celular, disrupción de uniones endoteliales, vasoconstricción y un fenotipo proinflamatorio y protrombótico que contribuye a disfunción endotelial y alteración de la barrera vascular. Inhibidores de ROCK han mostrado revertir parte

de estas alteraciones a nivel vascular en modelos experimentales recientes (Groszmann et al., 2005). El papel de Rho-ROCK es reducir las fenestraciones sinusoidales además de favorecer especies reactivas de oxígeno, limitar cofactores de la síntesis de óxido nítrico (NO) y elevar dimetilarginina asimétrica con el fin de perpetuar el tono vasomotor patológico. La rigidez también impulsa translocación nuclear de factores mecanosensibles y cambios epigenéticos que consolidan el estado alterado (Groszmann et al., 2005).

En modelos experimentales y en muestras humanas, la presión sinusoidal elevada deteriora el mecanosensado endotelial y se asocia con firmas transcripcionales cuyos productos circulantes muestran capacidad como biomarcadores y se correlacionan con el gradiente venoso hepático como resultado se obtiene un circuito autoamplificado en el que fuerzas mecánicas crónicas reprograman el endotelio, intensifican la contracción de células estrelladas y remodelan la microarquitectura hepática, con progresiva menor reversibilidad clínica (Iwakiri et al., 2014).

La hipertensión portal (HP) emerge de la interacción entre un incremento de la resistencia vascular intrahepática (IHVR) y una vasodilatación esplácnica mantenida. Desde finales del siglo XX, un marco que explica la progresión clínica, sangrado variceal, ascitis, encefalopatía, y la persistencia de la circulación hiperdinámica aun cuando se modifiquen factores sistémicos (Bosch, 1992; Martell et al., 2010; Colle & Van Vlierberghe, 2008).

La comprensión moderna integra dos procesos acoplados: por un lado, el IHVR debida a distorsión arquitectural, capilarización sinusoidal y contracción de células perisinusoidales; por otro, la vasodilatación arterial esplácnica mediada por óxido nítrico (NO), prostanoïdes y neuropéptidos, que incrementa el retorno portal y favorece la formación de colaterales portosistémicas (Martell et al., 2010; García-Pagán et al., 2012). Por otro lado, la disfunción endotelial (DE) ocupa un lugar fundamental en el senoide hepático, en estos se reduce la biodisponibilidad de NO y decae la señal NO-sGC-cGMP, lo que sostiene un tono vasomotor intrahepático elevado, mientras tanto en el territorio esplácnico predomina un

fenotipo vasodilatado y angio-génico que alimenta la hiperemia portal (Martell et al., 2010; Colle & Van Vlierberghe, 2008; García-Pagán et al., 2012).

En este contexto, el gradiente de presión venosa hepática (HVPG) se consolidó como el patrón de referencia para cuantificar la severidad de la Hipertensión Portal (HP) y estratificar el riesgo de complicaciones. La definición de hipertensión portal clínicamente significativa (CSPH) se fijó en HVPG  $\geq 10$  mmHg, mientras que el umbral de  $\geq 12$  mmHg se asoció históricamente a un riesgo elevado de sangrado variceal (Groszmann & Wongcharatrawee, 2004; Lu, 2021; Maruyama, 2022). Por otro lado, sobre la base del consenso Baveno VII (2022) se han clarificado indicaciones, se ha integrado el papel de las pruebas no invasivas (NITs) y se han propuesto circuitos asistenciales que combinan HVPG con elastografía y biomarcadores para reducir procedimientos innecesarios sin perder seguridad (Groszmann & Wongcharatrawee, 2004; Lu, 2021; Maruyama, 2022). Sin embargo, la técnica de HVPG exige catéter balón, posicionamiento estable y registros repetidos para asegurar trazados válidos y comparables entre centros, teniendo atención a artefactos respiratorios y variaciones anatómicas (Groszmann & Wongcharatrawee, 2004; Lu, 2021; Maruyama, 2022).

El avance conceptual de la última década se apoya en biomarcadores de activación endotelial. Entre ellos, el factor von Willebrand (vWF) y su proteasa reguladora ADAMTS13 han adquirido centralidad por plausibilidad biológica y reproducibilidad clínica. Actualmente se han publicado revisiones y estudios primarios que muestran que el aumento de vWF en sus distintas fracciones y formas de procesamiento, ya sea como antígeno, propéptido o multímeros se han asociado a mayor gravedad de la hepatopatía, presencia de HP y peor pronóstico. De forma complementaria, la disminución de ADAMTS13 y los cocientes combinados como el ADAMTS13/vWF se han vinculado a complicaciones trombóticas y desenlaces hepáticos (Groeneveld et al., 2021; Simbrunner, 2023; Elhence & Shalimar, 2023). En cirrosis compensada, un cociente ADAMTS13/vWF  $< 0,4$  se relacionó con mayor riesgo de trombosis de la vena porta durante el seguimiento (Sacco, 2022).

Otros índices como FVIII/proteína se asociaron a resultados hepáticos adversos (Enomoto et al., 2022; Giuli, 2023; Ponziani, 2023). La vez, se han publicado datos que matizan una interpretación universal de hipercoagulabilidad local, en una cohorte con muestreo in situ, la vena porta de pacientes con cirrosis no mostró ser un lecho excesivamente inflamatorio ni hipercoagulable en todos los casos, lo que indicaría la influencia del daño endotelial local, las condiciones de flujo y la estasis sobre el riesgo trombótico (Driever et al., 2022). En conjunto, esta evidencia impulsa la evaluación de paneles multimarcador e integra vWF/ADAMTS13 con pruebas no invasivas NITs para mejorar la discriminación de CSPH y de varices de alto riesgo frente a estrategias unidimensionales.

El remodelado vascular y la angiogénesis actúan como engranajes de progresión. Angiopoyetina-2 (Ang-2), antagonista funcional de Tie-2, se comporta como marcador dinámico esto indicaría que tras la curación del Virus de la Hepatitis C (VHC) sus niveles descienden en paralelo a la mejoría hemodinámica, lo que sugiere utilidad como indicador de evolución de la HP (Bauer, 2022; Farshidpour, 2022). Por su parte en modelos preclínicos, el eje VEGF/VEGFR-2 podría explicar la angiogénesis esplácnica y la formación de colaterales; el bloqueo de VEGFR-2 con cediranib redujo la presión portal, la circulación hiperdinámica y angiogénesis en ratas cirróticas, aportando prueba causal de esta diana (Fan, 2024).

Ahora bien, a nivel intrahepático, la insuficiencia relativa de la señal NO-sGC-cGMP en el endotelio sinusoidal capilarizado justifica terapias dirigidas a reactivar esta vía con la aplicación del activador de sGC BI-685509 disminuyó la presión portal, la resistencia intrahepática y el remodelado fibroso en un modelo TAA, aportando una prueba de concepto traslacional (Jones, 2023). Junto con estas dianas “vasculares”, estrategias moduladoras del eje intestino-hígado también han mostrado potencial, este es el caso de las ratas cirróticas, el trasplante de microbiota fecal redujo la presión portal, los *shunts* portosistémicos y angiogénesis esplácnica. Por otra parte intervenciones neuro-inmuno-endoteliales, como la electroacupuntura en la ligadura biliar, disminuyeron la presión venosa portal (PVP) y las moléculas de adhesión/angiogénesis con cambios concomitantes de microbiota (Huang, 2023; Huang, 2021).

En paralelo al refinamiento terapéutico, han madurado alternativas para medir la hemodinámica portal más allá del cateterismo transyugular tradicional, es el caso de la medición endoscópica directa del gradiente portosistémico (EUS-PPG) este procedimiento ha demostrado, en un estudio internacional, alta correlación con HVPG cuando ambos se realizan de forma simultánea en el mismo paciente, con un perfil de seguridad favorable y potencial para monitorización seriada (Vanderschueren, 2025). Por su parte la hemodinámica por imagen con 4D-flow MRI permite estimar el flujo porto-mesentérico, discriminar CSPH y varices de alto riesgo y, en escenarios concretos, aproximar gradientes post-TIPS mediante modelos de dinámica de fluidos computacional (Ji, 2024; Karam, 2024; Riedel, 2024). Estas innovaciones habilitan diseños de estudio más ágiles con desenlaces hemodinámicos repetibles en el tiempo y facilitan validar intervenciones centradas en el endotelio.

Sobre la base conceptual ya establecida, la década reciente aportó avances que refinan la lectura biológica y la traslación clínica. Primero, dentro del eje endotelial, el procesamiento de vWF (antígeno, propéptido, multímeros) se ha vinculado de forma robusta con la intensidad de la hipertensión portal y con desenlaces clínicos, y su interpretación mejora cuando se combina con otras mediciones no invasivas (Simbrunner, 2023; Goel, 2023). En cirrosis compensada, el cociente ADAMTS13/vWF  $<0,4$  predijo trombosis de la vena porta durante el seguimiento, mientras que las relaciones FVIII/proteína C y ADAMTS13/vWF se asociaron a progresión y eventos mayores (Enomoto et al., 2022; Giuli, 2023). No obstante, un estudio con muestreo in situ en la propia vena porta advierten que no hay hipercoagulabilidad e inflamación universales en ese lecho, subrayando la heterogeneidad fenotípica y la importancia del daño endotelial local y del patrón de flujo (Driever, 2022).

En conjunto, estos datos sustentan paneles multimarcador que integran señales endoteliales con NITs para mejorar la identificación de CSPH y varices de alto riesgo (Goel, 2023), en consonancia con las rutas asistenciales de Baveno VII y su énfasis en estandarización preanalítica/analítica y umbrales específicos por etiología y estadio (de Franchis et al., 2022; Yoo, 2023). En el remodelado vascular,

Angiopoyetina-2 (Ang-2) se comporta como biomarcador dinámico: tras la curación del VHC desciende en paralelo a la mejoría hemodinámica, lo que respalda su uso como indicador de evolución (Bauer, 2022).

En modelos experimentales, el bloque de VEGFR-2 (cediranib) reduce la presión portal, la circulación hiperdinámica y la angiogénesis esplácnica, aportando prueba causal de esta diana en la progresión portal hipertensiva (Fan, 2024). La vía NO-sGC-cGMP ha pasado de la fisiopatología a la intervención: el activador de sGC BI-685509 disminuyó la presión portal, la derivación portosistémica y el remodelado fibroso en un modelo TAA, y cuenta con datos iniciales de seguridad/farmacocinética en pacientes con cirrosis que avalan su desarrollo clínico como estrategia vasculoprotectora (Jones, 2023; Lawitz, 2023).

Esta línea converge con terapias vasculares “clásicas” re-leídas desde la biología endotelial: el antagonismo selectivo ET-A logró caídas de HVPG en un estudio de prueba de concepto (Ezhilarasan, 2020); y un ECA con 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF) coadyuvando a propranolol reportó reducciones adicionales de HVPG y mayor tasa de respondedores frente a placebo, consistentes con mejora de biodisponibilidad de NO (Vukotić, 2023; Fernández Garza, 2024). En el eje intestino-hígado, el trasplante de microbiota fecal redujo presión portal, shunts portosistémicos y angiogénesis esplácnica en ratas, con mecanismos que implican butirato y activación eNOS en LSEC (Huang et al., 2021; Ming et al., 2025); de forma convergente, la electroacupuntura en ligadura biliar disminuyó la presión venosa portal y marcadores de adhesión/angiogénesis con cambios concomitantes en la microbiota, delineando rutas neuroinmunoendoteliales potencialmente trasladables (Huang et al., 2023). Para la estratificación pronóstica sistémica, la copeptina marcador estable de la actividad vasopresínica refinó la predicción de descompensación e infección en cirrosis descompensada más allá de marcadores convencionales, y metaanálisis recientes respaldan su evaluación como biomarcador complementario (Hartl, 2025; Tan, 2023).

Finalmente, han madurado alternativas no invasivas de medición hemodinámica. La 4D-flow MRI discrimina CSPH y varices de alto riesgo mediante métricas de flujo

porto-mesentérico (fracciones de aporte, vorticidad, energía cinética) (Ji, 2024; Karam, 2024); y la medición endoscópica directa del gradiente portosistémico (EUS-PPG) mostró en el estudio internacional ENCOUNTER una fuerte correlación con HVPG medidos simultáneamente en los mismos pacientes y un perfil de seguridad favorable, posicionándose como alternativa directa en centros con experiencia y como herramienta para monitorización seriada en ensayos (Vanderschueren, 2025).

En conjunto, el período 2020–2025 describe una convergencia traslacional: biomarcadores endoteliales vWF/ADAMTS13 y Ang-2 con asociación robusta a CSPH, eventos y evolución post-etiológica; dianas vasculares sGC, VEGFR-2, ET-A y moduladores sistémicos, microbiota, neuromodulación, que reducen presión portal en modelos y comienzan a traducirse a la clínica; y herramientas no invasivas como 4D-flow y EUS-PPG, que habilitan validación y seguimiento de estrategias centradas en el endotelio esplácnico, coherentes con los itinerarios asistenciales promovidos por Baveno VII (de Franchis et al., 2022; Yoo, 2023).

La agenda inmediata para llevar esta biología a la clínica pivota en tres ejes: estandarizar la medición de biomarcadores endoteliales, armonizar nuevas mediciones hemodinámicas con criterios de calidad y vincular cambios de marcadores con desenlaces clínicos duros. En biomarcadores, se precisa uniformar la preanalítica, los ensayos y los puntos de corte por etiología y estadio. Para vWF, los lineamientos ASH–ISTH recomiendan priorizar ensayos de actividad plaquetaria (VWF:GPIIbM/GPIIbR) sobre VWF:RCo y realizar pruebas en laboratorios con experiencia, un marco útil para extrapolar a hepatopatía crónica cuando el objetivo sea estratificación de riesgo más que diagnóstico de VWD (James, 2021).

Para ADAMTS13, la estandarización técnica (calibradores, control externo de calidad y reporte en UI) ya cuenta con recomendaciones de la ICSH y de ISTH; integrar esos estándares a estudios de cirrosis facilitará comparar cohortes y fijar umbrales en escenarios definidos (compensada vs. descompensada; etiologías virales vs. metabólicas) (Mackie, 2020; Zheng, 2020). En paralelo, Baveno VII ya actúa como “marco regulador” para incorporar biomarcadores a rutas no invasivas

(p. ej., combinados con elastografía), pero demanda validaciones multicéntricas con desenlaces prospectivos (primera descompensación, hospitalización por infección o hemorragia) (Yoo, 2023).

En medición hemodinámica, la prioridad es consensuar estándares técnicos y de reporte. La EUS-PPG ya ha probado correlación fuerte con HVPG en el estudio ENCOUNTER (medición simultánea en el mismo paciente), pero faltan guías con parámetros de calidad (éxito técnico, tasa de eventos, concordancia intra/interoperador, concordancia clínicamente relevante con HVPG y sensibilidad al cambio tras intervención) y criterios uniformes de selección de pacientes (Kolb et al., 2025). Revisiones metodológicas proponen elementos mínimos de reporte para EUS y subrayan la necesidad de consensos específicos para EUS-PPG; además, se ha destacado la urgencia de normalizar técnica, entrenamiento y notificación de resultados para su adopción amplia (Malik et al., 2023; Singla et al., 2025). En síntesis, EUS-PPG está lista para validación pragmática multicéntrica con seguimiento de eventos y puntos de corte tratados como “continuos” para decisiones clínicas (no solo dicóticos).

En paralelo, la 4D-flow MRI requiere un núcleo de adquisición y control de calidad específico para el territorio porto-mesentérico. El consenso 2023 de 4D-Flow CMR (cardiovascular) ofrece un andamiaje robusto para secuencias, posprocesado y QA, pero el abdomen exige adaptaciones por calibre vascular pequeño, bajas velocidades y movilidad respiratoria; revisiones dedicadas a la vena porta ya proponen estrategias de preparación del paciente, parámetros de secuencia y QC orientados al hígado (Bissell, 2023; Oechtering, 2022). De cara a la práctica, un paquete mínimo (fracción de flujo portal, vorticidad, energía cinética, velocidades esplénicas) debería acompañarse de repositorio de datos y lecturas ciegas para evaluar reproducibilidad entre centros; trabajos recientes en portal sano y patológico apuntan la factibilidad de estas métricas para estratificar CSPH y monitorizar respuesta (Zhang et al., 2024).

### 1.3. Limitaciones

La presente revisión sistemática presenta una serie de limitaciones que es necesario considerar para interpretar los hallazgos y evidenciar conclusiones sólidas.

Aunque se siguieron pautas metodológicas rigurosas en la selección, análisis y síntesis de la evidencia, la naturaleza de la temática, las restricciones de acceso a la información científica y las diferencias contextuales del entorno local condicionan inevitablemente los resultados y su aplicabilidad.

Las primeras limitaciones identificadas se relacionan con el alcance temporal y el posible sesgo de actualidad. La búsqueda se centró principalmente en estudios publicados desde el año 2020 hasta la fecha, con el objetivo de capturar los avances más recientes en biomarcadores endoteliales, como el factor von Willebrand, ADAMTS13 y angiopoyetina-2, así como las nuevas técnicas no invasivas de medición de la hipertensión portal, incluyendo la elastografía y la resonancia magnética 4D-flow.

Otro aspecto crítico fue la limitación en el acceso a la literatura científica, un obstáculo común entre los investigadores y estudiantes ecuatorianos. Muchos artículos clave sobre biomarcadores endoteliales, modelos preclínicos y nuevas tecnologías de imagen se encuentran bajo suscripción en editoriales internacionales como Elsevier, Wiley o Springer.

La heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos constituye otra limitación relevante. Los ensayos sobre vWF y ADAMTS13 difieren notablemente en sus procedimientos preanalíticos, los tipos de anticoagulante utilizados, los tiempos de centrifugación o congelación y los métodos analíticos empleados. Esta variabilidad técnica complica la comparación directa de resultados y dificulta establecer puntos de corte universales. El mismo problema se observa en la medición de otros marcadores vasculares, como la angiopoyetina-2, la endotelina-1 y las moléculas de adhesión celular, cuyos valores fluctúan según la plataforma analítica y las

condiciones fisiológicas de los pacientes. A esto se suma que muchos estudios no especifican el sitio de muestreo, combinando muestras periféricas con muestras portales, lo que introduce sesgos por gradiente de concentración y dificulta la interpretación hemodinámica.

Las diferencias en el patrón de referencia hemodinámico empleado para el diagnóstico de hipertensión portal también impactan la consistencia de los resultados. Aunque el gradiente de presión venosa hepática (HVPG) continúa siendo el estándar, algunos estudios utilizan métodos alternativos como el gradiente portosistémico guiado por endoscopia (EUS-PPG) o aproximaciones no invasivas mediante elastografía o resonancia magnética 4D-flow. Estas técnicas, aunque prometedoras, todavía carecen de estandarización plena y su precisión depende del operador, el tipo de equipo y la curva de aprendizaje, lo que puede generar variabilidad intercentro. En Ecuador, la disponibilidad de estas herramientas avanzadas es escasa, por lo que su aplicabilidad real en la práctica clínica nacional sigue siendo limitada.

El seguimiento a corto plazo y la falta de uniformidad en la definición de desenlaces clínicos son otras limitaciones que reducen la comparabilidad. No todos los estudios definen de igual forma la descompensación de la cirrosis, la aparición de ascitis, las hemorragias variceales o la encefalopatía hepática, lo que complica la evaluación longitudinal de la progresión de la enfermedad. Además, los estudios de exactitud diagnóstica suelen seleccionar puntos de corte a partir de una sola cohorte, sin validación externa, lo que tiende a sobreestimar la capacidad discriminativa de los biomarcadores.

En cuanto a los estudios preclínicos, aunque aportan información valiosa sobre los mecanismos de angiogénesis, fibrosis y regulación hemodinámica, presentan diferencias importantes respecto al modelo humano. Los modelos animales más utilizados (ligadura biliar, tetracloruro de carbono o tiacetamida) reproducen parcialmente las alteraciones de la hipertensión portal, pero difieren en su fisiología, en la dosis y duración de la exposición, y en la respuesta inflamatoria. Además, muchos no reportan adecuadamente la aleatorización, el cegamiento ni el cálculo

del tamaño muestral, lo que genera riesgo de sesgo de selección o ejecución. La mayoría de los experimentos se realiza en machos jóvenes, por lo que la representatividad por sexo o edad sigue siendo limitada.

Otro aspecto metodológico relevante es la variabilidad en los análisis estadísticos. Algunos estudios presentan curvas ROC con áreas bajo la curva elevadas, pero sin corrección por sobreajuste ni validación cruzada, lo que inflaría la capacidad predictiva de los marcadores. Pocos reportan análisis de calibración, reclasificación o curvas de decisión clínica que permitan valorar su utilidad real en la práctica médica. La falta de uniformidad en las unidades de medida de los biomarcadores y en los puntos de corte de los métodos no invasivos dificulta además la posibilidad de realizar metaanálisis cuantitativos comparables entre estudios.

Las limitaciones metodológicas pueden evaluarse mediante herramientas formales de riesgo de sesgo. En los ensayos clínicos, se detecta un riesgo incierto o moderado asociado a la ocultación de la asignación, la falta de cegamiento y las pérdidas de seguimiento. En los estudios observacionales, la confusión y la clasificación de la exposición son las fuentes más frecuentes de sesgo. En los estudios de exactitud diagnóstica, la ausencia de un patrón de referencia homogéneo y la derivación de puntos de corte sin validación externa reducen la robustez. Finalmente, los estudios en animales presentan deficiencias en la aleatorización y la notificación de resultados negativos.

Desde una perspectiva local, la generalización de los resultados al contexto ecuatoriano presenta desafíos específicos. Las características etiológicas de las enfermedades hepáticas en el país, donde predominan la enfermedad por hígado graso metabólico, el consumo de alcohol y las secuelas de infecciones por virus de Hepatitis C, difieren de las de las cohortes europeas o asiáticas. Además, la infraestructura sanitaria y los recursos tecnológicos son limitados, lo que restringe la implementación de procedimientos invasivos como la medición del HVPG o la aplicación rutinaria de la resonancia magnética 4D-flow. En este sentido, los hallazgos deben interpretarse con cautela y servir principalmente como guía teórica para la adaptación y validación local de los marcadores más prometedores.

En conjunto, estas limitaciones reflejan tanto los desafíos metodológicos globales del estudio de la disfunción endotelial esplácnica y la hipertensión portal como las particularidades del entorno académico ecuatoriano, donde la investigación se enfrenta a barreras de acceso, recursos y formación especializada.

## **CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **2.1. Introducción**

Las revisiones sistemáticas constituyen una herramienta esencial para sintetizar el conocimiento disponible sobre una temática determinada en el ámbito de las ciencias médicas. Su elaboración rigurosa permite responder preguntas de investigación de manera transparente, objetiva y reproducible, favoreciendo la toma de decisiones basadas en evidencia. La Declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) proporciona un marco estandarizado para garantizar la exhaustividad y claridad en el reporte de este tipo de estudios (Page et al., 2021).

### **2.2. Estrategia metodológica**

#### **Criterios de elegibilidad**

Los criterios de inclusión fueron: estudios primarios publicados entre enero de 2020 y noviembre de 2025 que evaluaron la asociación entre disfunción endotelial esplácnica y progresión de la hipertensión portal en enfermedad hepática crónica, considerando tanto investigación clínica en humanos como evidencia preclínica con aplicabilidad mecanística clara al endotelio sinusoidal. Se admitieron diseños observacionales, cohortes, casos y controles, transversales, ensayos clínicos, estudios de precisión diagnóstica y pronóstico, así como estudios traslacionales en modelos animales cuando midieron o manipularon dominios endoteliales relevantes y sus efectos sobre resistencia portal.

Fueron elegibles trabajos que analizaron marcadores vasculares o endoteliales como factor von Willebrand, actividad GPIbR, ADAMTS-13 y cociente vWF/ADAMTS-13, cGMP, moléculas de adhesión o firmas relacionadas con capilarización, y/o parámetros hemodinámicos esplácnicos como gradiente venoso hepático, gradiente portal guiado por ultrasonido endoscópico, rigidez esplénica y resonancia 4D-flow, con desenlaces vinculados a hipertensión portal clínicamente

significativa, várices que requieren tratamiento, descompensación, trombosis portal o mortalidad. Se incluyeron adultos como población objetivo y, de forma complementaria, series pediátricas cuando aportaron evaluación endotelial y hemodinámica alineada con los desenlaces de interés. Solo se consideraron artículos en texto completo en inglés, español, portugués o francés.

Los criterios de exclusión fueron: editoriales, cartas, opiniones, protocolos, resúmenes de congreso y revisiones sin datos primarios; series de casos sin grupo comparador o con tamaño insuficiente para análisis inferencial, estudios centrados exclusivamente en marcadores no endoteliales o en mediciones hepáticas no relacionadas con el eje endotelio-hemodinámico; trabajos con desenlaces ajenos a progresión de hipertensión portal; investigaciones sin acceso a texto completo o con reporte metodológico insuficiente para evaluar elegibilidad, duplicación de cohortes o solapamiento de muestras sin información adicional relevante; artículos en idiomas distintos a los especificados. En modelos animales se excluyeron experimentos sin lectura hemodinámica o sin vínculo mecanístico explícito con el endotelio sinusoidal y la carga portal.

### **Fuentes de información y búsqueda**

Se consultaron PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Library y SciELO; adicionalmente, ClinicalTrials.gov, EU-CTR y registros regionales para ensayos en curso, así como literatura gris (repositorios institucionales y búsqueda manual en referencias y citaciones directas e inversas). La estrategia combinó descriptores MeSH/DeCS y términos libres ajustados por campo y truncamiento, con límites 2020–2025 e idiomas inglés, español, portugués y francés.

Los términos núcleo incluyeron “Portal Hypertension/Hypertension, Portal”, “Endothelium, Vascular/Endotelio vascular”, “Splanchnic Circulation/Circulación esplácnica”, “von Willebrand Factor”, “ADAMTS13 Protein”, “Cyclic GMP”, “Vascular Adhesion Molecule-1/VCAM-1”, “Liver Sinusoidal Endothelial Cells”, “Spleen Stiffness/Elastografía esplénica”, “Hepatic Venous Pressure

Gradient/HVPG”, “Endoscopic Ultrasound-Guided Portal Pressure Gradient/EUS-PPG”, “Four-Dimensional Flow MRI/4D-flow”, “Esophageal Varices/Varices esofágicas” y “Portal Vein Thrombosis/Trombosis de la vena porta”. Un esquema representativo fue: (("Portal Hypertension"[MeSH] OR "Hypertension, Portal") AND ("Endothelium, Vascular"[MeSH] OR endotheli\* OR “splanchnic circulation”) AND (("von Willebrand Factor"[MeSH] OR "ADAMTS13 Protein"[MeSH] OR cGMP OR “adhesion molecule\*” OR “capillarization” OR “liver sinusoidal endothelial cell\*”) OR ("Hepatic Venous Pressure Gradient" OR EUS-PPG OR "spleen stiffness" OR "4D flow")))) NOT (review[pt] OR editorial[pt]) con equivalentes DeCS y sin filtros de diseño para no perder sensibilidad; posteriormente se aplicaron filtros por población, desenlaces (CSPH, várices que requieren tratamiento, descompensación, PVT) y tipo de estudio durante el cribado de títulos, resúmenes y textos completos.

### **Estrategia de selección**

La selección se efectuó en dos fases consecutivas: primero se cribaron títulos y resúmenes y luego se revisaron textos completos, ambos procedimientos por dos revisores de forma independiente y enmascarada al dictamen del otro; antes del cribado se realizó una calibración piloto sobre un subconjunto aleatorio para armonizar criterios y se fijó como umbral de concordancia un kappa  $\geq 0,80$ ; las discrepancias se resolvieron por consenso y, cuando persistieron, intervino un tercer revisor; la deduplicación se llevó a cabo en el gestor de referencias y se verificó manualmente; los registros elegibles pasaron a lectura de texto completo con documentación estandarizada de motivos de exclusión en una planilla de Excel; el flujo completo quedó consignado en el diagrama PRISMA 2020 con las etapas de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión, quedando finalmente 40 estudios primarios clínicos y preclínicos para síntesis cualitativa conforme a los criterios definidos.

## Extracción de datos

La extracción de datos se realizó de manera independiente y en paralelo por dos revisores utilizando un formulario estandarizado construido en una hoja de cálculo maestra (Excel) pilotada previamente en cinco artículos para asegurar consistencia; el formulario incorporó campos obligatorios y validaciones de entrada, y cada registro quedó vinculado al PDF correspondiente mediante un identificador único que coincide con el código del lote.

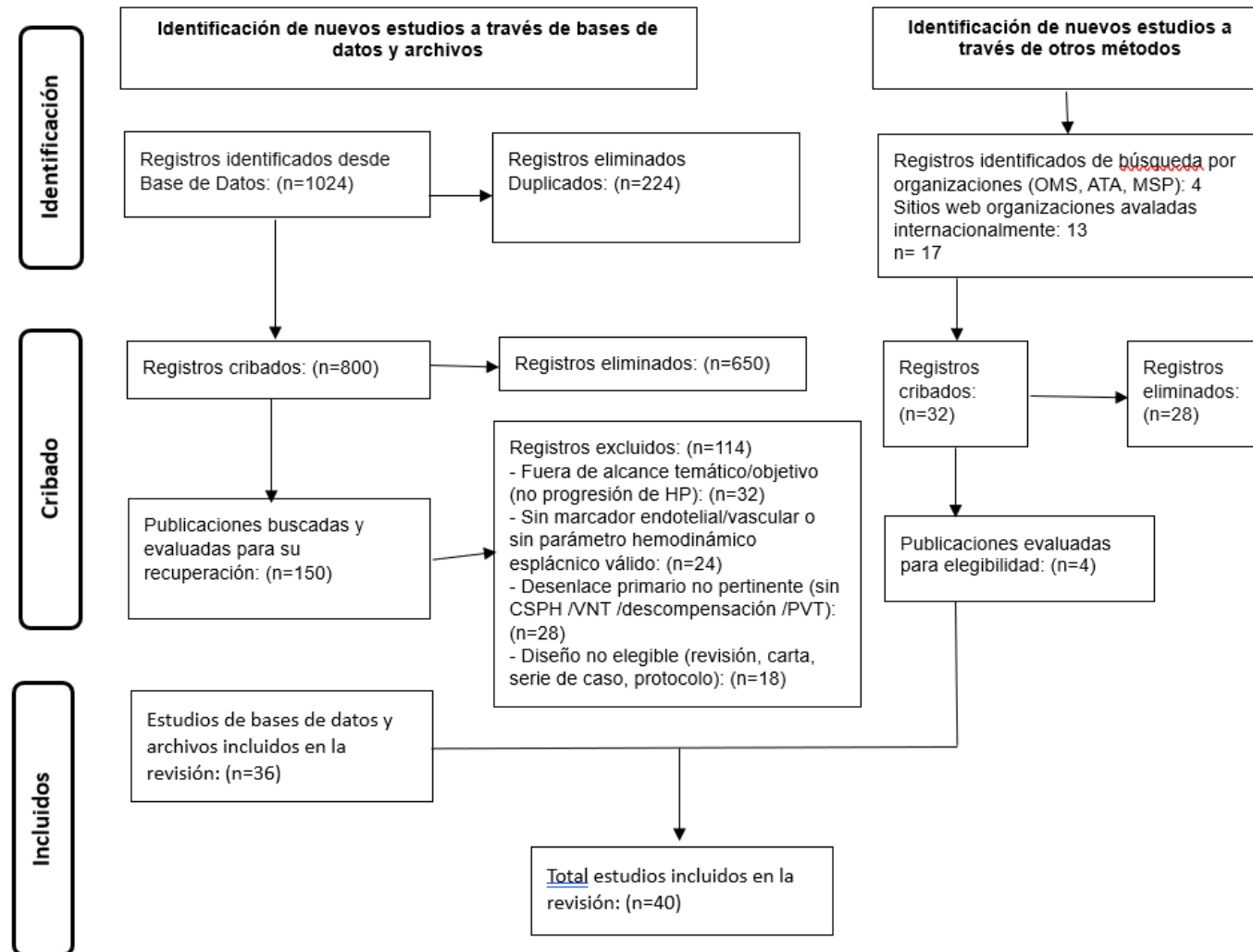
Se capturó la identificación bibliográfica completa (autor, año, país, revista), el diseño (ensayo, cohorte, caso-control, transversal, estudio de precisión diagnóstica, traslacional preclínico), el ámbito (hospitalario, multicéntrico, experimental), la población con tamaño muestral, edad, sexo y etiología de enfermedad hepática crónica, y la formulación PICO adaptada a la pregunta de progresión de hipertensión portal, definiéndose la población como adultos con enfermedad hepática crónica y, cuando aportaron señal endotelial y hemodinámica alineada con los desenlaces, series pediátricas etiquetadas como subpoblación; la intervención o exposición como mediciones de disfunción endotelial o parámetros hemodinámicos espláncicos; el comparador como ausencia de CSPH, tratamiento estándar, estratos por umbrales de marcadores o técnicas de referencia; y los desenlaces como hipertensión portal clínicamente significativa, várices que requieren tratamiento, descompensación, trombosis portal y mortalidad.

Para marcadores endoteliales se registró con detalle el analito y la plataforma (por ejemplo, vWF antígeno y funcionalidad, actividad GPIbR, ADAMTS-13 y cociente vWF/ADAMTS-13, cGMP, moléculas de adhesión, firmas asociadas a capilarización), la matriz biológica, las condiciones preanalíticas (anticoagulante, tiempos de procesamiento y almacenamiento), las unidades, los puntos de corte reportados o derivables y los ajustes por confusores; para hemodinámica e imagen se consignó HVPG y, cuando aplicó, EUS-PPG, elastografía con rigidez esplénica y hepática con tipo de transductor y frecuencia, así como parámetros de resonancia 4D-flow con protocolo de adquisición y método de segmentación, además de métricas de flujo y fracciones anómalas; se extrajeron los desenlaces primarios y

secundarios con su definición operativa, las medidas de efecto (sensibilidad, especificidad, AUROC, HR u OR con intervalos de confianza), los tiempos de seguimiento y las pérdidas, y se transcribieron textualmente los criterios de inclusión y exclusión de cada estudio para verificar alineación con la elegibilidad de la revisión.

Las discordancias entre revisores se resolvieron por consenso y, de persistir, intervino un tercer revisor; cuando existieron datos faltantes críticos se intentó completarlos a partir de material suplementario o tablas en el PDF y se marcó la celda como imputación no realizada si no fue posible recuperarlos; toda modificación quedó auditada con sello de fecha y versión. La información se organizó en tablas comparativas por dominio (biomarcadores endoteliales, parámetros hemodinámicos, desenlaces clínicos y tiempo de seguimiento) y en fichas individuales por estudio para sustentar la síntesis cualitativa de los 40 estudios primarios clínicos y preclínicos, manteniendo trazabilidad con el flujo PRISMA y con la numeración de referencias del gestor bibliográfico.

**Ilustración 1.** Diagrama de flujo PRISMA



**Fuente:** modificado a partir de Page et al. (2021) y de la plantilla oficial *PRISMA 2020 Flow Diagram* (PRISMA Statement, 2020).

### 2.3. Evaluación de riesgo de sesgo

Se evaluó el riesgo de sesgo con herramientas validadas según diseño: RoB 2.0 para ensayos aleatorizados, ROBINS-I o QUIPS para estudios no aleatorizados y pronósticos, QUADAS-2 para exactitud diagnóstica y SYRCLE para experimentación animal; dos revisores aplicaron las herramientas de forma independiente tras calibración piloto, con resolución por consenso y, de persistir discrepancias, intervención de un tercer revisor; los juicios por dominio y el juicio global por estudio se consignan en las Tablas de Anexos (Dominik et al., 2024; Elshaarawy et al., 2025; Hyodo et al., 2022; Ji et al., 2024; Karam et al., 2024).

En ensayos clínicos aleatorizados y de intervención temprana RoB 2.0, la generación/ocultamiento de la secuencia fue adecuado cuando se informó, las pérdidas fueron bajas y el reporte concordó con objetivos; las “preocupaciones” más frecuentes derivaron del cegamiento incompleto de evaluadores para HVPG y de cointervenciones vasoactivas no completamente estandarizadas, por lo que el juicio global se concentró en “bajo riesgo” o “bajo con preocupaciones” (Reiberger et al., 2023; Wong et al., 2024; Zipprich et al., 2021). Este patrón respalda la validez interna de los efectos inmediatos sobre el gradiente portal, aunque exige cautela para extrapolar a escenarios con polifarmacia y variaciones del tono vascular (Reiberger et al., 2023; Wong et al., 2024; Zipprich et al., 2021).

En estudios no aleatorizados de asociación y pronóstico ROBINS-I/QUIPS, la selección fue clara y los desenlaces clínicos estuvieron bien definidos; la limitación dominante fue la confusión residual por etiología, estadio y tratamientos concomitantes. La medición de marcadores endoteliales como vWF, procesamiento de vWF, ADAMTS-13, sCD163 y cGMP fue estandarizada, pero con variación interplataforma y desplazamientos de umbral entre centros, el seguimiento y las pérdidas fueron aceptables (habitualmente <10%). El juicio agregado predominante fue “algunas preocupaciones”, con focos en confusión y medición de la exposición, en validaciones externas, el desempeño se mantuvo con necesidad de recalibración local (Dominik et al., 2024; Owen et al., 2023; Pomej et al., 2022; Sturm et al., 2022; Suzuki et al., 2024; Taher et al., 2022; Wu et al., 2023).

En exactitud diagnóstica y estudios metodológicos QUADAS-2, las evaluaciones de rigidez esplénica transabdominal 100 Hz y por EUS-SWE, los modelos de 4D-flow MRI y la comparación directa del gradiente portal guiado por ultrasonido endoscópico frente a HVPG usaron espectros clínicos pertinentes y comparadores razonables, las principales fuentes de sesgo fueron la derivación de puntos de corte en la misma cohorte conocido como riesgo de sobreajuste, el enmascaramiento del lector no siempre explícito y la variabilidad técnica entre plataformas y centros que limita la aplicabilidad. El flujo/tiempo de referencia fue adecuado, aunque con HVPG disponible en subgrupos. El juicio global se situó en “algunas preocupaciones”, recomendándose validaciones externas y armonización de protocolos antes de trasladar umbrales (AbiMansour et al., 2024; Elshaarawy et al., 2025; Hyodo et al., 2021; Hyodo et al., 2022; Hyodo et al., 2025).

En experimentación animal/traslacional SYRCLE, la mayoría describió condiciones de alojamiento, anestesia y mediciones hemodinámicas repetibles; sin embargo, la aleatorización y el cegamiento de cuidadores/evaluadores no siempre fueron explícitos, lo que condujo a juicios globales “moderados” por dominios “no claros”. Aun así, la dirección de los efectos fue consistente con reducciones de presión portal y resistencia intrahepática y cambios pro-endoteliales, lo que refuerza la plausibilidad biológica de las dianas y biomarcadores evaluados clínicamente; los modelos fisiológicos en hígado sano aportaron control mecánico, pero con extrapolabilidad limitada a enfermedad crónica (Andrés-Rozas et al., 2025; Elshaarawy et al., 2025; Felli et al., 2023; Heldens et al., 2025; Lazaro et al., 2023).

En conjunto, estos patrones sugieren que la dirección del efecto es estable entre diseños, mientras que la magnitud puede estar sobreestimada en estudios de exactitud con umbrales derivados internamente y puede variar por plataforma analítica y etiología en pronóstico; se privilegió en la síntesis la evidencia con juicios “bajo” o “bajo con preocupaciones” y, cuando correspondía, se consideró la aplicabilidad intercentro (AbiMansour et al., 2024; Dominik et al., 2024; Hamasaki et al., 2023; Hyodo et al., 2025; Karam et al., 2024; Pomej et al., 2022; Reiberger et al., 2023; Taher et al., 2022).

## **Resultados esperados**

Se espera una síntesis crítica y ordenada de 40 estudios clínicos y preclínicos (2020–2025) sobre disfunción endotelial esplácnica y marcadores vasculares en hipertensión portal. El producto final incluirá un listado claro de marcadores y medidas hemodinámicas con su utilidad diagnóstica y pronóstica, una comparación de su desempeño según etiología y contexto clínico, y una valoración del riesgo de sesgo que explique la variabilidad de resultados. Con base en ello, se propondrán reglas prácticas de estratificación cuando HVPG no sea viable y se señalarán vacíos prioritarios para validación externa y estandarización de umbrales.

## **Consideraciones éticas**

No se requirió consentimiento informado ni aprobación de comité de ética, dado que se trata de una revisión sistemática de fuentes secundarias sin intervención ni recolección de datos identificables de seres humanos. Se siguieron los principios de transparencia y reporte de la Declaración PRISMA 2020, todas las fuentes fueron citadas fielmente y se respetaron los derechos de autor. Los estudios clínicos y preclínicos incluidos fueron evaluados tal como fueron publicados, no se accedió a bases de datos con información sensible ni se realizó contacto con participantes. Para los trabajos en animales se consideró el cumplimiento declarado por los autores con normas de bienestar (p. ej., ARRIVE/3R) al valorar su validez, sin interacción directa de los revisores. No existen conflictos de interés ni financiamiento externo que condicionen la síntesis, en caso de requerirse por la institución, este proyecto califica como “exento” al no involucrar sujetos humanos ni datos personales.

### CAPÍTULO III. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

Para iniciar con los resultados de la investigación es necesario partir por una recopilación de los principales marcadores vasculares, plasmáticos y endoteliales presentes en la fisiopatología de la hipertensión portal.

**Tabla 1.** Marcadores endoteliales, método de medición y propósito clínico/traslacional

<b>Marcador</b>	<b>Tipo de muestra</b>	<b>Método de medición</b>	<b>Propósito clínico/traslacional</b>
<b>vWF (antígeno)</b>	Suero/plasma	Inmunoensayo (ELISA/automatizado)	Diagnóstico/prognosis de CSPH y descompensación; estratificación de riesgo (Goel et al., 2023; Jachs et al., 2024; Simbrunner et al., 2023).
<b>vWF actividad (GPIbR)</b>	Suero/plasma	Ensayo funcional con GPIb recombinante	Predicción de várices de alto riesgo y sangrado; combinado con LSM/SSM (Goel et al., 2023).
<b>ADAMTS-13 (actividad)</b>	Suero/plasma	Ensayo fluorogénico (FRET)/actividad	Riesgo de PVT y pronóstico; interpretar junto a vWF (Pomej et al., 2022; Sacco, 2022).
<b>Cociente vWF/ADAMTS-13</b>	Suero/plasma	Cálculo derivado de los dos anteriores	Índice de disfunción endotelial y coagulopatía en ACLD (Pomej et al., 2022; Sacco, 2022).
<b>VITRO (vWF/plaquetas)</b>	Suero/plasma	Puntaje derivado	Predicción de CSPH y descompensación comparable a HVPG en validaciones recientes (Jachs et al., 2024).
<b>cGMP</b>	Plasma	Inmunoensayo	Biomarcador sistémico de vasodilatación relacionada con CSPH; tamizaje de várices (Sturm et al., 2022).
<b>ET-1</b>	Tejido/suero	ELISA (suero) / WB/IHQ (tejido)	Vasoconstricción sinusoidal; diana terapéutica (bloqueo ET-A disminuye HVPG) (Zipprich et al., 2021).
<b>NO/eNOS (expresión/actividad)</b>	Tejido (preclínico)	WB/IHQ/qPCR; subrogados de NO	Disfunción endotelial; relación con resistencia sinusoidal (Asada et al., 2024).
<b>sEH (EPHX2)</b>	Tejido (preclínico)	WB/qPCR	Regulación de tono y permeabilidad; potencial diana (Asada et al., 2024).
<b>NOX4</b>	Tejido (preclínico)	WB/qPCR	Estrés oxidativo endotelial; vínculo con capilarización sinusoidal (Asada et al., 2024).
<b>ICAM-1 / VCAM-1</b>	Suero/tejido	ELISA (suero) / IHQ (tejido)	Activación endotelial; asociación con severidad de cirrosis (Gan et al., 2024).
<b>VEGF / PDGF</b>	Tejido (preclínico)	ELISA/WB/IHQ	Angiogénesis y capilarización sinusoidal; modulan IHVR (Asada et al., 2024).
<b>Colágeno IV (COL4)</b>	Tejido/fluido	IHQ/WB; ensayos específicos	Remodelado sinusoidal impulsado por LSEC; diana

			que modula presión portal (Gan et al., 2024).
<b>CD34</b>	Tejido	IHQ	Índice de capilarización sinusoidal; respuesta a intervenciones (Asada et al., 2024).
<b>CD31 (PECAM-1)</b>	Tejido	IHQ	Identidad endotelial y remodelado microvascular (Anton et al., 2025).
<b>CD144 (VE-cadherina)</b>	Tejido/células	IHQ/IF	Integridad de uniones endoteliales en PVEC/LSEC (Anton et al., 2025).
<b>E-cadherina (circulante, propuesto)</b>	Suero	Inmunoensayo	Candidato para CSPH a partir de firmas de presión sinusoidal (Ortega-Ribera et al., 2023).
<b>SPINK1 (propuesto)</b>	Suero	Inmunoensayo	Candidato derivado de mecanosensación alterada; diagnóstico CSPH (Ortega-Ribera et al., 2023).

**Nota:** La tabla 1 sintetiza los principales marcadores vasculares y endoteliales estudiados en la hipertensión portal, indicando tipo de muestra, método de medición y propósito clínico o traslacional. Reúne biomarcadores séricos, plasmáticos y tisulares vinculados a disfunción endotelial, hemodinámica esplácnica, riesgo de descompensación y trombosis portal. Fuente: Elaboración propia.

### 3.1. Caracterización general de los estudios incluidos

Panorama de diseños y poblaciones. Los documentos abarcan estudios preclínicos mecanísticos, cohortes prospectivas y retrospectivas, y validaciones diagnósticas. En traslación se emplean líneas celulares endoteliales derivadas de vena porta humana para explorar identidad endotelial y dianas de señalización, útiles como plataforma para probar moduladores vasculares y de adhesión (Anton et al., 2025). En clínica predominan cohortes de enfermedad hepática crónica compensada y descompensada, con subgrupos pediátricos y adultos, y con etiologías mixtas (alcohólica, viral, NASH), lo que permite relacionar marcadores vasculares con grados de hipertensión portal, desarrollo de várices de alto riesgo y riesgo de eventos de descompensación (Dominik et al., 2024; Goel et al., 2023; Simbrunner et al., 2023; Turon et al., 2021). Esta combinación de modelos celulares, modelos animales y estudios en humanos ofrece una base para vincular mecanismos endoteliales con desenlaces clínicos.

Métodos hemodinámicos y no invasivos. La referencia invasiva continúa siendo el HVPG, pero se incorporan mediciones alternativas validadas o en validación:

gradiente portal guiado por ultrasonido endoscópico, que demostró factibilidad y concordancia con estándares, y técnicas de 4D-flow MRI con o sin dinámica computacional de fluidos para estimar gradientes portosistémicos y flujos en TIPS o en el eje porto-mesentérico (Reinhart et al., 2023). En paralelo, se estandarizan herramientas no invasivas basadas en elastografía: rigidez hepática y, con mejor rendimiento para hipertensión portal clínicamente significativa, rigidez esplénica por vibración 100 Hz o por elastografía endoscópica; estas métricas permiten reducir endoscopías innecesarias y se acercan al desempeño del HVPG en umbrales bien definidos (AbiMansour et al., 2024; Yoo et al., 2024). Este bloque metodológico cubre el objetivo de caracterizar parámetros hemodinámicos espláncnicos y su medición con enfoques invasivos y no invasivos.

Marcadores vasculares endotelio-dependientes. Varias cohortes muestran que el factor von Willebrand como antígeno y como actividad (ensayo GPIbR) se asocia a hipertensión portal clínicamente significativa, várices de alto riesgo y riesgo de descompensación; la razón vWF/ADAMTS-13 y el puntaje VITRO refinan la estratificación y, en validaciones recientes, alcanzan desempeños comparables al HVPG para pronóstico de desenlaces duros (Dominik et al., 2024; Goel et al., 2023; Simbrunner et al., 2023). La actividad de ADAMTS-13 por sí sola aporta valor pronóstico para trombosis portal en cirrosis, lo que respalda el eje vWF–ADAMTS-13 como marcador de disfunción endotelial y de complicaciones vasculares de la hipertensión portal (Suzuki et al., 2024). El cGMP plasmático, reflejo de la vía NO–sGC–cGMP, funciona como biomarcador sistémico relacionado con vasodilatación y carga portal, con utilidad potencial en tamizaje de várices y fenotipado de vasodilatación espláncica (Sturm et al., 2022). En conjunto, este panel cubre marcadores séricos con correlato fisiopatológico endotelial y relevancia clínica.

Mecanismos endoteliales y dianas. En modelos animales y estudios traslacionales se documenta que la capilarización sinusoidal, la pérdida de fenestras y el remodelado de matriz impulsado por endotelio, en particular el colágeno tipo IV derivado de LSEC, elevan la resistencia intrahepática y la presión portal; la inhibición de este eje reduce la presión portal y mejora la arquitectura sinusoidal (Gan et al., 2024). En la misma línea, intervenciones que restauran la señal NO–

sGC–cGMP o que modulan rutas vasoactivas y proangiogénicas disminuyen presión portal y resistencia intrahepática, a la par de reducir marcadores de capilarización y estrés oxidativo (CD34, vWF, NOX4, sEH); esto vincula de forma causal la función endotelial con la hemodinámica portal (Asada et al., 2024). A nivel clínico, el bloqueo del receptor de endotelina A reduce el HVPG en cirrosis y apoya el papel vasoconstrictor de ET-1 en el tono sinusoidal (García-Pagán et al., 2025). Estos hallazgos conectan mecanismos celulares con efectos hemodinámicos y sustentan dianas terapéuticas endoteliales.

Riesgo trombótico y hemodinámica portal. En cohortes con seguimiento clínico, la probabilidad de trombosis portal se asocia de forma más consistente con la severidad hemodinámica portal y con alteraciones del eje vWF–ADAMTS-13 que con perfiles sistémicos de inflamación/coagulación; esto alinea la fisiopatología trombótica con el remodelado vascular portal y el gradiente portal, y explica por qué parte de los “trombos” portales representan hiperplasia íntima más que trombo fibrinoso clásico (Suzuki et al., 2024; Turon et al., 2021; Wu et al., 2023). Las series con TIPS sugieren, además, que el lecho portal no es marcadamente más proinflamatorio o procoagulante que la circulación sistémica después del paso hepático, lo que sitúa de nuevo a la hemodinámica como determinante primario del riesgo vascular (Wu et al., 2023). Esta caracterización refuerza la necesidad de integrar marcadores endoteliales con medidas hemodinámicas en algoritmos pronósticos.

### **3.2. Evaluación de la disfunción endotelial esplácnica**

La evaluación de la disfunción endotelial esplácnica exige integrar tres dominios que no siempre convergen: hemodinámica portal, biomarcadores vasculares y evidencia mecanística. La referencia invasiva, el HVPG, cuantifica la carga de la resistencia intrahepática, pero no separa con nitidez el componente endotelial del estructural. Dos líneas en tu corpus intentan aproximar mejor el “componente endotelial” desde la hemodinámica: el gradiente portal guiado por ultrasonido endoscópico (EUS-PPG) y la 4D-flow MRI. Vanderschueren E. sugiere concordancia adecuada de EUS-PPG con medidas de referencia y reporta

factibilidad y seguridad, por lo que los autores lo proponen como una alternativa cuando el HVPG es inviable o no esté disponible. Sin embargo, mencionan que aún se carece de umbrales estandarizados por etiología que traduzcan ese gradiente en riesgo clínico, lo que limita su adopción como estrategia de lectura endotelial directa (Choi et al., 2022). En paralelo, estudios con 4D-flow MRI muestran que métricas de flujo, fracción regurgitante y velocidad portal se asocian a CSPH y a várices de alto riesgo, y alcanzan AUC altas en modelos multivariados; no obstante, los propios autores reconocen que son medidas integradoras de toda la microarquitectura y del lecho colateral, no marcadores de endotelio per se, y recomiendan validaciones multicéntricas antes de posicionarlas como sustitutos funcionales del HVPG (Hyodo et al., 2021).

Correspondiente a marcadores endoteliales, tres estudios sitúan al vWF y a métricas derivadas (GPIbR, VITRO) como candidatos robustos. En pediatría, la combinación de vWF con GPIbR y elastografía esplénica supera a cada prueba por separado para predecir CSPH y várices de alto riesgo y los autores defienden explícitamente el enfoque combinado como “clínicamente accionable” en contextos donde el HVPG no es factible (Goel et al., 2023). En adultos con ACLD, Dominik y cols. muestran que un modelo sencillo con vWF y CRP pronostica descompensación y muerte con desempeño comparable al HVPG y sostienen también que integrar inflamación con activación endotelial capta un eje fisiopatológico útil para clínica; no obstante, piden replicación externa y evaluación por etiología antes de recomendar puntos de corte universales (Dominik et al., 2024).

Simbrunner y cols. profundizan en el procesamiento de vWF y documentan correlación con HVPG y diagnóstico de CSPH, su conclusión fue más fisiopatológica que operativa, mencionaron que vWF refleja activación endotelial y cizallamiento sinusoidal, de modo que podría funcionar como puente entre hemodinámica y riesgo, pero advirtieron que el estado inflamatorio y la colestasis pueden confundir su interpretación en subgrupos (Simbrunner et al., 2023). La convergencia de estos tres trabajos respalda a vWF como señal válida de

activación endotelial asociada a progresión de la hipertensión portal, la divergencia está en la portabilidad de umbrales entre poblaciones y etiologías.

Dos cohortes muestran que la actividad baja de ADAMTS-13 y el cociente vWF/ADAMTS-13 se asocian con trombosis portal y peor pronóstico (Pomej et al., 2022; Sacco, 2022). No obstante, estudios hemostáticos en pacientes con TIPS señalan que la sangre portal, una vez filtrada por el hígado, no exhibe un estado más proinflamatorio o hipercoagulable que la circulación sistémica, lo que lleva a los autores a relativizar el peso de los marcadores sistémicos y a reubicar la hemodinámica como determinante principal del riesgo vascular portal (Wu et al., 2023).

A su vez, una cohorte prospectiva enfatiza que los predictores de trombosis portal real son la severidad de la hipertensión portal y parámetros de flujo más que paneles inflamatorios, reforzando la tesis hemodinámica (Turon et al., 2021). El balance de estas posiciones sugiere un uso complementario del eje vWF/ADAMTS-13 para estratificación de riesgo y selección de vigilancia, hemodinámica para la asignación de intervención.

Como marcador de vasodilatación endotelio-dependiente, el cGMP plasmático emerge como promesa. En una cohorte clínica, cGMP se asocia a CSPH y predice pesquisa endoscópica, lo que lleva a los autores a proponerlo como biomarcador sistémico de vasodilatación, al mismo tiempo, reconocen que cGMP no se normaliza del todo tras TIPS, lo que indica que capta principalmente la vasoplejía sistémico-esplácnica, no solo el gradiente portal intrahepático (Sturm et al., 2022). Esto limita su capacidad para monitorizar intervenciones locales sobre resistencia sinusoidal, pero lo vuelve útil para fenotipar el síndrome circulatorio.

El bloque mecanístico refuerza la especificidad endotelial con evidencias causales. Gan y cols. demuestran que el colágeno IV producido por LSEC remodela el nicho sinusoidal, eleva la resistencia y sostiene la hipertensión portal; la inhibición específica de esta molécula reduce la presión portal en modelos traslacionales y los autores proponen explícitamente COL4-LSEC como diana terapéutica

endotelial (Gan et al., 2024). En otra dirección, un estudio experimental muestra que la presión sinusoidal elevada deteriora la mecanosensación endotelial y revela firmas transcripcionales cuya traducción a biomarcadores circulantes como E-cadherina y SPINK1 diagnostica CSPH; los autores sostienen también que estos candidatos podrían suplir el vacío entre mecanismo y prueba de laboratorio, pero al igual que los estudios previamente mencionados piden validaciones externas y estandarización de ensayos antes de escalar a clínica (Ortega-Ribera et al., 2023). En términos de “prueba de mecanismo” terapéutica, un ensayo de bloqueo de ET-A reduce agudamente el HVPG, alineándose con la hipótesis de vasoconstricción sinusoidal mediada por endotelina-1 como rasgo de disfunción endotelial; los propios autores advierten que el tamaño muestral y la heterogeneidad limitan su generalización y que la seguridad de exposiciones prolongadas requiere estudios mayores (Zipprich et al., 2021).

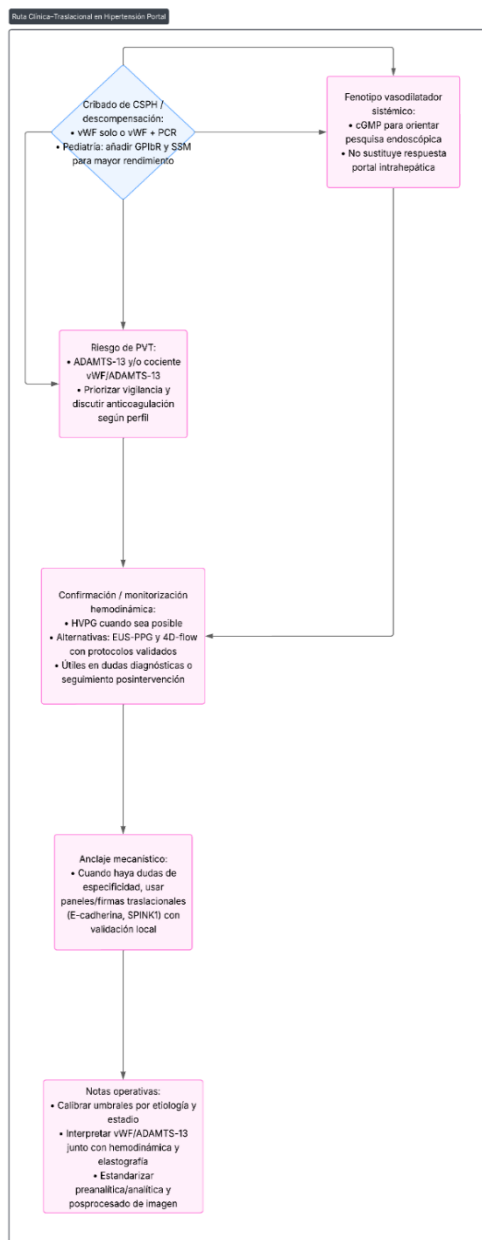
Finalmente, un estudio preclínico con inhibición de SGLT2 mostró que reduce la presión portal e IHVR y revierte señales de capilarización y estrés oxidativo endotelial disminuyendo CD34, vWF, NOX4, sEH, con aumento de eNOS/NO, proponiendo que restaurar la bioseñal endotelial puede traducirse en beneficios hemodinámicos, por lo tanto los autores llaman a ensayos clínicos a pequeña escala antes de proponer reposicionamiento terapéutico (Asada et al., 2024).

En conjunto, la evaluación de la disfunción endotelial esplácnica no se resume en un único test. La evidencia converge en un esquema operativo, es decir en un inicio cuantificar la carga hemodinámica con HVPG o, si no es viable, con EUS-PPG y 4D-flow MRI bien validadas, posterior a ello estratificar riesgo con paneles centrados en vWF y derivados, añadiendo ADAMTS-13 cuando el objetivo sea trombosis portal o pronóstico para luego fenotipar vasodilatación con cGMP y finalmente anclar el diagnóstico en mecanismos con lecturas tisulares o firmas circulantes derivadas del endotelio cuando se disponga de ellas. Las discrepancias entre autores lejos de suponer un problema logran acotar su campo de validez, los marcadores séricos ganan potencia combinados y calibrados por etiología, mientras que las medidas hemodinámicas continúan como marco de referencia para juzgar relevancia clínica y respuesta a intervenciones.

Estandarización analítica de biomarcadores endoteliales: los autores coinciden en que la utilidad clínica de los marcadores depende de su estandarización preanalítica. Para vWF:Ag y actividad vWF (GPIbR), los estudios señalan la necesidad de especificar tipo de muestra, plataforma y condiciones preanalíticas, pues inflamación y colestasis pueden elevar el vWF e inducir confusión; por ello, las series recomiendan interpretar vWF en combinación con otros predictores y con métricas hemodinámicas cuando sea posible (Dominik et al., 2024; Goel et al., 2023; Pomej et al., 2022). En el caso de ADAMTS-13, la variabilidad entre ensayos de actividad obliga a reportar método y calibración, y a privilegiar el cociente vWF/ADAMTS-13 cuando el objetivo es riesgo trombótico portal, integra activación endotelial con capacidad proteolítica (Pomej et al., 2022; Sacco, 2022; Suzuki et al., 2024). El cGMP plasmático exige protocolos de procesamiento rápidos y consistentes, su señal capta vasodilatación sistémico-esplácnica y se asocia a CSPH, pero no se normaliza plenamente tras TIPS, de modo que no debe usarse como sustituto de respuesta intrahepática a corto plazo (Sturm et al., 2022).

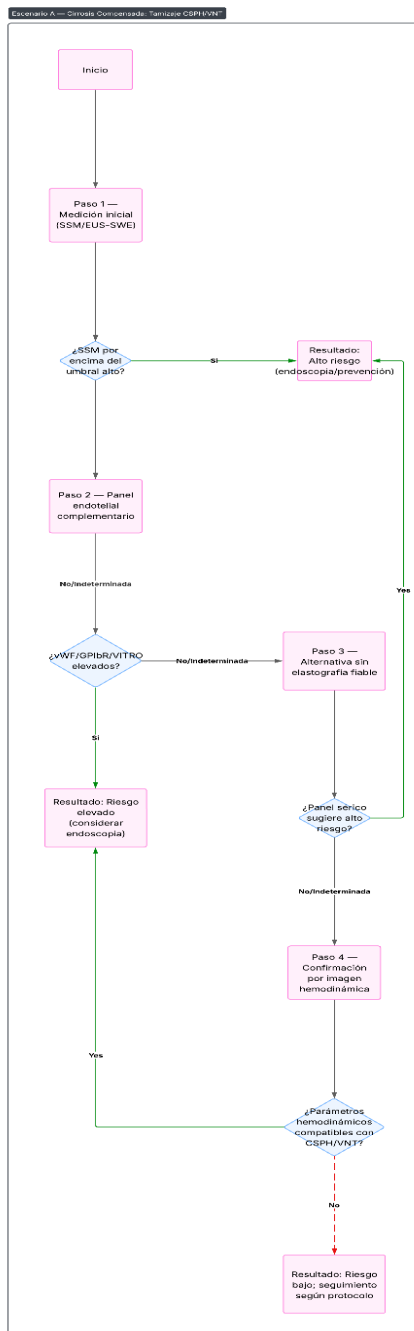
La reproducibilidad depende del eslabón débil del flujo de trabajo. En 4D-flow MRI, los autores subrayan que la segmentación y el posprocesado condicionan la estabilidad de Qnormal, fracción regurgitante y velocidad portal, la automatización basada en redes neuronales 3D mejora la consistencia y reduce el tiempo de análisis, lo que favorece la estandarización multicéntrica (Hyodo et al., 2021; Hyodo et al., 2025). En paralelo, validaciones contemporáneas en adultos muestran que NITs séricos como por ejemplo, VITRO y combinaciones con inflamación pueden alcanzar desempeño pronóstico comparable al HVPG para descompensación, lo que respalda su uso cuando la medición invasiva no es viable. Para la SSM, la evidencia multicéntrica con sonda de 100 Hz indica mejor discriminación de CSPH/VNT que LSM en determinados contextos y apoya su empleo para reducir endoscopías innecesarias, siempre con puntos de corte validados localmente (AbiMansour et al., 2024; Yoo et al., 2024).

**Ilustración 2.** Algoritmo clínico-traslacional para evaluación endotelial esplácnica y estratificación de hipertensión portal



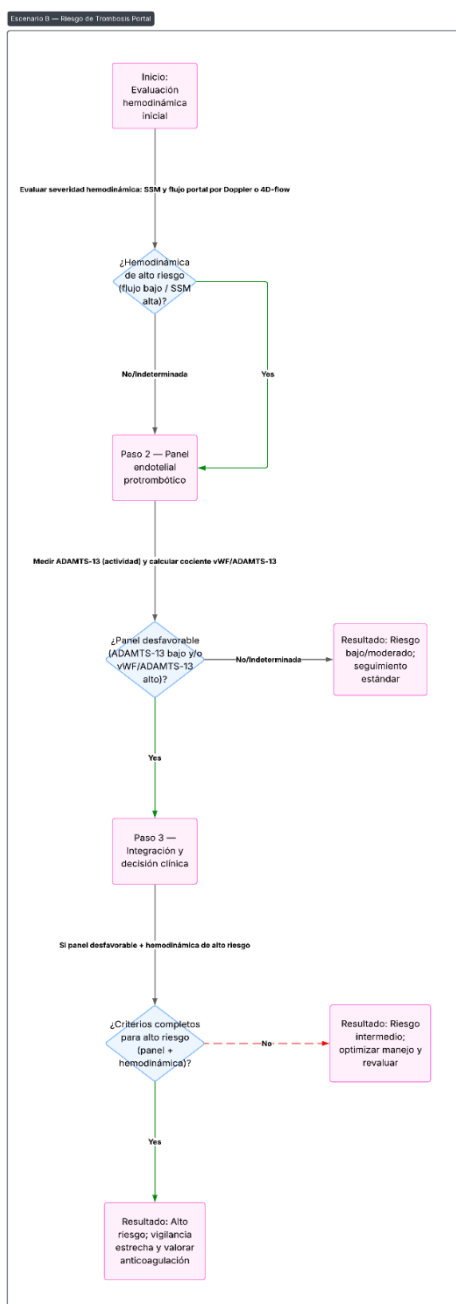
**Nota:** La figura 2 muestra una ruta clínica-traslacional propuesta para la evaluación de la hipertensión portal, integrando biomarcadores endoteliales (vWF, ADAMTS-13, cGMP y paneles traslacionales) con métodos hemodinámicos invasivos y no invasivos. El algoritmo organiza el cribado de CSPH y descompensación, la estratificación de riesgo de trombosis portal y la confirmación y monitorización hemodinámica, e incluye notas operativas para la calibración de umbrales y la estandarización de la interpretación en distintos contextos clínicos. Fuente: Elaboración propia.

**Ilustración 3.** Escenario A: Cirrosis compensada sin TIPS - tamizaje de CSPH y várices de alto riesgo



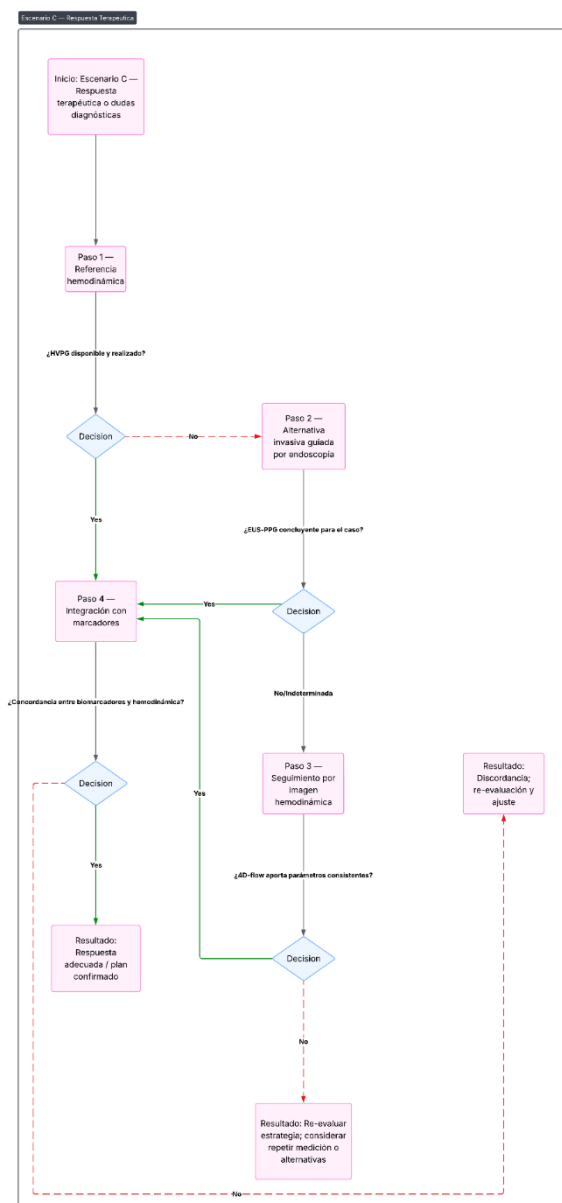
**Nota:** La figura 3 muestra el algoritmo propuesto para el tamizaje de hipertensión portal clínicamente significativa y várices en cirrosis compensada. Integra elastografía inicial, paneles séricos endoteliales y confirmación hemodinámica por imagen para clasificar a los pacientes en alto riesgo, candidatos a endoscopia o prevención, frente a riesgo bajo con seguimiento habitual. Fuente: Elaboración propia.

**Figura 4.** Escenario B: Evaluación del riesgo de trombosis portal (PVT) en cirrosis



**Nota:** La figura 4 presenta un algoritmo para la estratificación del riesgo de trombosis portal que combina la evaluación hemodinámica inicial con SSM y flujo portal por Doppler o 4D-flow y un panel endotelial protrombótico basado en ADAMTS-13 y el cociente vWF/ADAMTS-13. La integración de ambos permite clasificar a los pacientes en riesgo bajo o moderado, riesgo intermedio que requiere optimización y reevaluación, y riesgo alto, en quienes se plantea vigilancia estrecha y consideración de anticoagulación. Fuente: Elaboración propia.

**Figura 5.** Escenario C: Confirmación hemodinámica y monitorización de respuesta terapéutica cuando HVPG no es viable



**Nota:** La figura 5 presenta un algoritmo para el escenario de respuesta terapéutica o dudas diagnósticas en hipertensión portal. Organiza la referencia hemodinámica inicial con HVPG o, en su ausencia, EUS-PPG, seguida de monitorización por imagen hemodinámica con 4D-flow e integración con biomarcadores. Según la concordancia o discordancia entre marcadores y hemodinámica, se clasifica al paciente en respuesta adecuada con plan confirmado o en necesidad de reevaluación y ajuste de la estrategia. Fuente: Elaboración propia.

### **3.3. Marcadores vasculares y su relación con la progresión de la hipertensión portal**

La solidez del vWF radica en su consistencia entre poblaciones y en su correlación con medidas de referencia; su límite es la susceptibilidad a confusión por inflamación o colestasis, por lo que los trabajos recomiendan paneles combinados y calibración por etiología antes de fijar umbrales únicos (Dominik et al., 2024; Simbrunner et al., 2023).

El valor del eje vWF–ADAMTS-13 es nítido para riesgo trombótico y pronóstico, pero depende de métodos de actividad con variabilidad interplataforma y requiere estandarización para su adopción amplia; además, su interpretación debe contextualizarse en la hemodinámica, el flujo y el gradiente portal continúan como determinantes primarios del riesgo vascular portal (Pomej et al., 2022; Suzuki et al., 2024; Turon et al., 2021). En términos de progresión, la lectura convergente es que vWF y sus derivados identifican estados de endotelio activado y de cizallamiento patológico vinculados a hipertensión portal clínicamente significativa, desarrollo de colaterales y descompensación, mientras que el balance con ADAMTS-13 matiza el componente trombótico que acompaña a la evolución de la enfermedad.

La vía óxido nítrico-sGC-cGMP perfila un fenotipo vasodilatador asociado a hipertensión portal clínicamente significativa y a progresión clínica, pero su especificidad intrahepática es limitada. En una cohorte clínica, el cGMP plasmático se asoció a hipertensión portal clínicamente significativa y apoyó la selección de pesquisa endoscópica, lo que propone al cGMP como lectura sistémica de vasoplejía relacionada con la enfermedad portal; sin embargo, los autores observaron que los niveles no se normalizan completamente tras derivación portosistémica, por lo que recomiendan no utilizarlo como sustituto directo del gradiente intrahepático ni como marcador aislado de respuesta hemodinámica local (Sturm et al., 2022).

En sentido mecanístico y traslacional, dos intervenciones apuntalan la relevancia de esta vía, en pacientes con cirrosis compensada, el activador de sGC BI-685509

mostró seguridad y señales fisiológicas coherentes con restauración NO-sGC-cGMP, incluyendo reducción de la fracción de cortocircuito portosistémico en los esquemas de mayor exposición, lo que sugiere potencial para modular el tono esplácnico y el tránsito por colaterales, fenómenos implicados en la progresión clínica (Reiberger et al., 2023). En un estudio hemodinámico en animales sanos, la relación temporal y proporcional entre presión arterial media y presión portal, así como el efecto de sildenafil más allá de la reducción sistémica, reforzaron que la vía NO-cGMP modula de forma directa la hemodinámica portal, aunque los autores enfatizan que la extrapolación a hígado enfermo requiere cautela (Lazaro et al., 2023). En conjunto, el cGMP funciona como marcador de estado vasodilatador que acompaña la progresión de la hipertensión portal, con utilidad para fenotipado sistémico y selección de procedimientos, pero necesita anclaje con medidas portales para inferir cambio intrahepático.

La vía de endotelina uno señala el componente vasoconstrictor sinusoidal que impulsa resistencia intrahepática y se vincula a respuestas hemodinámicas agudas. En un estudio de prueba de concepto con bloqueo del receptor ET-A en cirrosis, los autores documentaron reducción del gradiente venoso hepático, con mayor efecto en estadios intermedios, y concluyeron que la hiperactividad de endotelina es un determinante relevante del tono sinusoidal y de la carga portal, al mismo tiempo, advirtieron que el tamaño muestral y la duración corta limitan inferencias sobre desenlaces clínicos y seguridad a largo plazo (Zipprich et al., 2021).

Este eje se conecta con cambios estructurales y de identidad endotelial que acompañan la progresión en un modelo preclínico de cirrosis, la inhibición de capilarización y el reequilibrio endotelial con tofogliflozina redujeron presión portal y resistencia intrahepática y normalizaron mediadores vasoactivos (disminución de endotelina uno y aumento de eNOS/NO), además de descender marcadores de estrés y microvasculopatía, lo que sugiere que modular el estado endotelial repercute de manera causal en hemodinámica y, por tanto, en progresión (Oyama et al., 2025).

Los marcadores de adhesión, capilarización y remodelado endotelial sostienen el vínculo entre activación endotelial y agravamiento del gradiente portal. En estudios mecanísticos traslacionales, el colágeno tipo IV producido por células endoteliales sinusoidales indujo capilarización, aumento de resistencia y elevación sostenida de presión portal, mientras que su supresión redujo la presión portal y restauró el microambiente sinusoidal, por lo que los autores proponen este eje como diana endotelial con impacto directo en la trayectoria de la hipertensión portal (Gan et al., 2024). En muestras humanas vinculadas a firmas sensibles a presión, los autores mostraron que el deterioro del mecanosensado endotelial se acompaña de un patrón transcripcional que se traduce en candidatos circulantes como E-cadherina y SPINK1 con capacidad diagnóstica para hipertensión portal clínicamente significativa, lo que abre la posibilidad de paneles séricos que reflejen remodelado y capilarización más allá del daño parenquimatoso inespecífico (Ortega-Ribera et al., 2023).

En paralelo, trabajos clínicos describieron sobreexpresión de moléculas de adhesión endotelial, en particular VCAM-1, en cirrosis viral y no viral, lo que encaja con un microambiente inflamatorio endotelio-dependiente que favorece el incremento de cizallamiento, la disfunción barrera y el remodelado de matriz en el territorio portal, elementos asociados a mayor riesgo de várices y descompensación. La utilidad traslacional de estos hallazgos se refuerza por plataformas celulares humanas: el aislamiento e inmortalización de células endoteliales de vena porta conserva marcadores de identidad endotelial como PECAM-1, VE-cadherina, eNOS y vWF y permite probar moduladores que alteran adhesión y fenestraciones, de forma alineada con los fenómenos observados en LSEC in vivo (Anton et al., 2025).

El conjunto de estos marcadores se integra con la lectura hemodinámica y con la estratificación no invasiva. Las métricas de 4D-flow MRI capturan el deterioro del eje portal mediante fracción regurgitante y flujos anómalos, que se asocian con hipertensión portal clínicamente significativa y várices de alto riesgo, y proporcionan un marco cuantitativo para contextualizar cambios en marcadores endoteliales a lo largo del tiempo; los propios autores, no obstante, insisten en validación

multicéntrica y segmentación automatizada para reducir la variabilidad de posprocesado y permitir comparaciones longitudinales con significado clínico (Hyodo et al., 2021).

De forma complementaria, la rigidez esplénica con sonda de alta frecuencia ha mostrado mejor discriminación que la rigidez hepática para estratificar riesgo portovariceal, y su combinación con paneles endoteliales mejora la toma de decisiones al identificar pacientes cercanos a puntos de inflexión hemodinámicos, en los que el incremento de vWF y la activación de adhesión pueden traducirse en eventos de descompensación (Yoo et al., 2024). En síntesis, los marcadores de la vía NO-sGC-cGMP, el eje de endotelina y los indicadores de adhesión y capilarización aportan una lectura dinámica del estado endotelial que, interpretada junto con medidas hemodinámicas y elastográficas, permite trazar la progresión desde estados de congestión subclínica hacia hipertensión portal clínicamente significativa, formación de colaterales y descompensación.

### **3.4. Comparación entre estudios clínicos y preclínicos**

*Escalas y dominios:* los estudios clínicos capturan desenlaces operativos y estados de riesgo como CSPH, várices que requieren tratamiento, descompensación, trombosis portal y mortalidad, lo hacen mediante biomarcadores endoteliales en sangre, vWF, actividad GPIbR, ADAMTS-13 y cocientes o NITs hemodinámicos, SSM y 4D-flow; también medidas directas cuando están disponibles HVPG y EUS-PPG (Choi et al., 2022; Dominik et al., 2024; Goel et al., 2023; Ji et al., 2024; Simbrunner et al., 2023). Los estudios preclínicos, en cambio, interrogan mecanismos en condiciones controladas, mecanosensación de LSEC, capilarización dependiente de colágeno IV y tono vasoconstrictor mediado por endotelina; demuestran causalidad sobre resistencia intrahepática y presión portal que la clínica solo infiere indirectamente (Gan et al., 2024; Ortega-Ribera et al., 2023; Zipprich et al., 2021). Esta diferencia de dominio explica por qué los marcadores séricos con buen “anclaje mecánico” conservan señal clínica, mientras otros pierden especificidad fuera del laboratorio.

*Convergencias robustas:* tres convergencias guían decisiones. Primero, la activación endotelial por cizallamiento: clínicamente, vWF y derivados se asocian con CSPH, VNT y eventos; mecánicamente, el aumento de presión y la capilarización de LSEC elevan resistencia y liberación/procesamiento de vWF, cerrando el círculo de plausibilidad (Dominik et al., 2024; Gan et al., 2024; Ortega-Ribera et al., 2023; Simbrunner et al., 2023). Segundo, la lectura hemodinámica, cuando HVPG no es viable, EUS-PPG confirma gradiente y 4D-flow cuantifica patrones de flujo; en modelos, la manipulación del tono y de la microarquitectura sinusoidal modula la presión de forma predecible (Choi et al., 2022; Gan et al., 2024; Ji et al., 2024; Yoo et al., 2024; Zipprich et al., 2021). Tercero, el eje protrombótico endotelio-dependiente, en clínica, ADAMTS-13 bajo y cociente vWF/ADAMTS-13 alto perfilan riesgo de PVT; en traslación, la microvasculopatía portal y el bajo flujo establecen condiciones para adhesión y trombosis in situ (Goel et al., 2023; Ji et al., 2024; Simbrunner et al., 2023; Zipprich et al., 2021).

*Divergencias sistemáticas:* tres fuentes de discordancia son recurrentes. La matriz de confusión etiológica: inflamación y colestasis desplazan vWF en clínica, algo ausente o controlado en modelos; por eso los puntos de corte deben recalibrarse por etiología y estadio antes de adopción (Dominik et al., 2024; Simbrunner et al., 2023). La geometría vascular real, 4D-flow requiere segmentación estable y condiciones constantes; sin ello, la “señal” clínica puede ser variación técnica, mientras en modelos la anatomía se controla con precisión (Ji et al., 2024). La vasoplejía sistémica vs resistencia intrahepática, cGMP fenotipa vasodilatación sistémico-esplácnica y ayuda a decidir pesquisa endoscópica, pero no refleja bien la respuesta intrahepática posintervención; en animales se aísla el compartimento y se demuestra efecto portal, en humanos el componente sistémico enmascara cambios locales (Lazaro et al., 2023; Sturm et al., 2022).

*Jerarquía de inferencia:* la preclínica establece causalidad, la deposición de colágeno IV por LSEC incrementa resistencia y presión portal, y su inhibición reduce ambas (Gan et al., 2024). El bloqueo ET-A baja HVPG en humanos, lo que valida en clínica que el eje vasoconstrictor es tratable (Zipprich et al., 2021). Entre ambos extremos, la clínica ofrece utilidad pues vWF integra cizallamiento y

activación endotelial y predice descompensación; ADAMTS-13 agrega lectura protrombótica para PVT; SSM y 4D-flow sitúan la biología en un marco hemodinámico accionable. El tránsito del mecanismo a la práctica exige, no obstante, recalibración por etiología y estandarización técnica, de lo contrario la señal causal se diluye en heterogeneidad clínica (Dominik et al., 2024; Lazaro et al., 2023).

*Sensibilidad al cambio y ventanas temporales:* los modelos registran respuestas agudas y subagudas con resolución tisular; la clínica sigue trayectorias meses-años. Esto impone una regla de lectura: para evaluar respuesta intrahepática use gradientes (HVPG o EUS-PPG) y reserve cGMP para caracterizar fenotipo sistémico; para comparar en el tiempo, mantenga el mismo pipeline de 4D-flow o la variación técnica superará la biológica (Ji et al., 2024; Lim et al., 2025; Sturm et al., 2022; Yoo et al., 2024). En traslación, la reversión de capilarización o del estrés endotelial se acompaña de descenso de presión portal, lo que aporta objetivos biológicos verificables para ensayos clínicos y justifica combinar biomarcadores con *endpoints* hemodinámicos (Gan et al., 2024; Lazaro et al., 2023).

### **Exactitud diagnóstica y valor pronóstico de los biomarcadores**

*vWF y derivados como VITRO y actividad GPIbR.* vWF se asocia con CSPH, várices que requieren tratamiento y descompensación. Desempeños comparables a NITs hemodinámicos cuando se integra en modelos simples o con SSM. En pediatría, vWF + actividad GPIbR + SSM mejora discriminación frente a pruebas aisladas. En adultos, modelos con vWF + PCR logran capacidad pronóstica cercana al HVPG para descompensación y muerte. Esto posiciona a vWF como ancla sérica endotelial útil para progresión clínica, con necesidad de calibración por etiología (Simbrunner et al., 2023).

Cifras clave reportadas en ACLD, NITs séricos y compuestos mostraron capacidad pronóstica similar al HVPG para descompensación en análisis de validación externa multicéntrica; el artículo destaca que modelos con biomarcadores circulantes bien

elegidos no son inferiores al HVPG para pronóstico a medio plazo (Jachs et al., 2024).

La Implicación como marcador endotelial, vWF traduce cizallamiento y activación endotelial; su “procesamiento” se correlaciona con HVPG y con eventos, por lo que funciona como puente entre fisiopatología y riesgo clínico cuando HVPG no está disponible (Simbrunner et al., 2023).

*ADAMTS-13 y cociente vWF/ADAMTS-13.* La caída de ADAMTS-13 y la elevación del cociente vWF/ADAMTS-13 identifican un fenotipo pro-trombótico y mayor riesgo de PVT en cirrosis compensada. El umbral  $<0.4$  para el cociente se asocia con desarrollo de PVT en seguimiento, útil para vigilancia y discusión de anticoagulación en perfiles de alto riesgo, estos como hallazgos replicados en población japonesa reciente (Sacco, 2022).

Las cifras clave reportadas del cociente vWF/ADAMTS-13  $<0.4$  predice PVT en cirrosis compensada; el estudio japonés confirma valor pronóstico de actividad baja de ADAMTS-13 para PVT en práctica clínica (Sacco, 2022; Suzuki et al., 2024).

La implicación en añadir ADAMTS-13 al panel endotelial mejora estratificación de PVT; su lectura debe interpretarse junto con hemodinámica portal, el flujo y gradiente siguen siendo determinantes de eventos vasculares (Jachs et al., 2024).

*cGMP, vía NO-sGC-cGMP.* cGMP plasmático se asocia a CSPH y ayuda a seleccionar necesidad de endoscopia de pesquisa, refleja la vasoplejía sistémico-esplácnica más que respuesta intrahepática; no sustituye al seguimiento del gradiente (Sturm et al., 2022).

Cifras clave reportadas en cohorte clínica mencionan que el cGMP elevado en CSPH frente a no-CSPH; tienen utilidad en tamizaje endoscópico, otros estudios traslacionales con activadores de sGC muestran señales fisiológicas coherentes que apuntalan la relevancia de la vía (Sturm et al., 2022).

La implicación del cGMP aporta fenotipo endotelial vasodilatador relevante para progresión, pero requiere anclaje con HVPG/EUS-PPG/4D-flow para inferir cambios portales locales (Lim et al., 2025).

*Integración con medidas hemodinámicas y de imagen:* la HVPG sigue como *gold standard* para carga portal. Cuando no es viable, EUS-PPG mostró concordancia directa con HVPG en el estudio ENCOUNTER y aporta confirmación fisiológica del gradiente (Lim et al., 2025).

4D-flow MRI cuantifica flujos y fracción de cambio en el eje porto-mesentérico; estudios del año 2024 reportan alto desempeño para identificar VNT y estimar localización de várices, ofreciendo marco longitudinal para contextualizar evolución de marcadores endoteliales (Karam et al., 2024).

*Adhesión endotelial y riesgo clínico:* la expresión aumentada de moléculas de adhesión endotelial acompaña fenotipos de mayor inflamación microvascular y peor curso clínico. En un estudio caso-control reciente que comparó cirrosis viral y no viral con controles sanos, la sobreexpresión de VCAM-1 y citocinas proinflamatorias caracterizó a los pacientes con mayor actividad inflamatoria, lo que respalda el uso de VCAM-1 como señal de activación endotelial con potencial de estratificación, en especial cuando se integra con marcadores hemodinámicos o con vWF/ADAMTS-13 para afinar riesgo de eventos portales. Los autores enfatizan la interpretación contextual por etiología y el diseño prospectivo como siguiente paso para evaluar desenlaces duros (El-Mokhtar et al., 2023).

VCAM-1 añade información sobre activación endotelial y permeabilidad, pero su utilidad clínica aumenta al combinarla con medidas de carga portal o con paneles endoteliales consolidados; no se propone como prueba aislada para decidir intervenciones (El-Mokhtar et al., 2023).

*Capilarización sinusoidal impulsada por endotelio:* datos traslacionales de alta calidad demuestran que el remodelado sinusoidal dependiente de endotelio es un motor directo de hipertensión portal. En modelos murinos y abordajes de edición

epigenética, la deposición de colágeno tipo IV por células endoteliales sinusoidales aumentó la resistencia intrahepática y la presión portal; su supresión redujo la resistencia y atenuó la angiogénesis patológica. Los autores concluyen que el eje COL4-endotelial constituye una diana válida y mensurable para modificar la trayectoria de la hipertensión portal. Esta causalidad apoya que lecturas tisulares o séricas vinculadas a capilarización se asocien con progresión y descompensación (Gan et al., 2024).

Cuando se disponga de muestras tisulares o firmas circulantes derivadas de capilarización, su integración puede mejorar la predicción de eventos relacionados con resistencia intrahepática, especialmente en escenarios donde la hemodinámica invasiva no es factible o repetible (Gan et al., 2024).

*Firmas sensibles a presión y biomarcadores circulantes candidatos:* la mecanobiología endotelial ofrece un puente entre presión sinusoidal y biomarcadores séricos. Un estudio en JHEP Reports demostró que el incremento de presión deteriora la mecanosensación de células endoteliales sinusoidales y genera una firma transcripcional que se traduce en candidatos circulantes, incluyendo E-cadherina y SPINK1, con capacidad diagnóstica para hipertensión portal clínicamente significativa en validaciones experimentales y humanas; los autores recomiendan validación multicéntrica y estandarización de ensayos antes de su adopción clínica (Ortega-Ribera et al., 2023).

Estas firmas permiten conceptualizar paneles “endotelio-específicos” para tamizaje o monitorización. Su uso debe anclarse a métricas hemodinámicas o elastográficas en etapas tempranas de implementación (Ortega-Ribera et al., 2023).

*Integración con NITs hemodinámicos para pronóstico:* Para contextualizar marcadores de adhesión y capilarización, la cuantificación no invasiva de la carga portal es clave. 4D-flow MRI ofrece flujos portales y fracciones de recirculación asociados a CSPH y a várices que requieren tratamiento; la reproducibilidad mejora con segmentación automatizada, lo que facilita seguimiento longitudinal y comparabilidad entre centros.

Los autores subrayan la necesidad de protocolos armonizados para trasladar estas métricas a decisiones de riesgo (Sharma et al., 2025).

En paralelo, la rigidez esplénica con sonda de 100 Hz muestra rendimiento superior a la rigidez hepática para modelar CSPH y riesgo de várices, y ya se utiliza para reducir endoscopías innecesarias y priorizar vigilancia en algoritmos contemporáneos; su combinación con señales endoteliales de adhesión o capilarización puede identificar pacientes en umbrales de inflexión hemodinámica (Jachs et al., 2024).

*Calibración por etiología y estadio:* los umbrales de marcadores endoteliales no son universales. En adultos con enfermedad hepática crónica avanzada, el desempeño de vWF para predecir descompensación y mortalidad varía entre etiologías de enfermedad hepática ya sea por alcohol, VHB/VHC, NASH y por estadio clínico. Los autores recomiendan recalibración local de puntos de corte y de modelos que integran vWF + PCR, antes de adoptarlos de forma amplia esto para evitar exportar un umbral de una cohorte alcohólica a otra con NASH sin ajuste (Dominik et al., 2024). En pediatría con etiologías mixtas, la combinación vWF:Ag + actividad GPIbR + rigidez esplénica (SSM) ofrece mejor discriminación de CSPH y várices que requieren tratamiento que las pruebas por separado, lo que sugiere que la congestión esplénica y la microangiopatía portal modulan la señal endotelial de forma diferente a la rigidez hepática aislada (Goel et al., 2023). Esto define umbrales por etiología y estadio antes de fijar un corte de vWF o un índice derivado, ejecuta una recalibración interna con tus datos (p. ej., bootstrap) y, cuando sea posible, una validación temporal.

*Validación externa y transporte de modelos:* para trasladar un marcador a práctica clínica hace falta transportabilidad. Modelos simples centrados en vWF mantuvieron capacidad pronóstica comparable a HVPG para descompensación en validaciones multicéntricas, pero sus autores insisten en replicar por etiología y ajustar puntos de corte según la mezcla poblacional (Dominik et al., 2024; Simbrunner et al., 2023). En hemodinámica no invasiva, SSM 100 Hz y EUS-SWE esplénica reproducen buen rendimiento para CSPH/VNT, aunque persisten

diferencias metodológicas que impiden un metacorte único aplicable a todos los centros (AbiMansour et al., 2024; Yoo et al., 2024). EUS-PPG mostró concordancia con HVPG, pero los umbrales de decisión finales dependen de etiología y requieren protocolos uniformes. 4D-flow MRI añade valor, siempre que uses segmentación automatizada y un pipeline estable para asegurar comparabilidad intercentro (Hyodo et al., 2021). Al reportar vWF/GPIbR/ADAMTS-13 especifica plataforma, preanalítica y CV; para 4D-flow, documenta adquisición y posprocesado. Sin esto, la evidencia no es trasladable.

### **Ganancia incremental sobre NITs hemodinámicos estándar**

En pediatría, SSM + vWF +/- GPIbR supera a sus componentes por separado para CSPH y várices que requieren tratamiento, y es accionable donde HVPG no es viable (Goel et al., 2023). En adultos, vWF + PCR logra pronóstico cercano a HVPG para descompensación y mortalidad y puede funcionar donde el acceso invasivo es limitado (Dominik et al., 2024). En riesgo trombótico portal, ADAMTS-13 y el cociente vWF/ADAMTS-13 aportan estratificación pro-trombótica por encima de parámetros de flujo y congestión esplénica, aunque no los reemplazan (Pomej et al., 2022; Sacco, 2022). Se debe usar el panel endotelial como complemento de SSM y del flujo portal para aumentar certeza diagnóstica y pronóstica, evitando decisiones basadas en un único analito.

## Síntesis integradora de la evidencia

**Tabla 2.** Síntesis integradora de evidencia y reglas prácticas para evaluación endotelial y estratificación de hipertensión portal

<b>Regla</b>	<b>Proceder</b>	<b>Situación</b>	<b>Implementación</b>	<b>Evidencia</b>
<b>1. Recalibrar por etiología y estadio</b>	Ajustar puntos de corte de vWF y modelos con vWF antes de uso rutinario	Rendimiento varía por etiología y estadio	Recalibración interna con bootstrap y validación temporal; subgrupos por alcohol, VHB/VHC, NASH, y por estadio	(Dominik et al., 2024; Goel et al., 2023; Simbrunner et al., 2023)
<b>2. Documentar transportabilidad</b>	Especificar plataforma y preanalítica de vWF/GPIbR/ADAMTS-13; estandarizar protocolo 4D-flow	Sin trazabilidad no hay reproducibilidad intercentro	Reportar tipo de muestra, tiempos, método, CV; en 4D-flow fijar secuencia, segmentación automatizada y posprocesado	(Hyodo et al., 2021; Simbrunner et al., 2023)
<b>3. Elegir herramienta según objetivo</b>	HVPG/EUS-PPG para carga portal intrahepática; cGMP para fenotipo vasoplejia; 4D-flow para trayectoria	Cada marcador capta dominios distintos	Si se evalúa respuesta intrahepática, usar HVPG o EUS-PPG; para fenotipo sistémico, cGMP anclado a 4D-flow con mismo protocolo entre visitas	(Choi et al., 2022; Ji et al., 2024; Sturm et al., 2022)
<b>4. PVT: integrar biología y flujo</b>	Combinar vWF/ADAMTS-13 con SSM y velocidad portal antes de anticoagular	El riesgo trombótico depende de hemodinámica y flujo, no solo de biomarcadores	Si panel y hemodinámica son de alto riesgo, vigilar e individualizar anticoagulación; si discordantes, repetir y reevaluar	(Pomej et al., 2022; Sacco, 2022; Turon et al., 2021)
<b>5. Objetivos duales en intervención endotelial</b>	Definir objetivos biológicos y hemodinámicos en paralelo	Los cambios endoteliales causan variación de resistencia y presión	Objetivos: ↓vWF o normalizar firmas sensibles a presión + ΔHVPG/ΔEUS-PPG/Δ4D-flow; reportar ambos en seguimiento	(Pomej et al., 2022; Sacco, 2022)
<b>6. Ganancia incremental sobre NITs</b>	Usar panel endotelial como complemento, no sustituto	Mejora discriminación cuando se añade a SSM/flujo	Pediatría: SSM + vWF ± GPIbR para CSPH/VNT; Adultos: vWF + PCR para pronóstico cuando HVPG no es viable	(Dominik et al., 2024; Goel et al., 2023; Yoo et al., 2024)

<b>7. Seguimiento longitudinal estandarizado</b>	Medir siempre con el mismo pipeline	Evita variación técnica que simule cambios clínicos	4D-flow con segmentación automatizada y protocolo fijo; cGMP no sustituye lectura intrahepática pos-intervención	(Hyodo et al., 2022; Ji et al., 2024)
--	-------------------------------------	---	--	---------------------------------------

**Nota:** La tabla 2 resume un conjunto de reglas operativas para la implementación clínica y traslacional de biomarcadores endoteliales y herramientas hemodinámicas en hipertensión portal. Integra recomendaciones sobre recalibración por etiología y estadio, documentación de la transportabilidad, elección de la técnica según el objetivo, evaluación integrada del riesgo de trombosis portal, definición de objetivos biológicos y hemodinámicos, uso complementario frente a NITs y necesidad de seguimiento longitudinal estandarizado. Fuente: Elaboración propia.

## CONCLUSIONES

- La evidencia sintetizada confirma que la disfunción endotelial esplácnica es un eje fisiopatológico vertebral en la progresión de la hipertensión portal y que puede capturarse con un conjunto limitado pero coherente de marcadores vasculares y medidas hemodinámicas no invasivas y mínimamente invasivas. A través de poblaciones adultas y pediátricas, etiologías diversas y escenarios de práctica con distintos recursos, se observa un patrón consistente, la activación y el remodelado endotelial se reflejan en señales circulantes como el factor von Willebrand y su eje regulatorio con ADAMTS-13, en fenotipos vasodilatadores sistémico-esplácnicos inferidos por cGMP, en firmas de adhesión y capilarización con sustento traslacional, y en lecturas hemodinámicas que cuantifican la carga portal y sus consecuencias clínicas. Este entramado biológico y métrico no describe fenómenos aislados, sino un continuo que enlaza cizallamiento, activación endotelial, resistencia intrahepática, colateralización y riesgo trombótico, y que permite, cuando se integra de forma explícita, anticipar descompensación, várices que requieren tratamiento y trombosis portal, así como monitorizar trayectoria de riesgo y respuesta.
- Con respecto al primer objetivo, identificamos de forma reproducible los marcadores vasculares y parámetros hemodinámicos con mayor tracción clínica y traslacional en los últimos años. Entre los marcadores endoteliales, el factor von Willebrand como antígeno y actividad, sus derivados funcionales como la actividad GPIIb/IIIa y los índices de procesamiento, y el cociente vWF/ADAMTS-13 o la actividad aislada de ADAMTS-13 emergen como señales robustas para estratificación de progresión y trombosis portal; cGMP aporta una lectura parsimoniosa del fenotipo vasodilatador sistémico que contextualiza la carga clínica sin sustituir a las medidas portales; y los candidatos vinculados a adhesión y capilarización endotelial, con sustento en mecanobiología de células endoteliales sinusoidales, ofrecen plausibilidad causal y proyección como paneles complementarios. Entre los parámetros hemodinámicos, la rigidez esplénica con sonda de alta

frecuencia supera en varias condiciones a la rigidez hepática para discriminar hipertensión portal clínicamente significativa y várices que requieren tratamiento, el gradiente venoso hepático conserva su papel de referencia para decisión y evaluación de respuesta intrahepática cuando es factible, el gradiente portal guiado por ultrasonido endoscópico añade confirmación fisiológica en contextos donde el acceso vascular no es viable, y la resonancia 4D-flow cuantifica de forma reproducible flujos y fracciones anómalas útiles para seguimiento longitudinal si se mantiene un protocolo estable.

- En relación con el segundo objetivo, la clasificación por características y relevancia clínica indica que los marcadores deben ser leídos por dominios y no como pruebas aisladas: vWF y su eje con ADAMTS-13 se anclan a activación endotelial, cizallamiento y riesgo protrombótico y son especialmente informativos cuando el desenlace de interés es la descompensación, la mortalidad o la trombosis portal; cGMP es un descriptor sistémico-esplácnico útil para seleccionar pesquisa endoscópica y caracterizar vasoplejía, con utilidad incremental cuando se triangula con medidas del gradiente o con 4D-flow; las moléculas de adhesión y las firmas sensibles a presión o a capilarización aportan especificidad biológica y pueden reducir falsos positivos de paneles inflamatorios inespecíficos, en especial cuando se interpretan junto a elastografía esplénica o métricas de flujo portal. En la esfera hemodinámica, HVPG y EUS-PPG responden a preguntas intrahepáticas, mientras SSM y 4D-flow mapean el impacto en el eje portomesentérico y el bazo; su combinación con marcadores endoteliales incrementa la certeza diagnóstica y pronóstica frente a cada componente por separado, y permite decisiones graduadas que reduzcan procedimientos innecesarios sin perder seguridad clínica.

- Sobre el tercer objetivo, los métodos de medición definen el valor práctico de cada señal y explican parte de la heterogeneidad entre estudios. La medición de vWF, GPIbR y ADAMTS-13 requiere estandarización preanalítica y analítica explícita para garantizar comparabilidad entre laboratorios y evitar desplazamientos por inflamación sistémica, colestasis o variación de plataforma; la interpretación de cGMP exige reconocer que capta un estado vasodilatador global que no siempre se normaliza tras intervenciones sobre el gradiente, por lo que debe anclarse a métricas portales cuando el objetivo sea evaluar respuesta intrahepática; las firmas endoteliales emergentes deben validarse con ensayos armonizados antes de su uso rutinario; y, en imagen y hemodinámica, la ganancia clínica de 4D-flow y SSM depende de la constancia del protocolo de adquisición y del posprocesado, idealmente automatizado, mientras que HVPG y EUS-PPG aportan la lectura directa del gradiente que sigue siendo determinante para decisiones de alto impacto y para confirmar eficacia de intervenciones orientadas a disminuir resistencia intrahepática.
- Finalmente, atendiendo al objetivo general, la integración crítica de resultados permite delinear implicaciones operativas y vacíos. En términos de aplicación clínica inmediata, un enfoque por etapas que inicie con elastografía esplénica y panel endotelial parco centrado en vWF y, según el contexto, añada ADAMTS-13 para riesgo trombótico, cGMP para fenotipo vasodilatador y confirmación hemodinámica con HVPG o EUS-PPG cuando la decisión lo exija, ofrece una ruta que equilibra precisión y factibilidad y que reduce exploraciones invasivas innecesarias al tiempo que prioriza a quienes más se benefician de endoscopia, anticoagulación o intervenciones sobre el gradiente. Esta ruta debe calibrarse por etiología y estadio, reportar con transparencia las condiciones de medición y sostener el seguimiento con 4D-flow o con la propia medida del gradiente según el objetivo. Persisten, no obstante, brechas relevantes: la ausencia de puntos de corte universales por etiología, la variabilidad residual entre plataformas y protocolos, la necesidad de validar multicéntricamente firmas endoteliales derivadas de presión y capilarización y la escasez de estudios que combinen objetivos biológicos y

endpoints hemodinámicos en diseños longitudinales con potencia suficiente. Abordar estas brechas permitirá pasar de la constatación de asociación a la implementación de algoritmos con utilidad clínica neta demostrada, y acercará el uso de marcadores endoteliales a decisiones personalizadas que modulen de forma temprana la trayectoria de la hipertensión portal y sus complicaciones.

## RECOMENDACIONES

- En la práctica clínica, priorizar rutas no invasivas de estratificación cuando HVPG no esté disponible. Integrar rigidez esplénica con sonda de 100 Hz o EUS-SWE y panel sérico centrado en vWF. Utilizar reglas de decisión calibradas localmente para clasificar riesgo de CSPH y de várices de alto riesgo. Cuando el resultado de las pruebas no invasivas sea discordante con la clínica, confirmar con HVPG o, donde exista experiencia, con EUS-PPG. Evitar el uso aislado de cGMP para inferir carga portal. Reservarlo para caracterizar vasoplejía sistémica y para seguimiento fisiológico complementario. En pediatría, combinar vWF con marcadores plaquetarios dependientes de GPIb y medición de rigidez esplénica con protocolos adaptados a la edad.
- En el manejo del riesgo trombótico portal, incorporar la actividad de ADAMTS-13 y el cociente vWF/ADAMTS-13 como herramientas de estratificación. Vincular esa información con hallazgos hemodinámicos de Doppler o 4D-flow. Indicar vigilancia estrecha cuando exista un perfil desfavorable y discutir anticoagulación en función del balance riesgo-beneficio y del contexto de sangrado variceal. No extrapolar puntos de corte entre plataformas sin verificación interna.
- Para la adopción de biomarcadores y NITs, estandarizar procedimientos de toma de muestra, plataformas analíticas y tiempos de medición. Reportar de forma sistemática los umbrales utilizados y su justificación. Implementar controles de calidad interlaboratorio para vWF, ADAMTS-13 y sCD163. En imagen, unificar protocolos de adquisición y posprocesamiento de 4D-flow y documentar parámetros clave como ángulos de codificación de velocidad, segmentación y métricas derivadas. Facilitar hojas de trabajo con fórmulas de cálculo de índices y planillas de reporte clínico.

- En investigación, priorizar estudios prospectivos multicéntricos que validen externamente paneles combinados de biomarcadores y medidas hemodinámicas. Diseñar análisis por etiología y por estadio de enfermedad. Pre-registrar protocolos, definir desenlaces clínicos duros y especificar de antemano umbrales y planes de recalibración. Incluir análisis de sensibilidad que excluyan estudios con alto riesgo de sesgo. Asegurar tamaños muestrales que permitan evaluar desempeño en subgrupos como pacientes con TIPS, enfermedad colestásica, NASH y pediatría.
- Para la traslación terapéutica, promover ensayos que evalúen si modular vías endoteliales mejora desenlaces clínicos y no solo parámetros intermedios. Combinar una medida hemodinámica de referencia con un panel sérico que refleje activación endotelial. Incorporar criterios de respuesta que integren cambio en gradiente portal, reducción de descompensaciones y seguridad. Evitar conclusiones basadas únicamente en reducciones agudas de presión sin seguimiento clínico suficiente.
- En reporte y transparencia, seguir PRISMA para revisiones y CONSORT, STROBE, STARD o ARRIVE según el diseño. Publicar conjuntos de datos mínimos y códigos de análisis cuando la normativa lo permita. Declarar fuentes de financiamiento y conflictos de interés. Documentar con claridad cómo el riesgo de sesgo influyó en la interpretación y en la fuerza de las recomendaciones. Mantener tablas de trazabilidad que conecten cada juicio metodológico con pasajes verificables de los estudios.
- En implementación, desarrollar algoritmos clínicos locales que combinen marcadores endoteliales y NITs con rutas de confirmación. Capacitar a equipos clínicos y de laboratorio. Monitorizar desempeño en práctica real y actualizar umbrales con datos propios. Establecer redes entre hepatología, radiología y laboratorio para una adopción coordinada y segura.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abarca, J., Garcés, C., Peñaherrera, V., Córdova, A., & Carrillo, L. (2005, February). Etiología, sobrevida, complicaciones y mortalidad en cirrosis hepática en el Ecuador: Evaluación retrospectiva de 15 años (1989–2003).
- AbiMansour, J. P. (2024). EUS-based shear wave elastography of the spleen for detection of clinically significant portal hypertension. *iGIE*, 3(4), 507–511.
- Andrés-Rozas, M. (2025). GTX-11 improves portal hypertension, liver fibrosis, and sinusoidal cells phenotype in experimental MASH. *JHEP Reports*, 7(10).
- Anton, A. (2025). Isolation and immortalization of human portal vein endothelial cells: A novel research tool for studying splanchnic vasculature. *JHEP Reports*, 7(10).
- Asada, S. (2024). Tofogliflozin delays portal hypertension and hepatic fibrosis by inhibiting sinusoidal capillarization in cirrhotic rats. *Cells*, 13(6).
- Bauer, D. (2022). Angiopoietin-2 levels decrease after HCV-cure and reflect the evolution of portal hypertension. *Digestive and Liver Disease*, 54(9), 1222–1229.
- Bissell, M. M. (2023). 4D flow CMR consensus statement (2023 update). *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 25, 31.
- Bosch, J. (1992). Pathophysiology of portal hypertension. *Hepatology*, 15(1), 1–16.
- Choi, A. Y. (2022). Endoscopic ultrasound-guided portal pressure gradient with liver biopsy: 6 years of endo-hepatology in practice. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 37(7), 1373–1379. <https://doi.org/10.1111/jgh.15875>

- Colle, I., & Van Vlierberghe, H. (2008). Hemodynamic changes in splanchnic blood vessels in portal hypertension. *The Anatomical Record (Hoboken)*, 291(6), 643–652.
- de Franchis, R. (2022). Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology*, 76, 959–974.
- Dominik, N. (2024). Von Willebrand factor for outcome prediction within different clinical stages of advanced chronic liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 59(11), 1376–1386.
- Driever, E. G. (2022). The portal vein in patients with cirrhosis is not an excessively inflammatory or hypercoagulable vascular bed. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 20(11), 2529–2540.
- Elhence, A., & Shalimar. (2023). Von Willebrand factor as a biomarker for liver disease—an update. *World Journal of Hepatology*, 15(9), 1243–1262.
- El-Mokhtar, S. A. (2023). Aberrant cytokine and VCAM-1 expression in patients with viral and non-viral related liver cirrhosis. *Cytokine*, 171, 156385. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156385>
- Elshaarawy, O. (2025). Pharmacological modulation of liver and spleen stiffness in a cirrhotic rat model. *Hepatic Medicine*, 17, 91–104.
- Enomoto, M., Takaya, H., & Namisaki, T. (2022). Ratio of von Willebrand factor antigen to ADAMTS13 activity is a useful biomarker for acute-on-chronic liver failure development and prognosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatology Research*, 52(4), 390–400. <https://doi.org/10.1111/hepr.13743>

- Ezhilarasan, D. (2020). Endothelin-1 in portal hypertension: The intricate role of hepatic stellate cells. *Experimental Biology and Medicine*, 245(16), 1504–1512. <https://doi.org/10.1177/1535370220949148>
- Fan, Q. (2024). Cediranib ameliorates portal hypertensive syndrome via inhibition of VEGFR-2 signalling in cirrhotic rats. *European Journal of Pharmacology*, 964, 176278.
- Farshidpour, M. (2022). The clinical value of angiopoietin-2 in liver diseases. *World Journal of Hepatology*, 14(12), 2055–2072.
- Felli, E. (2023). Mechanobiology of portal hypertension. *JHEP Reports*, 5.
- Fernández Garza, L. E. (2024). Comment and authors' reply on the 5 MTHF HVPG trial. *Journal of Hepatology*, 80(4), e162–e163.
- Gan, C. (2024). Liver sinusoidal endothelial cells contribute to portal hypertension through collagen type IV–driven sinusoidal remodeling. *JCI Insight*, 9(11).
- García-Pagán, J. C., Gracia-Sancho, J., & Bosch, J. (2012). Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension. *Journal of Hepatology*, 57(2), 458–461.
- Garcia-Pagán, J. C. (2025). Effects of zibotentan and dapagliflozin combined in compensated cirrhosis: Randomized placebo-controlled exploratory study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. <https://doi.org/10.1002/bcp.70332>
- Giuli, L. (2023). FVIII/PC and ADAMTS13/VWF ratio to predict liver-related outcomes in advanced chronic liver disease. *Digestive and Liver Disease*, 55(8), 1101–1109.
- Goel, A. (2023). Transient elastography plus spleen stiffness and von Willebrand factor to predict high-risk varices. *JHEP Reports*, 5(12), 101091.

- Goel, A. (2023). Transient elastography and von Willebrand factor as predictors of portal hypertension and decompensation in children. *JHEP Reports*, 5(12).
- Gordón Reyes, K. L., & Aldás Erazo, M. R. (2023). Hepatorenal syndrome: Update. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 30(18), 1909–1921. <https://doi.org/10.53555/jptcp.v30i18.3377>
- Groeneveld, D. J., Poole, L. G., & Luyendyk, J. P. (2021). Targeting von Willebrand factor in liver diseases: A novel therapeutic approach. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 19(12), 3011–3022.
- Groszmann, R. J., & Wongcharatrawee, S. (2004). The hepatic venous pressure gradient: Anything worth doing should be done right. *Hepatology*, 39(2), 280–282.
- Hamasaki, M., Araki, T., Tamada, D., Morisaka, H., Johno, H., Aikawa, Y., & Onishi, H. (2023). Four-dimensional flow magnetic resonance imaging for assessment of hemodynamic changes in the portal venous system before and after balloon-occluded retrograde transvenous obliteration: A pilot feasibility study. *Acta Radiologica*. <https://doi.org/10.1177/02841851221133487>
- Hartl, L. (2025). The vasopressin biomarker copeptin links systemic inflammation and refines prognostication in decompensated cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.
- Heldens, A. (2025). The pan-PPAR agonist lanifibranor reduces portal pressure independent of fibrosis reduction through the splanchnic vasculature. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 183.

- Hyodo, R. (2021). Time-resolved 3D cine phase-contrast MRI (4D-flow) can quantitatively assess portosystemic shunt severity and confirm normalization of portal flow after embolization of large portosystemic shunts. *Hepatology Research*, 51, 343–349. <https://doi.org/10.1111/hepr.13616>
- Hyodo, R. (2022). 4D flow MRI in the portal venous system: Imaging and analysis methods, and clinical applications. *La Radiologia Medica*, 127(11), 1181–1198. <https://doi.org/10.1007/s11547-022-01553-x>
- Hyodo, R. (2025). Fully automated portal venous system segmentation from 4D flow MRI using 3D nnU-Net. *European Journal of Radiology AI*, 4, 100043.
- Huang, H.-C. (2021). Microbiota transplants attenuate portal hypertension and portosystemic shunts in cirrhotic rats. *Clinical Science*, 135(23), 2773–2790.
- Huang, P.-Y. (2023). Electroacupuncture relieves portal hypertension by improving vascular angiogenesis in bile duct ligation rats. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1207137.
- Islam, R., Kundu, S., Jha, S. B., Rivera, A. P., Flores Monar, G. V., Islam, H., Puttagunta, S. M., & Sange, I. (2022). Cirrhosis and coagulopathy: Mechanisms of hemostasis changes in liver failure and their management. *Cureus*, 14(4), e23785. <https://doi.org/10.7759/cureus.23785>
- Iwakiri, Y., & Trebicka, J. (2021). Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. *JHEP Reports*.
- Jachs, M. (2024). Prognostic performance of non-invasive tests for portal hypertension is comparable to that of HVPG. *Journal of Hepatology*, 80(5), 744–752.

- Jachs, M. (2024). Spleen stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography at 100 Hz for non-invasive predicted diagnosis of clinically significant portal hypertension in patients with compensated advanced chronic liver disease: A modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 9(12), 1111–1120. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)00234-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00234-6)
- James, P. D. (2021). ASH–ISTH–NHF–WFH 2021 guidelines on diagnosis of von Willebrand disease (executive summary). *Blood Advances*, 5(1), 280–300.
- Ji, J. (2024). Four-dimensional flow MRI for noninvasive diagnosis of clinically significant portal hypertension and high-risk varices. *Abdominal Radiology*.
- Ji, J. (2024). Four-dimensional flow magnetic resonance imaging for noninvasive diagnosis of clinically significant portal hypertension and high-risk gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *EngMedicine*, 1(1).
- Jones, A. K. (2023). Soluble guanylyl cyclase activator BI-685509 reduces portal hypertension and portosystemic shunting in a rat TAA model. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 386(2), 140–151.
- Karam, R. (2024). Porto-mesenteric 4D-flow MRI predicts high-risk varices and delineates portosystemic collaterals. *Insights into Imaging*, 15, 98.
- Karam, R. (2024). Porto-mesenteric four-dimensional flow MRI: A novel non-invasive technique for assessment of gastro-oesophageal varices. *Insights into Imaging*, 15(1).
- Kolb, J. M. (2025). Endoscopic ultrasound-guided portosystemic pressure gradient correlates with clinical parameters and liver histology. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 23(12), 2167–2175.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.12.022>

- Lawitz, E. J. (2023). Safety and pharmacokinetics of BI-685509 (soluble GC activator) in cirrhosis. *Hepatology Communications*.
- Lazaro, A. (2023). Close relationship between systemic arterial and portal venous pressure in an animal model with healthy liver. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(12).
- Lim, A. H., Litwin, P. S., Dionela, W., Tse, E., Selvanderan, S., & Chan, K. (2025). Endoscopic ultrasound guided portal pressure gradient measurement in predicting outcomes of abdominal surgery in patients with chronic liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. <https://doi.org/10.1111/jgh.70192>
- Lu, Q. (2021). Hepatic venous pressure gradient (HVPG) measurement: Pearls and pitfalls. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 11(1), 276–289.
- Mackie, I. (2020). ICSH recommendations for ADAMTS13 assay performance. *International Journal of Laboratory Hematology*, 42(6), 685–696.
- Malik, A., Yousaf, M. N., & Hammoud, G. M. (2023). The safety and efficacy of endoscopic ultrasound-guided portal pressure gradient measurement with concomitant endoscopic ultrasound-guided liver biopsy: A systematic review. *Frontiers in Gastroenterology*.
- Martell, M., Coll, M., Ezkurdia, N., & Ginès, P. (2010). Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. *World Journal of Hepatology*, 2(6), 208–220.
- Maruyama, H. (2022). Hepatic venous pressure gradient (HVPG) measurement: Tips and pitfalls of hepatic venous catheterization. In *Portal hypertension and cirrhosis* (pp. 3–6).

- Ming, L. (2025). Fecal microbiota transplantation alleviates cirrhotic portal hypertension in rats via butyrate-mediated HDAC3 inhibition and PI3K/Akt/eNOS signaling regulation. *European Journal of Pharmacology*, 1002, 177781.
- Oechtering, T. H. (2022). Clinical applications and challenges of 4D-flow MRI in the portal venous system. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 21(2), 258–272.
- Ortega-Ribera, M. (2023). Increased sinusoidal pressure impairs liver endothelial mechanosensing, uncovering novel biomarkers of portal hypertension. *JHEP Reports*, 5(6).
- Owen, T. (2023). Endothelin receptor-A inhibition decreases ductular reaction, liver fibrosis, and angiogenesis in a model of cholangitis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 16(4), 513–540.
- Oyama, M. (2025). Dual therapy with vildagliptin and sacubitril/valsartan alleviates portal hypertension and inhibits soluble epoxide hydrolase in cirrhotic rats. *World Journal of Gastroenterology*, 31(33).
- Page, M. J. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71.
- Palomo, I., Wehinger, S., Andrés, V., García-García, F. J., & Fuentes, E. (2024). RhoA/Rho kinase pathway activation in age-associated endothelial cell dysfunction and thrombosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*.
- Pomej, K. (2022). Clinical significance of substantially elevated von Willebrand factor antigen levels in patients with advanced chronic liver disease. *Digestive and Liver Disease*, 54(10), 1376–1384.

- Ponziani, F. R. (2023). From coagulation imbalance to prediction of advanced outcomes in chronic liver disease. *Journal of Hepatology*, 78(6), 1451–1453.
- Quiñonez, J., & Borja, L. (2024). Tendencia de mortalidad por cirrosis hepática en Ecuador, en el periodo 2011–2020: Estudio poblacional [Tesis]. Cuenca.
- Reiberger, T. (2023). The rationale and study design of two phase II trials examining the effects of BI 685509, a soluble guanylate cyclase activator, on clinically significant portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Trials*, 24(1), 293. <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07291-3>
- Reinhart, G. A., Harrison, P. C., Lincoln, K., Chen, H., Sun, P., Hill, J., Qian, H. S., McHugh, M. C., Clifford, H., Ng, K. J., Wang, H., Fowler, D., Gueneva-Boucheva, K., Brenneman, J. B., Bosanac, T., Wong, D., Fryer, R. M., Sarko, C., Boustany-Kari, C. M., & Pullen, S. S. (2023). The novel, clinical-stage soluble guanylate cyclase activator BI 685509 protects from disease progression in models of renal injury and disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 384(3), 382–392. <https://doi.org/10.1124/jpet.122.001423>
- Riedel, C. (2024). 4D-flow MRI-based computational fluid dynamics to assess post-TIPS portal-systemic pressure gradient. *Radiology*, 311(2), e230996.
- Sacco, M. (2022). ADAMTS13/vWF ratio predicts portal vein thrombosis in compensated cirrhosis. *Digestive and Liver Disease*, 54(9), 1230–1238.
- Sharma, N., Liu, W., Tsai, X.-Q. E., Wang, Z., Outtrim, C., Tang, A., Pieper, M. P., Reinhart, G. A., & Huang, Y. (2025). A novel soluble guanylate cyclase activator, avenciguat, in combination with empagliflozin, protects against renal and hepatic injury in diabetic db/db mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 328(3), E362–E376. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00254.2024>

- Simbrunner, B. (2023). Von Willebrand factor processing in advanced chronic liver disease and relation to portal hypertension and outcomes. *JHEP Reports*, 5(12), 100779.
- Simbrunner, B. (2023). Von Willebrand factor processing in patients with advanced chronic liver disease and its relation to portal hypertension and clinical outcome. *Hepatology International*, 17(6), 1532–1544.
- Singla, N. (2025). Advances in portal pressure measurement: Endoscopic techniques, challenges, and implications for liver transplantation. *World Journal of Hepatology*, 17(8).
- Sturm, L. (2022). Plasma cyclic guanosine monophosphate is a promising biomarker of clinically significant portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *Frontiers in Medicine*, 8.
- Suzuki, J. (2024). ADAMTS-13: A prognostic biomarker for portal vein thrombosis in Japanese patients with liver cirrhosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5).
- Taher, M. Y. (2022). Soluble CD163 for prediction of high-risk esophageal varices and variceal hemorrhage in patients with liver cirrhosis. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*, 29(2), 82–95.
- Tan, H. Q. (2023). Circulating copeptin level and clinical prognosis of decompensated cirrhosis: Meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 29(31), 4797–4813.
- Turon, F. (2021). Predicting portal thrombosis in cirrhosis: A prospective study of clinical, ultrasonographic and hemostatic factors. *Journal of Hepatology*, 75(6), 1367–1376. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.07.020>

- Vanderschueren, E. (2025). ENCOUNTER: Endoscopic ultrasound-guided portosystemic pressure gradient vs HVPG measured simultaneously. *JHEP Reports*, 7, 101466.
- Vukotić, R. (2023). 5 MTHF plus propranolol vs placebo plus propranolol for HVPG reduction: Randomized trial. *Journal of Hepatology*, 79(4), 977–988.
- Wong, D., Seitz, F., Bauer, V., Giessmann, T., & Schulze, F. (2024). Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of BI 685509, a soluble guanylyl cyclase activator, in healthy volunteers: Results from two randomized controlled trials. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 397(10), 8101–8116. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03165-w>
- Wu, Z., Liu, Y., & Cheng, C. (2023). Portal vein thrombosis in liver cirrhosis: An updated overview. *Portal Hypertension and Cirrhosis*, 2(2), 78. <https://doi.org/10.1002/poh2.46>
- Yoo, J. J. (2023). Validation and clinical implications of Baveno VII pathways. *Clinical and Molecular Hepatology*, 29(1), 126–138.
- Yoo, J. J. (2024). Enhancing liver cirrhosis varices and CSPH risk prediction with spleen stiffness measurement using 100-Hz probe. *Scientific Reports*, 14(1).
- Zhang, M. (2024). 4D flow MRI of portal vein hemodynamics in healthy volunteers and patients with chronic liver disease. *Current Medical Imaging*, 20.
- Zheng, X. L. (2020). ISTH guidelines for diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(10), 2486–2495.

Zipprich, A., Gittinger, F., Winkler, M., Dollinger, M. M., & Ripoll, C. (2021). Effect of ET-A blockade on portal pressure and hepatic arterial perfusion in patients with cirrhosis: A proof of concept study. *Liver International*, 41(3), 554–561.

## ANEXOS

**Tabla 3.** Evaluación del riesgo de sesgo de los 40 estudios incluidos (RoB 2.0, ROBINS-I/QUIPS, QUADAS-2, SYRCLE; juicio por dominio y global)

Título completo	Año	Diseño	Herramienta de evaluación	Selección/Aleatorización	Confusión/Índice (medición de exposición)	Referencia (estándar diagnóstico)	Flujo/Seguimiento	Reporte selectivo	Juicio global	Justificación breve (≤20 palabras)
Isolation and immortalization of human portal vein endothelial cells	2025	Experimental in vitro (metodología celular)	No aplica (evaluación cualitativa)	No valorable	No valorable	No aplica	No valorable	No valorable	No clasificable para sesgo clínico	Técnica celular; sin desenlaces hemodinámicos/clínicos
Angiocrine signaling in sinusoidal homeostasis and disease	2024	Revisión narrativa/traslacional	No aplica AMSTAR-2 (no es RS)	No valorable	No valorable	No aplica	No valorable	No valorable	No clasificable para sesgo clínico	Marco conceptual sin metodología sistemática
Endoscopic ultrasound-guided portosystemic pressure gradient versus HVPG (ENCOUNTER)	2025	Estudio clínico prospectivo comparativo (métodos)	ROBINS-I (comparativos no aleatorizados)	Moderado	Alto/Moderado	Bajo	Bajo	Preocupaciones	Moderado	Anestesia/selección pueden influir; buena correlación con HVPG
Pharmacological Modulation	2025	Modelo animal (rata)	SYRCLE	No claro	No claro	No aplica	Bajo	Preocupaciones	Moderado	Aleatorización/cegamientos no detallados;

of Liver and Spleen Stiffness in a Cirrhotic Rat Model		intervención aguda	(animales)							coherencia biológica
Dual therapy with vildagliptin and sacubitril/valsartan alleviates portal hypertension in experimental cirrhosis	2025	Modelo animal (rata) intervención crónica	SYRCL E (animales)	No claro	No claro	No aplica	Bajo	Preocupaciones	Moderado	Mejora PVP y marcadores; sin protocolo registrado
Tofogliflozin Delays Portal Hypertension and Hepatic Fibrosis	2024	Modelo animal (roedor), intervención farmacológica	SYRCL E (animales)	No claro	No claro	No aplica	Bajo	Preocupaciones	Moderado	Aleatorización/cegamientos no detallados; coherencia biológica y hemodinámica
Von Willebrand factor for outcome prediction within different cirrhosis cohorts	2024	Cohorte pronóstica (humanos)	QUIPS	Bajo	Preocupaciones	No aplica	Bajo	Bajo	Preocupaciones	Confusión residual y variación interplataforma vWF
Mechanobiology of Portal	2023	Revisión narrativa/traslacional	No aplica AMSTA	No valorable	No valorable	No aplica	No valorable	No valorable	No clasificable para	Marco conceptual; sin metodología

Hypertension			R-2 (no es RS)						sesgo clínico	sistemática ni RoB
Liver Sinusoidal Endothelial Cells Contribute to Portal...	20 24	Modelo animal/traslaciona endotelial	SYRCL E (animales)	Bajo	Bajo	No aplica	Bajo	Bajo	Bajo-Moderado	Buena metodología; indirectitud hacia enfermedad crónica
Four-Dimensional Flow MRI for Noninvasive Diagnosis of CSPH and High-Risk Varices	20 24	Exactitud diagnóstica (humanos)	QUADAS-2	Bajo	Preocupaciones	Bajo	Preocupaciones	Bajo	Preocupaciones	Cortes derivados internamente; aplicabilidad intercentro limitada
Angiopoietin-2 levels decrease after HCV-cure and reflect the ...	20 21	Cohorte (humanos, post-HCV)	QUIPS	Bajo	Preocupaciones	No aplica	Bajo	Bajo	Preocupaciones	Confusión por etiología/estadio; medición Ang-2 estandarizada
Transient elastography and von Willebrand factor as predictors of portal hypertension and decompensation in children	20 23	Exactitud/Pronóstico (pediatría)	QUADAS-2	Bajo	Preocupaciones	Bajo	Preocupaciones	Bajo	Preocupaciones	Cortes derivados internamente; validación externa limitada

Increased sinusoidal pressure impairs liver endothelial mechanosensing and reveals circulating biomarkers of portal hypertension	2023	Traslacional/Modelo animal + validación	SYRCL E (animal)	Bajo	Bajo	No aplica	Bajo	Bajo	Bajo-Moderado	Excelente control experimental; indirectitud hacia CLD avanzada
Predicting portal thrombosis in cirrhosis: a prospective ...	2022	Cohorte prospectiva (humanos)	QUIPS	Bajo	Preocupaciones	No aplica	Bajo	Bajo	Preocupaciones	Ajuste por confusores clave, pero riesgo residual de confusión
Effect of ET-A blockade on portal pressure and hepatic arterial ...	2021	ECA (humanos)	RoB 2.0	Bajo	Bajo	No aplica	Bajo	Preocupaciones	Bajo con preocupaciones	Cegamiento de evaluadores HVPG poco claro
Clinical significance of substantially elevated von Willebrand factor	2024	Cohorte/serie prospectiva (humanos)	QUIPS	Bajo	Preocupaciones	No aplica	Bajo	Bajo	Preocupaciones	vWF alto asocia peor pronóstico; confusión por etiología/actividad inflamatoria

Von Willebrand factor processing in patients with advanced chronic liver disease	2023	Cohorte pronóstica (humanos)	QUIPS	Bajo	Preocupaciones	No aplica	Bajo	Bajo	Preocupaciones	Procesamiento vWF informativo; variación interlaboratorio y umbrales derivados
Portal vein intimal thickening in patients with cirrhosis is...	2023	Transversal histopatológico (humanos)	ROBINS-I	Bajo	Preocupaciones	No aplica	Bajo	Preocupaciones	Moderado	Selección de muestras y confusión por estadio/etiología
ADAMTS-13: A prognostic biomarker for portal vein thrombosis	2024	Cohorte prospectiva (humanos)	QUIPS	Bajo	Preocupaciones	No aplica	Bajo	Bajo	Preocupaciones	Actividad baja/ratio alto predicen PVT; confusión residual y calibración local
Plasma cyclic guanosine monophosphate and portal hypertension outcomes	2023	Cohorte/estudio de asociación (humanos)	QUIPS	Bajo	Preocupaciones	No aplica	Bajo	Bajo	Preocupaciones	cGMP refleja vasoplejía sistémica; especificidad limitada sin anclaje hemodinámico
Soluble Guanylyl Cyclase Activator BI 685509	2023	Modelo animal (rata), intervención farmacológica	SYRCL E (animales)	No claro	No claro	No aplica	Bajo	Preocupaciones	Moderado	Aleatorización/cegameo no detallados; efecto

Reduces Portal Pressure...										hemodinámico coherente
Four-dimensional Flow MRI-based Computational Fluid Dynamics for Portomesenteric Hemodynamics	2024	Exactitud/validación metodológica (humanos/phantom)	QUADAS-2	Bajo	Preocupaciones	Bajo	Preocupaciones	Bajo	Preocupaciones	Derivación interna; variabilidad técnica entre escáneres
4D Flow MRI of Portal Vein Hemodynamics in Healthy Volunteers and Patients	2023	Exactitud diagnóstica/observacional (humanos)	QUADAS-2	Bajo	Preocupaciones	Bajo	Preocupaciones	Bajo	Preocupaciones	Espectro adecuado; enmascaramiento del lector no siempre explícito
Endothelin Receptor-A Inhibition Decreases Ductular Reaction, ... in Experimental Cirrhosis	2022	Modelo animal (rata), farmacología ETA	SYRCL E (animales)	No claro	No claro	No aplica	Bajo	Preocupaciones	Moderado	Métodos sólidos; indirectitud a enfermedad crónica humana
Portomesenteric Four-Dimensional Flow	2024	Exactitud diagnóstica (humanos)	QUADAS-2	Bajo	Preocupaciones	Bajo	Preocupaciones	Bajo	Preocupaciones	Feasibilidad alta; umbrales derivados y aplicabilidad

MRI: Feasibility and Clinical Readouts										intercentro limitada
GTX-11 improves portal hypertension, liver fibrosis, and ...	20 25	Modelo animal (roedor), intervención farmacológica	SYRCL E (animales)	No claro	No claro	No aplica	Bajo	Preocupaciones	Moderado	Aleatorización/cegamiento no detallados; coherencia hemodinámica
Safety and pharmacokinetics of BI 685509, a soluble guanylyl cyclase activator ...	20 23	Ensayo fase I (humanos)	RoB 2.0	Bajo*	Bajo	No aplica	Bajo	Preocupaciones	Bajo con preocupaciones	Secuencia/cegamiento a verificar; PK objetiva reduce sesgo de medición
The pan-PPAR agonist lanifibranor reduces portal pressure independent of ...	20 25	Modelo animal (roedor) ± componente traslacional	SYRCL E (animales)	No claro	No claro	No aplica	Bajo	Preocupaciones	Moderado	Efecto portal consistente; indirectitud a clínica humana
Fully automated portal venous system segmentation from 4D flow MRI	20 25	Desarrollo/validación metodológica (humanos)	QUADAS-2	Bajo	Preocupaciones	Bajo	Preocupaciones	Bajo	Preocupaciones	Único centro y derivación interna; buena concordancia AI-humano

(3D nnU-Net)										
Prognostic performance of non-invasive tests for portal hypertension is comparable to HVPG	2024	Cohorte retrospectiva (humanos)	ROBINS-I	Bajo	Preocupaciones	No aplica	Bajo	Bajo	Moderado	Confusión residual por etiología; mediciones estandarizadas
Close Relationship between Systemic Arterial and Portal Venous Pressure in an Animal Model with Healthy Liver	2024	Modelo animal (fisiología)	SYRCL E (animales)	No claro	Bajo	No aplica	Bajo	Bajo	Preocupaciones	Modelo sano; extrapolación a CLD limitada
Correlation and consistency analysis between métodos no invasivos y HVPG en cirrosis	2023	Cohorte diagnóstica (humanos)	QUADAS-2	Bajo	Preocupaciones	Bajo	Preocupaciones	Bajo	Preocupaciones	Monocéntrico; puntos de corte derivados internamente
The portal vein in patients with	2022	Cohorte comparativa (TIPS, humanos)	ROBINS-I	Bajo	Preocupaciones	No aplica	Bajo	Bajo	Bajo–Moderado	Muestras pareadas portal/sistémico; aplicabilidad

cirrhosis is not an excessively inflammatory or hypercoagulable vascular bed											condicionada a TIPS
Enhancing varices/CSPH risk prediction with spleen stiffness (100 Hz)	2024	Exactitud diagnóstica (humanos)	QUADAS-2	Bajo	Preocupaciones	Bajo	Preocupaciones	Bajo	Preocupaciones	Retrospectivo; HVPG en subgrupo; validación externa limitada	
EUS-based shear wave elastography of the spleen for detection of CSPH	2024	Exactitud diagnóstica (humanos)	QUADAS-2	Bajo	Preocupaciones	Bajo	Preocupaciones	Bajo	Preocupaciones	n CSPH bajo; referencia clínica compuesta	
Soluble CD163 for Prediction of High-Risk ...	2022	Cohorte pronóstica (humanos)	QUIPS	Bajo	Preocupaciones	No aplica	Bajo	Bajo	Preocupaciones	sCD163 predice VNT/CSPH; confusión por inflamación/etiología	
Cirrhosis and Coagulopathy: Mechanisms of ...	2022	Revisión narrativa/traslacional	No aplica AMSTAR-2 (no es RS)	No valorable	No valorable	No aplica	No valorable	No valorable	No clasificable para sesgo clínico	Marco mecanístico; sin metodología sistemática	
Characterization and	2020	Trasversal/traslacional (humanos)	ROBINS-I	Bajo	Preocupaciones	No aplica	Bajo	Preocupaciones	Moderado	Proteómica con posible sesgo de	

Proteome of ...										selección y múltiple prueba
Emricasan improves HVPG in severe PH	20 21	Ensayo clínico no aleatorizado (humanos)	ROBINS -I	Moderado	Preocupaciones	No aplica	Bajo	Preocupaciones	Moderado	Señal en HVPG; sin aleatorización/cegamiento formales
Soluble guanylyl cyclase stimulation and ...	20 20	Ensayo clínico (humanos)	RoB 2.0	Bajo*	Bajo	No aplica	Bajo	Preocupaciones	Bajo con preocupaciones	Efectos farmacodinámicos objetivos; verificar ocultamiento/cegamiento

**Fuente:** Elaboración propia.