Papel de la disfunción endotelial en pacientes con hepatopatía crónica e hipertensión portal

Role of endothelial dysfunction in patients with chronic liver disease and portal hypertension

Brissa Jarely Cossio-Pérez[1], *Ana Paula Madariaga-Traconis*[2], *Varenka Julieta Barbero-Becerra*[3]

Resumen

La disfunción endotelial desempeña un papel central en la fisiopatología de la hepatopatía crónica y la hipertensión portal, contribuyendo al aumento de la resistencia vascular intrahepática y a la progresión de la enfermedad. En el contexto de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, la disfunción endotelial se asocia con resistencia a la insulina, inflamación crónica y progresión de la fibrosis hepática, actuando como un vínculo entre la enfermedad hepática y el daño sistémico. El objetivo de esta revisión es integrar los mecanismos fisiopatológicos de la disfunción endotelial en la hipertensión portal, junto con el componente metabólico emergente de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, proponiendo una visión unificada de la enfermedad hepática como un proceso sistémico. Asimismo, se discuten las principales implicaciones clínicas y las estrategias terapéuticas actuales. La evidencia actual posiciona a la disfunción endotelial como un mecanismo central en la hipertensión portal, al integrar alteraciones vasculares, metabólicas e inflamatorias en un mismo eje patogénico. Además, se vincula con la resistencia a la insulina, la inflamación crónica y la progresión del daño hepático. Los tratamientos actuales se enfocan principalmente en la reducción de la presión portal y el manejo de las complicaciones, por lo que se evidencia la necesidad de desarrollar estrategias dirigidas a modular la función endotelial y, a su vez, establecer su papel en la práctica clínica.

Palabras clave: endotelio, enfermedad hepática, hipertensión portal, síndrome metabólico.

Abstract

Endothelial dysfunction plays a central role in the pathophysiology of portal hypertension and chronic

[1] Estudiante del Programa de Verano de Investigación Biomédica, Unidad de Investigación Traslacional, Fundación Clínica Médica Sur. Ciudad de México, México. Estudiante, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California. Mexicali, Baja California, México.

[2] Médica, Coordinadora de Estudios Clínicos, Unidad de Investigación Traslacional, Fundación Clínica Médica Sur. Ciudad de México, México.

[3] Química Farmacéutica Bióloga, Maestra en Biología Experimental, PhD en Biología Experimental. Coordinadora de la Unidad de Investigación Traslacional, Fundación Clínica Médica Sur. Ciudad de México, México. Email: vbarberob@medicasur.org.mx.

Conflicto de intereses: las autoras declaran que no tienen conflicto de intereses.
Hepatología 2026;7:208-220. https://doi.org/10.59093/27112330.174.
Asociación Colombiana de Hepatología, 2026.
Recibido el 23 de junio de 2026; aceptado el 25 de agosto de 2026.

liver disease, contributing to increased intrahepatic vascular resistance and disease progression. In the context of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, endothelial dysfunction is associated with insulin resistance, chronic inflammation, and the progression of hepatic fibrosis, acting as a link between liver disease and systemic damage. This review aims to integrate the pathophysiological mechanisms of endothelial dysfunction in portal hypertension with the emerging metabolic component of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, proposing a unified view of liver disease as a systemic process. The main clinical implications and current therapeutic strategies are also discussed. Current evidence positions endothelial dysfunction as a central mechanism in portal hypertension, integrating vascular, metabolic, and inflammatory alterations into a single pathogenic axis. It is also associated with insulin resistance, chronic inflammation, and the progression of liver damage. Current treatments focus primarily on reducing portal pressure and managing complications; however, these findings highlighting the need for strategies aimed at modulating endothelial function, while also establishing its role in clinical practice.

Keywords: endothelium, liver disease, portal hypertension, metabolic syndrome.

Introducción

La hepatopatía crónica constituye una causa importante de morbimortalidad a nivel mundial y engloba diversas entidades etiológicas, entre las que actualmente destaca la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés) [1]. La MASLD se caracteriza principalmente por la presencia de esteatosis en el parénquima hepático, asociada a sobrepeso u obesidad, hipertensión, dislipidemias y/o diabetes mellitus tipo 2 [2]. Esta enfermedad puede progresar desde la simple esteatosis hacia la etapa inflamatoria y fibrótica, denominada esteatohepatitis asociada al metabolismo (MASH, por sus siglas en inglés), o progresar hasta hepatopatías crónicas como la cirrosis o el cáncer. En consecuencia, las enfermedades hepáticas crónicas, cardíacas, renales y oncológicas son algunos de los desenlaces asociados con la MASLD [1].

Los principales estudios sobre este tema se centran en el daño a los hepatocitos relacionado con la muerte celular y la progresión de la enfermedad [3]. Sin embargo, los cambios que se producen en el parénquima hepático, desde la simple acumulación de lípidos hasta el infiltrado de células inmunes y la deposición de fibras de colágeno, se relacionan con el inicio y la progresión de la resistencia vascular intrahepática. Las células sinusoidales endoteliales hepáticas (LSEC, del inglés, *Liver Sinusoidal Endothelial Cells*) juegan un papel fundamental en los aspectos vasculares de la enfermedad hepática, principalmente por su participación en la pérdida de los procesos antifibróticos y antiinflamatorios propios de este tipo celular [4].

La enfermedad hepática crónica representa un problema creciente de salud pública en México, particularmente en el contexto de la elevada prevalencia de obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico [5]. La hipertensión portal constituye una de sus complicaciones más relevantes y se asocia con una elevada morbilidad y mortalidad [6]. A pesar de los avances en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen a su desarrollo, gran parte de la literatura especializada se encuentra publicada en inglés, lo que limita su difusión en el ámbito clínico hispanohablante [4,6-8]. En este contexto, el presente artículo revisa el papel de la disfunción

endotelial como un mecanismo central en la fisiopatología de la hipertensión portal y la hepatopatía crónica. A diferencia de revisiones previas, este trabajo integra de manera específica los mecanismos de disfunción endotelial en la hipertensión portal con el componente metabólico emergente representado por la MASLD, proporcionando una visión unificada de la enfermedad hepática como un proceso sistémico que involucra alteraciones vasculares, metabólicas e inflamatorias.

Metodología

La presente revisión narrativa se elaboró mediante una búsqueda estructurada de literatura científica en la base de datos PubMed/MEDLINE, con el objetivo de identificar estudios relevantes sobre la disfunción endotelial en la hipertensión portal y la hepatopatía crónica, tomando como referencia algunos elementos de la guía PRISMA para la descripción de la estrategia de búsqueda y la selección de la literatura. Adicionalmente, se consultaron guías de práctica clínica, documentos de consenso y artículos de referencia para contextualizar aspectos fisiopatológicos y terapéuticos desarrollados a lo largo del manuscrito.

Se utilizaron combinaciones de los términos *endothelium, endothelial dysfunction, portal hypertension, chronic liver disease, cirrhosis, MASLD* y *metabolic syndrome*. Se incluyeron revisiones, estudios experimentales y clínicos que abordaran los mecanismos fisiopatológicos de la disfunción endotelial y su relación con la progresión de la enfermedad hepática. No se estableció un límite estricto para el año de publicación; sin embargo, se priorizaron artículos recientes y trabajos considerados fundamentales en el campo. Los estudios seleccionados se evaluaron de acuerdo con su relevancia temática, calidad metodológica y contribución al entendimiento de los mecanismos vasculares implicados en la hipertensión portal. Asimismo, se excluyeron aquellos estudios con un enfoque exclusivamente cardiovascular o renal sin relación hepática, ausencia de análisis fisiopatológico o publicados antes de la adopción de las definiciones actuales de MASLD.

Fisiología del endotelio vascular hepático

El endotelio vascular desempeña un papel fundamental en la regulación del tono vascular, la permeabilidad, la hemostasia y la respuesta inflamatoria. Está formado por una monocapa de células que recubre la pared luminal de los vasos sanguíneos. Este órgano responde a diferentes estímulos, que pueden ser físicos, tales como el *shear stress*, definido como la tensión de roce en la pared interna del vaso ejercida por el flujo sanguíneo, el estiramiento y el aumento o la disminución de la presión; o químicos como cambios en el pH, sustancias del sistema nervioso autónomo, diversas hormonas locales o sistémicas y citoquinas [9,10]. Otra de las principales características del endotelio es su función de barrera, la cual es indispensable para mantener el equilibrio fisiológico vascular, ya que permite mantener el contacto célula-célula y limita el paso de ciertas sustancias y moléculas, separando la sangre de la pared vascular y, a nivel capilar, de los tejidos [11]. Esta función se ve reforzada por el contacto y la formación de uniones estrechas entre las células endoteliales (EC) y los pericitos, que poseen capacidad contráctil y angiogénica, controlando el pasaje de sustancias y células de forma selectiva. Las EC también están en contacto con células de músculo liso vascular, que permiten el acoplamiento eléctrico, además de eritrocitos y plaquetas circulantes [9,12,13].

Una capacidad vital del endotelio vascular es la regulación de la hemostasia. Un endotelio sano previene la coagulación in-

travascular, ya que produce moléculas de superficie, tales como los glucosaminoglucanos, cofactores de la antitrombina que actúan como barrera anticoagulante en vasos sin lesión endotelial. La trombomodulina, al unirse a la trombina, hace que esta cambie su actividad procoagulante por una anticoagulante y, por último, se encuentra el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), que es el principal inhibidor del complejo factor tisular-factor VIIa [14,15].

Simultáneamente, el endotelio libera otras moléculas como el óxido nítrico (NO) y la prostaciclina (PGI_2), que tienen un rol inhibitorio sobre la adhesión y la agregación plaquetaria [15]. El NO es uno de los principales mediadores responsables de mantener la función adecuada de las EC. Su producción fisiológica depende de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), que es específica del endotelio vascular. Sin embargo, la sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS) y la sintasa neuronal de óxido nítrico (nNOS) son otras isoformas que pueden producir NO, pero con diferentes blancos biológicos [16]. Otra de las actividades más importantes del endotelio es la regulación del tono vascular, la cual depende del balance que existe entre la producción de sustancias vasodilatadoras como el NO, la PGI_2 y los ácidos epoxieicosatrienoicos, y vasoconstrictoras como la endotelina-1, la angiotensina II y el tromboxano A2 (**tabla 1**). Un punto sumamente relevante es que su alteración se considera el evento inicial en el desarrollo de la disfunción endotelial [4,8,17].

En el hígado, el endotelio presenta características estructurales y funcionales espe-

Tabla 1. Principales vasodilatadores y vasoconstrictores producidos por el endotelio.

Clasificación	Sustancia	Origen	Mecanismo de acción
Vasodilatadores endoteliales	NO	L-arginina; la eNOS es activada por *shear stress*	Aumenta el GMPc y promueve la relajación del MLV
	PGI_2	Producto de la vía COX	Aumenta el AMPc y promueve la relajación en MLV
	EETs	Liberación en respuesta a la bradicinina, el *shear stress* y/o el flujo sanguíneo, a través de la vía de la epoxigenasa CYP450	Activan receptores acoplados a proteínas G (EP1, EP2, EP4) y promueve la relajación en MLV
Vasoconstrictores endoteliales	Endotelina-1	Preproendotelina-1 (proteína preprohormonal)	Actúa sobre receptores de endotelina y produce vasoconstricción vía Gq
	Angiotensina II	Generación a partir de angiotensina I por acción de la ECA	Receptor AT_1, genera vasoconstricción
	TXA_2	Ácido araquidónico (AA)	Actúa a través de los receptores TPα y TPβ, mediante la vía Gq, promueve agregación plaquetaria y vasoconstricción

NO: óxido nítrico; eNOS: sintasa de óxido nítrico endotelial; GMPc: guanosín monofosfato cíclico; MLV: músculo liso vascular; PGI_2: prostaciclina; COX: ciclooxigenasa; AMPc: adenosín monofosfato cíclico; EETs: ácidos epoxieicosatrienoicos; CYP450: citocromo P450; EP1, EP2, EP4: receptores de prostanoides; ECA: enzima convertidora de angiotensina; AT_1: receptor tipo 1 de angiotensina II; TXA_2: tromboxano A_2; TPα y TPβ: receptores de tromboxano.

cializadas que lo diferencian del endotelio vascular sistémico. Las LSEC recubren los sinusoides y se caracterizan por la presencia de fenestraciones y la ausencia de una membrana basal continua, lo que facilita el intercambio de moléculas entre la sangre proveniente de la circulación portal y la vena central del lobulillo hepático [18]. Además, participan en el mantenimiento de la homeostasis microvascular y en la regulación del flujo portal mediante la producción de mediadores vasoactivos, particularmente del NO, así como en procesos de angiogénesis, inmunomodulación y mantenimiento de la homeostasis sinusoidal [4,7]. Las alteraciones estructurales y funcionales de estas células, como la pérdida de fenestraciones y la capilarización de los sinusoides, constituyen eventos tempranos en la progresión de la enfermedad hepática crónica y en el desarrollo de la hipertensión portal.

Disfunción endotelial en hepatopatía crónica

En condiciones fisiológicas, las LSEC se encuentran en estado quiescente (fase G0), caracterizado por una baja tasa de proliferación y un recambio vascular lento que puede extenderse hasta cientos de días. Sin embargo, en situaciones patológicas de daño vascular, angiogénesis o en el contexto de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, estas células pueden activar procesos proliferativos y aumentar significativamente su tasa de recambio celular [19,20].

En la hepatopatía crónica, la disfunción endotelial se caracteriza por un desequilibrio en la producción y la biodisponibilidad de mediadores vasoactivos, lo que favorece fenómenos de vasoconstricción intrahepática, inflamación y aumento de la permeabilidad vascular. Además, este proceso se acompaña de una reducción en la actividad anticoagulante y antiplaquetaria del endotelio, con un aumento en la expresión de moléculas proinflamatorias y protrombóticas como el factor de von Willebrand, el inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1), el factor tisular y la P-selectina. Por otro lado, el estrés oxidativo desempeña un papel central en la progresión de la disfunción endotelial al promover la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la activación del sistema renina-angiotensina, lo que incrementa la producción de angiotensina II (Ang II). A su vez, la Ang II estimula vías de señalización intracelular asociadas con la expresión de citocinas inflamatorias y moléculas de adhesión celular, contribuyendo al establecimiento de un estado proinflamatorio y vasoconstrictor [21], característico de la hepatopatía crónica [19,22].

Disfunción endotelial y desarrollo de hipertensión portal

La hipertensión portal se define como el aumento en el gradiente de presión portosistémica en cualquier segmento del sistema venoso portal y actualmente se encuentra dentro de las diez primeras causas de muerte en México [23,24]. La disfunción endotelial desempeña un papel central en el desarrollo de este padecimiento en pacientes con hepatopatía crónica. En este contexto, las alteraciones estructurales y funcionales de las LSEC provocan un desequilibrio en la producción de mediadores vasoactivos, caracterizado principalmente por una disminución en la biodisponibilidad de NO, además de inflamación, fibrosis, regeneración hepática deteriorada y remodelación angiogénica y sinusoidal patológica [6]. Esta alteración conduce a un aumento de la resistencia vascular intrahepática, lo que constituye uno de los mecanismos fundamentales en la fisiopatología de la hipertensión portal.

Un aspecto fundamental en la fisiopatología de la hipertensión portal es la

denominada "paradoja del NO" [25], caracterizada por una disminución de su biodisponibilidad en la microcirculación hepática y un aumento de esta en la circulación esplácnica. A nivel intrahepático, la disfunción de las células endoteliales sinusoidales se asocia con una menor actividad de la eNOS, así como con un incremento del estrés oxidativo, lo que reduce la producción efectiva de NO y favorece la vasoconstricción y el aumento de la resistencia vascular intrahepática. En contraste, en la circulación esplácnica se observa una sobreproducción de NO, mediada por la activación de la eNOS y la iNOS, que conduce a la vasodilatación arterial, el aumento del flujo portal y la perpetuación de la hipertensión portal. Este desequilibrio entre los compartimentos intrahepático y sistémico constituye un mecanismo central en la progresión de la enfermedad y en el desarrollo de complicaciones asociadas con la hipertensión portal [4,26].

Esta patología es responsable de varias complicaciones en pacientes con hepatopatía crónica debido a la formación de vasos colaterales portosistémicos, que incluyen las varices esofágicas [27]. Esto se da por tres factores: el primero corresponde al aumento de la presión y del flujo en el sistema venoso portal (factor hemodinámico); el segundo consiste en la existencia de canales embriológicos que comunican la circulación portal y sistémica (factor anatómico); y tercero corresponde a un proceso de angiogénesis activa, ya que existe una sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en tejidos adyacentes bajo estas condiciones de presión [28]. Es fundamental mencionar que, si la presión portal supera cierto umbral, el paciente corre el riesgo de desarrollar un sangrado del tubo digestivo alto por várices potencialmente mortal. Este evento puede ocurrir hasta en el 30 % de los pacientes con hipertensión portal. Otro problema que puede generar la hipertensión portal es la ascitis, la cual se relaciona principalmente con la incapacidad de excretar una cantidad adecuada de sodio en la orina, lo que conduce a un balance positivo de sodio y a la acumulación de líquido en la cavidad abdominal [29,30].

Disfunción endotelial en MASLD y síndrome metabólico

La MASLD es el término más actual para referirse a la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, la cual incluye la presencia de obesidad, resistencia a la insulina (IR) y diabetes mellitus, entre otros componentes, siendo la causa más común de hepatopatía crónica y la principal causa de morbilidad y mortalidad relacionadas con las enfermedades hepáticas [2]. Se estima que la MASLD afecta al 30 % de los adultos a nivel mundial, con una prevalencia que ha aumentado del 22 % al 37 % entre 1991 y 2019. Este aumento se relaciona directamente con el incremento en la prevalencia de la obesidad y de otras enfermedades relacionadas [31]. Es de vital importancia comprender que el espectro de la MASLD comprende varios estadios, incluyendo la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica (MASL), la MASH, la fibrosis, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (HCC) [32], procesos en los que la disfunción endotelial desempeña un papel central en la progresión del daño hepático. Debido a la naturaleza de la enfermedad, desde la etapa de MASL el parénquima hepático comienza a sufrir cambios estructurales, en su rigidez y en la señalización celular, los cuales se intensifican a medida que la enfermedad progresa, afectando de esta forma la microcirculación hepática [32].

En este contexto, la resistencia a la insulina [33,34] y la inflamación crónica de bajo grado [35] favorecen un estado de estrés oxidativo caracterizado por un aumento en la producción de especies reactivas de oxí-

geno (ROS), lo que altera la actividad de la eNOS y reduce la biodisponibilidad de NO [36]. Este desequilibrio promueve un fenotipo endotelial proinflamatorio y vasoconstrictor, asociado con la expresión de citocinas, factores de crecimiento [37] y moléculas de adhesión [38], que contribuyen al reclutamiento leucocitario y a la perpetuación del daño hepático [4] (figura 1). A nivel hepático, estos cambios favorecen la disfunción de las células endoteliales sinusoidales, la pérdida de fenestraciones y la capilarización sinusoidal, lo que incrementa la resistencia vascular intrahepática y facilita la progresión hacia la fibrosis [39] y la cirrosis [7]. En conjunto, la interacción entre alteraciones metabólicas, inflamación sistémica y disfunción endotelial constituye un eje fisiopatológico clave que vincula la MASLD con la progresión de la enfermedad hepática crónica y el desarrollo de la hipertensión portal.

Disfunción endotelial y riesgo de daño sistémico

La disfunción endotelial en el contexto de la hepatopatía crónica no se limita al hígado, sino que contribuye al desarrollo de alteraciones vasculares sistémicas con importantes implicaciones clínicas. En estos pacientes, el desequilibrio en la biodisponibilidad

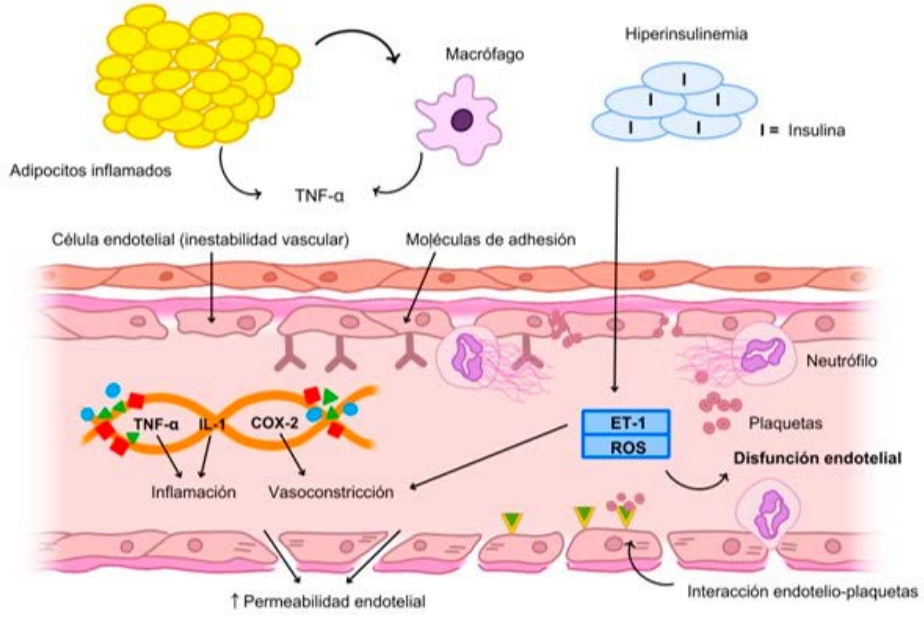

Figura 1. Disfunción endotelial en MASLD mediada por inflamación metabólica. Los adipocitos inflamados secretan el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y promueven la activación de macrófagos, los cuales a su vez, favorecen la inflamación sostenida. La inflamación local se convierte en inflamación sistémica, los productos ejercen la activación y la subsecuente disfunción del endotelio. Mediante la unión de TNF-α al endotelio, se activan vías de señalización celular que convergen en genes proinflamatorios, aumentando la quimioatracción, la adhesión, la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y daño endotelial. Esto resulta en la inhibición y reducción de la producción de óxido nítrico (NO), lo que aumenta la vasoconstricción. Además, la hiperinsulinemia contribuye a la disfunción endotelial al mantener una síntesis constante de endotelina-1 (ET-1) y ROS. Figura elaborada por los autores utilizando Procreate.

de NO, el aumento del estrés oxidativo y la inflamación crónica favorecen un estado circulatorio caracterizado por vasodilatación esplácnica y disfunción vascular sistémica, lo que se asocia con complicaciones como el síndrome hepatorrenal [40]. Este fenómeno se explica por una reducción del volumen arterial efectivo, la cual induce una intensa vasoconstricción renal [40].

Asimismo, la disfunción endotelial se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular [41] y enfermedad renal crónica [42], particularmente en pacientes con MASLD. Adicionalmente, factores como el envejecimiento y las comorbilidades metabólicas pueden exacerbar la disfunción endotelial mediante la disminución de la actividad de la eNOS y el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno [6,43]. En conjunto, estos mecanismos reflejan que la disfunción endotelial actúa como un proceso sistémico que conecta la enfermedad hepática crónica con complicaciones extrahepáticas y un peor pronóstico clínico.

Implicaciones clínicas y terapéuticas

La disfunción endotelial representa un objetivo terapéutico potencial en el manejo de la hepatopatía crónica y la hipertensión portal, dado su papel central en la regulación del tono vascular y la progresión de la enfermedad (**tabla 2**). Diversas estrategias han sido propuestas para mejorar la biodisponibilidad de NO y modular el estado proinflamatorio y vasoconstrictor característico de estos pacientes. La modulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II ha mostrado efectos favorables sobre la función endotelial [44], aunque su uso en la cirrosis avanzada requiere precaución debido a sus efectos hemodinámicos [6].

Entre las intervenciones con mayor relevancia clínica, las estatinas han demostrado efectos pleiotrópicos que incluyen la mejora de la función endotelial, la reducción del estrés oxidativo y la modulación de la respuesta inflamatoria, lo que se ha asociado con una disminución de la presión portal y una posible mejoría en el pronóstico de los pacientes [45,46]. Asimismo, en el contexto de la MASLD, las intervenciones dirigidas a la corrección de las alteraciones metabólicas, como la pérdida de peso, el control glucémico y el uso de agonistas del receptor de GLP-1, han mostrado beneficios en la función endotelial y en la progresión de la enfermedad hepática [32,47].

Los betabloqueadores no selectivos (NSBB), como el propranolol y el carvedilol, constituyen la piedra angular del tratamiento de la hipertensión portal, ya que reducen el flujo sanguíneo portal mediante la disminución del gasto cardíaco y la vasoconstricción esplácnica, lo que contribuye a disminuir el riesgo de complicaciones como el sangrado por várices esofágicas [48,49].

Por otro lado, estrategias dirigidas específicamente a incrementar la disponibilidad de NO, como el uso de donantes de NO, precursores como la L-arginina o inhibidores de la arginasa, se encuentran en investigación y han mostrado resultados prometedores a nivel preclínico y experimental; sin embargo, su aplicación clínica aún es limitada [50,51]. En conjunto, estas aproximaciones reflejan el creciente interés en la disfunción endotelial como blanco terapéutico; no obstante, se requieren más estudios para definir su impacto clínico en pacientes con hepatopatía crónica.

Discusión

La evidencia actual posiciona a la disfunción endotelial como un mecanismo central en la fisiopatología de la hipertensión portal y la hepatopatía crónica, integrando

Tabla 2. Estrategias terapéuticas y principales mecanismos de acción en la hipertensión portal y la MASLD.

Estrategia terapéutica	Fármaco / sustancia	Evidencia
Moduladores de NO	Nitratos, L-arginina	Mejoran la biodisponibilidad de NO [23]
Inhibidores SRAA	IECA / ARA II	↓ Ang II, ↓ estrés inflamatorio y ↓vasoconstricción [6]
Estatinas	Simvastatina, atorvastatina	↑ eNOS, ↑ NO y efecto pleiotrópico antiinflamatorio [24]
Antioxidantes	Vitamina C, vitamina E, NAC	↓ ROS y ↓daño oxidativo [12]
Sensibilizadores a insulina	Metformina	Mejoran la resistencia a insulina y la función endotelial [25]
Intervención estilo de vida	Dieta mediterránea, pérdida de peso	↓ progresión de MASLD y mejora función endotelial [20]
Betabloqueadores no selectivos (NSBB)	Propranolol, carvedilol	↓ flujo portal y ↓ presión portal [26]
Agonistas GLP-1	Semaglutida	↓ inflamación y mejora de la función endotelial y metabólica [27]

NO: óxido nítrico; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; Ang II: angiotensina II; ROS: especies reactivas de oxígeno; NAC: N-acetilcisteína; eNOS: sintasa de óxido nítrico endotelial; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; MASLD: enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica; NSBB: betabloqueadores no selectivos.

alteraciones vasculares, metabólicas e inflamatorias en un mismo eje patogénico. A nivel intrahepático, la disminución en la biodisponibilidad de NO, junto con el aumento del estrés oxidativo y la activación de vías proinflamatorias, favorece un estado vasoconstrictor que incrementa la resistencia vascular intrahepática y contribuye al desarrollo de la hipertensión portal. En contraste, la circulación esplácnica presenta un fenotipo vasodilatador mediado por la sobreproducción de NO, lo que perpetúa el estado hiperdinámico y favorece la formación de vasos colaterales portosistémicos, fenómeno descrito como la "paradoja del óxido nítrico".

En el contexto de la MASLD, la disfunción endotelial adquiere una relevancia adicional al actuar como un vínculo entre la resistencia a la insulina, la inflamación crónica de bajo grado y la progresión de la fibrosis hepática. La **figura 1** resume la interacción entre inflamación metabólica y disfunción endotelial, aunque estos mecanismos deben interpretarse dentro de un contexto más amplio que incluye alteraciones hemodinámicas intrahepáticas y sistémicas. Este enfoque integrador permite entender la enfermedad hepática no solo como un proceso localizado, sino como una condición sistémica con repercusiones cardiovasculares y renales. En este sentido, la disfunción endotelial emerge como un denominador común que explica la asociación entre la MASLD y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, que constituyen la principal causa de mortalidad en estos pacientes.

Este contraste entre un endotelio intrahepático funcionalmente hipoactivo y una circulación sistémica hiperactiva representa una característica distintiva de la hipertensión portal, mientras que en la MASLD predomina un fenotipo endotelial disfuncional mediado por la inflamación metabólica.

Desde el punto de vista terapéutico, aunque los tratamientos actuales se enfocan principalmente en la reducción de la presión portal y el manejo de las complicaciones, existe un creciente interés en estrategias dirigidas a modular la función endotelial. Fármacos como las estatinas y los betabloqueadores no selectivos han demostrado efectos favorables sobre la hemodinámica portal y la función vascular, mientras que intervenciones dirigidas al control metabólico, incluyendo la pérdida de peso y el uso de agonistas del receptor de GLP-1, representan enfoques prometedores en pacientes con MASLD. Sin embargo, las terapias específicamente dirigidas a restaurar la función endotelial aún se encuentran en desarrollo, por lo que se requieren estudios adicionales que permitan establecer su papel en la práctica clínica.

En conjunto, estos hallazgos resaltan la necesidad de abordar la disfunción endotelial como un componente clave en la progresión de la hepatopatía crónica, lo que podría abrir nuevas oportunidades para el desarrollo de intervenciones terapéuticas más integrales.

Conclusión

La disfunción endotelial constituye un elemento central en la fisiopatología de la hepatopatía crónica y la hipertensión portal, al integrar alteraciones vasculares, metabólicas e inflamatorias que favorecen la progresión de la enfermedad. Su impacto no se limita al hígado, sino que se extiende a la circulación sistémica, contribuyendo al desarrollo de complicaciones extrahepáticas y al aumento del riesgo cardiovascular. En el contexto actual, particularmente en pacientes con MASLD, el reconocimiento de la disfunción endotelial como un proceso sistémico permite una mejor comprensión de la enfermedad y abre la puerta a estrategias terapéuticas dirigidas no solo al control de la presión portal, sino también a la modulación del estado vascular y metabólico. Futuras investigaciones deberán enfocarse en definir intervenciones específicas que permitan restaurar la función endotelial y mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Agradecimientos

Agradecemos al Programa de Verano de Investigación Biomédica 2024, Universidad Autónoma de Baja California, y a la Unidad de Investigación Traslacional, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, por su apoyo en la realización de este trabajo.

Referencias

1. **Miao L, Targher G, Byrne CD, Cao YY, Zheng MH.** Current status and future trends of the global burden of MASLD. Trends Endocrinol Metab 2024;35:697–707. https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.02.007.
2. **Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al.** A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol 2020;73:202–209. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039.
3. **Sharma S, Le Guillou D, Chen JY.** Cellular stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2023;20:662–678. https://doi.org/10.1038/s41575-023-00832-w.
4. **Gracia-Sancho J, Marrone G, Fernández-Iglesias A.** Hepatic microcirculation and mechanisms of portal hypertension. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019;16:221–234. https://doi.org/10.1038/s41575-018-0097-3.

5. **Ruiz-Manriquez J, Olivas-Martinez A, Chávez-García LC, Fernández-Ramírez A, Moctezuma-Velazquez C, Kauffman-Ortega E, et al.** Prevalence of Metabolic-associated Fatty Liver Disease in Mexico and Development of a Screening Tool: The MAFLD-S Score. Gastro Hep Adv 2022;1:352–358. https://doi.org/10.1016/j.gastha.2021.12.011.
6. **Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS.** Liver cirrhosis. Lancet 2021;398:1359–1376. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01374-X.
7. **Felli E, Nulan Y, Ortega-Ribera M, Fernández-Iglesias A, Gracia-Sancho J.** The role of liver sinusoidal endothelial cells in liver diseases: Key players in health and pathology. J Hepatol 2026;84:655–672. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.10.017.
8. **Iwakiri Y.** Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. Liver Int 2012;32:199–213. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02579.x.
9. **Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al.** The Vascular Endothelium and Human Diseases. Int J Biol Sci 2013;9:1057–1069. https://doi.org/10.7150/ijbs.7502.
10. **Barac A, Campia U, Panza JA.** Methods for Evaluating Endothelial Function in Humans. Hypertension 2007;49:748–760. https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000259601.38807.a6.
11. **London NR, Whitehead KJ, Li DY.** Endogenous endothelial cell signaling systems maintain vascular stability. Angiogenesis 2009;12:149–158. https://doi.org/10.1007/s10456-009-9130-z.
12. **Félétou M, Vanhoutte PM.** Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006;291:H985–H1002. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00292.2006.
13. **Gaengel K, Genové G, Armulik A, Betsholtz C.** Endothelial-Mural Cell Signaling in Vascular Development and Angiogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009;29:630–638. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.161521.
14. **Aird WC.** Coagulation. Crit Care Med 2005;33:S485–S487. https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000186267.66402.24.
15. **Verhamme P, Hoylaerts MF.** The pivotal role of the endothelium in haemostasis and thrombosis. Acta Clin Belg 2006;61:213–219. https://doi.org/10.1179/acb.2006.036.
16. **Wilcox JN, Subramanian RR, Sundell CL, Tracey WR, Pollock JS, Harrison DG, et al.** Expression of Multiple Isoforms of Nitric Oxide Synthase in Normal and Atherosclerotic Vessels. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:2479–2488. https://doi.org/10.1161/01.ATV.17.11.2479.
17. **Drexler H.** Factors involved in the maintenance of endothelial function. Am J Cardiol 1998;82:3S–4S. https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00667-5.
18. **Taylor SA, Bader GD, MacParland S, Mullen AC, Andrews T, Cuenca AG, et al.** Towards a reference cell atlas of liver diversity over the human lifespan. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2026;23:97–109. https://doi.org/10.1038/s41575-025-01114-3.
19. **DeLeve LD.** Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis. Hepatology 2015;61:1740–1746. https://doi.org/10.1002/hep.27376.
20. **Lerman A, Zeiher AM.** Endothelial Function. Circulation 2005;111:363–368. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000153339.27064.14.
21. **Siti HN, Kamisah Y, Kamsiah J.** The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). Vascul Pharmacol 2015;71:40–56. https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.03.005.
22. **Allameh A, Niayesh-Mehr R, Aliarab A, Sebastiani G, Pantopoulos K.** Oxidative Stress in Liver Pathophysiology and Disease. Antioxidants (Basel) 2023;12:1653. https://doi.org/10.3390/antiox12091653.
23. **Ibarrola-Calleja JL, Núñez BF, Rodríguez GM, Ordóñez-Céspedes J.** Hipertensión portal. Acta Med Grupo Angeles 2023;21:s57–s65. https://doi.org/10.35366/109564.
24. **Narváez-Rivera RM, Cortez-Hernández CA, González-González JA, Tamayo-de la Cuesta JL, Zamarripa-Dorsey F, Torre-Delgadillo A, et al.** Consenso Mexicano de Hipertensión Portal. Rev

Gastroenterol Mex 2013;78:92–113. https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.01.006.

25. **Wiest R, Groszmann RJ.** The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: Too much, not enough. Hepatology 2002;35:478–491. https://doi.org/10.1053/jhep.2002.31432.
26. **Bosch J.** Vascular Deterioration in Cirrhosis. J Clin Gastroenterol 2007;41:S247–S253. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181572357.
27. **Escorsell A, Bosch J.** Pathophysiology of variceal bleeding. In: Portal Hypertension in the 21st Century. Dordrecht: Springer Netherlands; 2004:155–166. https://doi.org/10.1007/978-94-007-1042-9_18.
28. **Fernandez M, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J.** Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. Gastroenterology 2004;126:886–894. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.12.012.
29. **Alqahtani SA, Jang S.** Pathophysiology and Management of Variceal Bleeding. Drugs 2021;81:647–667. https://doi.org/10.1007/s40265-021-01493-2.
30. **Kim YS.** Ascites, Hepatorenal Syndrome and Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients with Portal Hypertension. Korean J Gastroenterol 2010;56:168–175. https://doi.org/10.4166/kjg.2010.56.3.168.
31. **Huh Y, Cho YJ, Nam GE.** Recent Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. J Obes Metab Syndr 2022;31:17–27. https://doi.org/10.7570/jomes22021.
32. **Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, Ratziu V, Bugianesi E, Francque S, et al.** EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol 2024;81:492–542. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031.
33. **Paul S, Ali A, Katare R.** Molecular complexities underlying the vascular complications of diabetes mellitus – A comprehensive review. J Diabetes Complications 2020;34:107613. https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107613.
34. **Potenza MA, Addabbo F, Montagnani M.** Vascular actions of insulin with implications for endothelial dysfunction. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009;297:E568–E577. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00297.2009.
35. **Ogresta D, Mrzljak A, Cigrovski Berkovic M, Bilic-Curcic I, Stojsavljevic-Shapeski S, Virovic-Jukic L.** Coagulation and Endothelial Dysfunction Associated with NAFLD: Current Status and Therapeutic Implications. J Clin Transl Hepatol 2022;10:339–355. https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00268.
36. **Fujimoto M, Shimizu N, Kunii K, Martyn JAJ, Ueki K, Kaneki M.** A Role for iNOS in Fasting Hyperglycemia and Impaired Insulin Signaling in the Liver of Obese Diabetic Mice. Diabetes 2005;54:1340–1348. https://doi.org/10.2337/diabetes.54.5.1340.
37. **Cybulsky MI, Gimbrone MA.** Endothelial Expression of a Mononuclear Leukocyte Adhesion Molecule During Atherogenesis. Science 1991;251:788–791. https://doi.org/10.1126/science.1990440.
38. **Smalley DM, Lin JHC, Curtis ML, Kobari Y, Stemerman MB, Pritchard KA.** Native LDL Increases Endothelial Cell Adhesiveness by Inducing Intercellular Adhesion Molecule–1. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996;16:585–590. https://doi.org/10.1161/01.ATV.16.4.585.
39. **Kumar S, Duan Q, Wu R, Harris EN, Su Q.** Pathophysiological communication between hepatocytes and non-parenchymal cells in liver injury from NAFLD to liver fibrosis. Adv Drug Deliv Rev 2021;176:113869. https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113869.
40. **Simonetto DA, Gines P, Kamath PS.** Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. BMJ 2020;m2687. https://doi.org/10.1136/bmj.m2687.
41. **Mantovani A, Csermely A, Petracca G, Beatrice G, Corey KE, Simon TG, et al.** Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021;6:903–913. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00308-3.
42. **Lonardo A, Mantovani A, Targher G, Baffy G.** Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Chronic Kidney Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical and Research Implications.

Int J Mol Sci 2022;23:13320. https://doi.org/10.3390/ijms232113320.

43. **Seals DR, Jablonski KL, Donato AJ.** Aging and vascular endothelial function in humans. Clin Sci (Lond) 2011;120:357–375. https://doi.org/10.1042/CS20100476.
44. **Loke KE, Curran CML, Messina EJ, Laycock SK, Shesely EG, Carretero OA, et al.** Role of Nitric Oxide in the Control of Cardiac Oxygen Consumption in B_2-Kinin Receptor Knockout Mice. Hypertension 1999;34:563–567. https://doi.org/10.1161/01.HYP.34.4.563.
45. **Abraldes JG, Albillos A, Bañares R, Turnes J, González R, García-Pagán JC, et al.** Simvastatin Lowers Portal Pressure in Patients With Cirrhosis and Portal Hypertension: A Randomized Controlled Trial. Gastroenterology 2009;136:1651–1658. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.043.
46. **Oesterle A, Laufs U, Liao JK.** Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. Circ Res 2017;120:229–243. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308537.
47. **Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al.** A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. N Engl J Med 2021;384:1113–1124. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395.
48. **Bosch J, Abraldes J, Berzigotti A, Garcia-Pagan J.** Portal Hypertension and Gastrointestinal Bleeding. Semin Liver Dis 2008;28:3–25. https://doi.org/10.1055/s-2008-1040318.
49. **Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al.** β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2019;393:1597–1608. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31875-0.
50. **Bath PM, Krishnan K, Appleton JP.** Nitric oxide donors (nitrates), L-arginine, or nitric oxide synthase inhibitors for acute stroke. Cochrane Database Syst Rev 2017;2017:CD000398. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000398.pub2.
51. **Yang Y, Yu T, Lian YJi, Ma R, Yang S, Cho JY.** Nitric oxide synthase inhibitors: a review of patents from 2011 to the present. Expert Opin Ther Pat 2015;25:49–68. https://doi.org/10.1517/13543776.2014.979154.