



GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

*Hipertensión portal en la enfermedad hepática
metabólica*

Portal hypertension in metabolic associated liver disease

Autor/a: ALBA MARTÍNEZ GÓMEZ

Director/es: EMILIO FÁBREGA GARCÍA

JOSE IGNACIO FORTEA ORMAECHEA

Santander,

Junio

2024

Índice

SIGLAS	3
Resumen:	4
1. Introducción.....	5
1.1. Nomenclatura	6
1.2. Epidemiología.....	7
1.3. Hipertensión portal.....	9
2. Hipertensión portal en pacientes con MASLD sin fibrosis avanzada.....	9
2.1 Evidencias experimentales y clínicas.....	9
2.2 Mecanismos implicados.....	14
2.3 Relevancia clínica.....	15
3. Hipertensión portal en la cirrosis por MASLD.....	15
3.1 Diferencias en el diagnóstico invasivo y no invasivo de HTP respecto a otras etiologías.....	16
3.2 Impacto de la HTP en la descompensación respecto a otras etiologías.....	17
3.3 Tratamiento de la HTP.....	17
4. Conclusiones	20
5. Referencias bibliográficas	21

SIGLAS

- ALD: alcohol-associated liver disease
- BBNS: Betabloqueantes no cardioselectivos
- ET: elastografía de transición
- GPVH: gradiente de presión venosa hepática
- HTP: hipertensión portal
- HTPCS: hipertensión portal clínicamente significativa
- IMC: índice de masa corporal
- MAFLD: metabolic associated fatty liver disease
- MASH: metabolic associated steatohepatitis
- MASLD: metabolic associated steatotic liver disease
- NAFL: nonalcoholic fatty liver
- NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease
- NASH: nonalcoholic steatohepatitis
- PA: presión arterial
- TGCs: triglicéridos
- SLD: steatotic liver disease

Resumen:

La esteatosis hepática metabólica (MASLD, en sus siglas en inglés) constituye la principal causa de hepatopatía crónica a nivel mundial. Estudios recientes tanto a nivel clínico, como experimental, han puesto de manifiesto la presencia de hipertensión portal (HTP) en ausencia de cirrosis establecida y han cuestionado la capacidad predictiva de la hipertensión portal clínicamente significativa (HTPCS) en pacientes con cirrosis por MASLD. La relevancia clínica del desarrollo de HTP en estadios iniciales de la MASLD es desconocida, pero se hipotetiza que puede contribuir a la progresión de la enfermedad por diferentes mecanismos. Por otro lado, se ha observado que la presencia de HTPCS y los cambios en el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) a lo largo del tiempo, se asocian de forma independiente con el riesgo de descompensación en pacientes con cirrosis por MASLD. Además, se ha observado que un porcentaje pequeño de estos pacientes pueden descompensarse con GPVH <10 mmHg (i.e, sin HTPCS). Aunque los datos son preliminares, la existencia de un componente presinusoidal en la HTP podría explicar estos hallazgos.

Palabras clave: MASLD, HTPCS, GPVH.

Abstract:

Metabolic associated steatotic liver disease (MASLD) is the leading cause of chronic liver disease worldwide. Recent studies, both clinical and experimental, have highlighted the presence of portal hypertension (PHT) in the absence of established cirrhosis and have questioned the predictive capacity of clinically significant portal hypertension (CSPH) in patients with MASLD-related cirrhosis. The clinical relevance of developing PHT in early stages of MASLD is unknown, but it is hypothesized to contribute to disease progression through various mechanisms. On the other hand, the presence of CSPH and changes in the hepatic venous pressure gradient (HVPG) over time are independently associated with the risk of decompensation in patients with MASLD-related cirrhosis, it has also been observed that a small percentage of these patients may decompensate with HVPG <10 mmHg (without CSPH). Although the data are preliminary, the existence of a presinusoidal component in PHT could explain these findings.

Key words; MASLD, CSPH, HVPG.

1. Introducción

La esteatosis hepática metabólica (MASLD, en sus siglas en inglés) constituye una enfermedad compleja, cuyo espectro abarca desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis y cirrosis. (1). Es importante resaltar que la MASLD representa una de las causas de esteatosis hepática (SLD, en sus siglas en inglés) como se puede evidenciar en la Figura 1 (2).

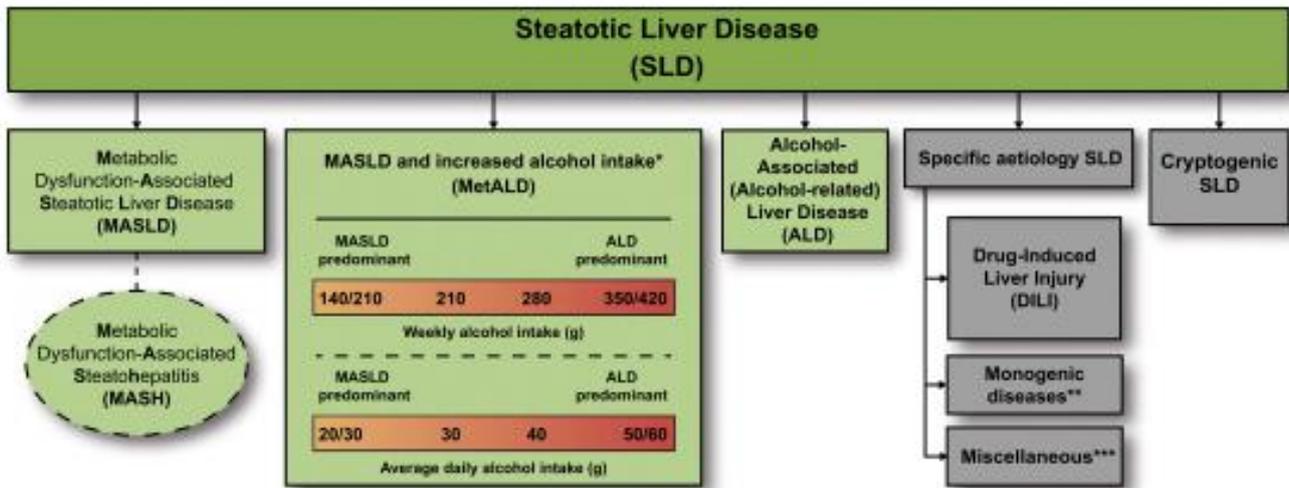


Figura 1: tomada de Rinella M y colaboradores. Esquema de la subclasificación de la enfermedad hepática esteatósica (SLD). La SLD diagnosticada histológicamente o por imágenes, tiene muchas etiologías potenciales. Entre las causas más comunes de SLD se encuentran MASLD, definida por la presencia de esteatosis hepática en pacientes con un factor de riesgo cardiometabólico y ninguna otra causa discernible, la enfermedad hepática relacionada con el alcohol (ALD, en sus siglas en inglés), y una superposición de las dos MetALD (MASLD con consumo de alcohol aumentado). Las personas con MASLD y esteatohepatitis serán designadas como disfunción metabólica con esteatohepatitis asociada (MASH). Dentro del grupo MetALD, encontramos un espectro en el que varía la contribución de MASLD y ALD en función del consumo semanal y diario de alcohol. Otras causas de SLD deben considerarse por separado dadas sus características fisiopatológicas distintas. Hay que tener en cuenta que pueden coexistir múltiples etiologías de esteatosis. Si hay incertidumbre y el médico sospecha fuertemente de disfunción metabólica a pesar de la ausencia de factores de riesgo cardiometabólicos, puede ser MASLD temprana y requerir pruebas adicionales (p. ej., Evaluación del modelo homeostático para la resistencia a la insulina (HOMA-IR) y pruebas de tolerancia oral a la glucosa). Aquellos sin causa identificable (SLD criptogénica) pueden ser recategorizados en el futuro a la espera de avances en la comprensión de la fisiopatología de las enfermedades. Finalmente, la capacidad de proporcionar un diagnóstico afirmativo permite la coexistencia de otras formas de enfermedad hepática con MASLD, por ejemplo, pacientes con MASLD y hepatitis autoinmune o hepatitis viral. *Ingesta semanal 140–30 g mujer, 210–420 g varón (promedio diario 20–50 g mujer, 30–60 g varón). **p. ej., deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LALD), enfermedad de Wilson, hipobetalipoproteinemia, errores congénitos del

metabolismo. ***p. ej., VHC, desnutrición, enfermedad celíaca, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (2).

1.1. Nomenclatura

El término esteatohepatitis no alcohólica (con su acrónimo anglosajón NASH), se acuñó en 1980 por Jurgen Ludwig (3). Más tarde, pasó a adoptarse el término enfermedad del hígado graso no alcohólico (nonalcoholic fatty liver disease -NAFLD-), el cual engloba desde la esteatosis simple (nonalcoholic fatty liver -NAFL-) a la esteatohepatitis (2) .

Esta definición conllevaba una serie de limitaciones que llevaron a un panel internacional de expertos a proponer en 2020 el término metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD), en base a los siguientes argumentos principales: 1) Reconocimiento de la disfunción metabólica como factor central en su patogenia y, en consecuencia, enfatizando la importancia de abordar los factores metabólicos subyacentes en el tratamiento y manejo clínico; 2) Establecimiento de unos criterios diagnósticos “positivos”, permitiendo el diagnóstico de MAFLD en pacientes en los que concurren otras etiologías, como el consumo de alcohol o la hepatitis viral. Esto lo diferencia del término NAFLD, que exigía para su diagnóstico la exclusión de otras enfermedades hepáticas crónicas (4).

Posteriormente, en junio de 2023, se publicó un consenso global de múltiples sociedades científicas con metodología Delphi en el que se introdujo el término MASLD. Las razones esgrimidas para realizar este cambio fueron las siguientes: 1) Mejorar la precisión diagnóstica; 2) Reducir el estigma asociado al término "graso"; 3) Clarificar el rol patogénico del alcohol frente a los factores metabólicos; y 4) Establecer una terminología consensuada globalmente y coherente con las tendencias actuales en hepatología metabólica (1,2). En adelante, será esta última nomenclatura la utilizada en el resto de esta revisión. La Tabla 1 resume los criterios diagnósticos de las tres terminologías mencionadas.

Este cambio en la nomenclatura suscitó interrogantes acerca de su impacto en la conceptualización de la historia natural de la enfermedad. En un estudio conducido por Hagstrom y colaboradores, de 1333 pacientes únicamente 4 de ellos (0,3%) no satisficieron los criterios diagnósticos para MASLD. Este hallazgo implica que más del 99,7% de los sujetos previamente clasificados bajo el término NAFLD serían subsumidos dentro del espectro MASLD, lo cual sugiere que las cohortes previas pueden seguir siendo relevantes para estudios longitudinales y análisis retrospectivos relacionados con la historia natural de la enfermedad (5).

La inclusión de un solo factor de riesgo cardiometabólico como umbral diagnóstico para MASLD también ha generado debate en cuanto a su sensibilidad y especificidad. Huang H. y colaboradores postularon que este umbral podría ser demasiado bajo y podría conducir a la inclusión de individuos con un pronóstico favorable que no requerirían una vigilancia intensiva. En respuesta a esta inquietud, propusieron una categorización adicional denominada MASLD-2, que estipula la necesidad de al menos dos de los cinco factores de riesgo cardiometabólicos para el diagnóstico, basándose en la presencia confirmada de

esteatosis hepática (6) Este refinamiento busca estratificar mejor a los pacientes según su riesgo y necesidades clínicas, pero ha de ser validado en futuras investigaciones.

NAFLD	<ul style="list-style-type: none"> -Ausencia de ingesta importante de alcohol (<30 gramos diarios en hombres y <20 gramos diarios en mujeres) -Esteatosis por imagen o lesión típica en biopsia -Exclusión de otras causas de enfermedad concomitante
MAFLD	<ul style="list-style-type: none"> -Detección por pruebas invasivas o por imagen de esteatosis <li style="text-align: center;">+ 1 o más de: -sobrepeso/ obesidad -DM2 -evidencia de desregulación metabólica
MASLD	<ul style="list-style-type: none"> -Detección por pruebas invasivas o por imagen de esteatosis <li style="text-align: center;">+ 1 o más de: - IMC ≥ 25 kg/m² (≥ 23 kg/m² en asiáticos) o circunferencia de cintura > 94 cm en hombres, > 80 cm en mujeres, o ajustado por etnia -Glucosa sérica en ayunas ≥ 100 mg/dL o nivel de glucosa poscarga 2 horas ≥ 140 mg/dL o HbA1c $\geq 5,7\%$ o en dosis específicas tratamiento farmacológico -PA $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento farmacológico específico -TGCs plasmáticos ≥ 150 mg/dL o tratamiento farmacológico específico -HDL plasmático < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres o tratamiento farmacológico específico

TABLA 1: criterios diagnósticos MASLD, MAFLD y NAFLD. DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDL: colesterol HDL; IMC: índice de masa corporal; MAFLD: metabolic associated fatty liver disease; MASLD: metabolic associated steatotic liver disease; NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease; PA: presión arterial; TGCs: triglicéridos (1,4).

1.2. Epidemiología

MASLD constituye actualmente un problema de salud pública cuya prevalencia está incrementándose en paralelo a la epidemia mundial de síndrome metabólico,

constituyendo actualmente la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica y la principal causa de morbilidad y mortalidad de etiología hepática Metabolic associated steatotic liver disease (1).

Una revisión sistemática y metaanálisis de Younossi y colaboradores en 2016 estimó en 25,2% la prevalencia global de MASLD (7). En pacientes con sobrepeso u obesidad la prevalencia es significativamente mayor, llegando a cifras del 50,7% (de acuerdo a los criterios MAFLD), con independencia de la técnica usada para el diagnóstico (8). Además, en las últimas décadas se ha observado un incremento progresivo en su prevalencia, pasando del 22% al 37% entre 1991 y 2019 (1). Otro gran grupo con gran prevalencia de MASLD son los pacientes con DM2, ya que la DM2 se ha reconocido como factor de riesgo independiente de esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica y de fibrosis hepática avanzada, estimándose la prevalencia de MASLD en este grupo de pacientes cercana al 70% (1,9). En la Figura 2 podemos ver la prevalencia global de MASLD en pacientes obesos o con sobrepeso.

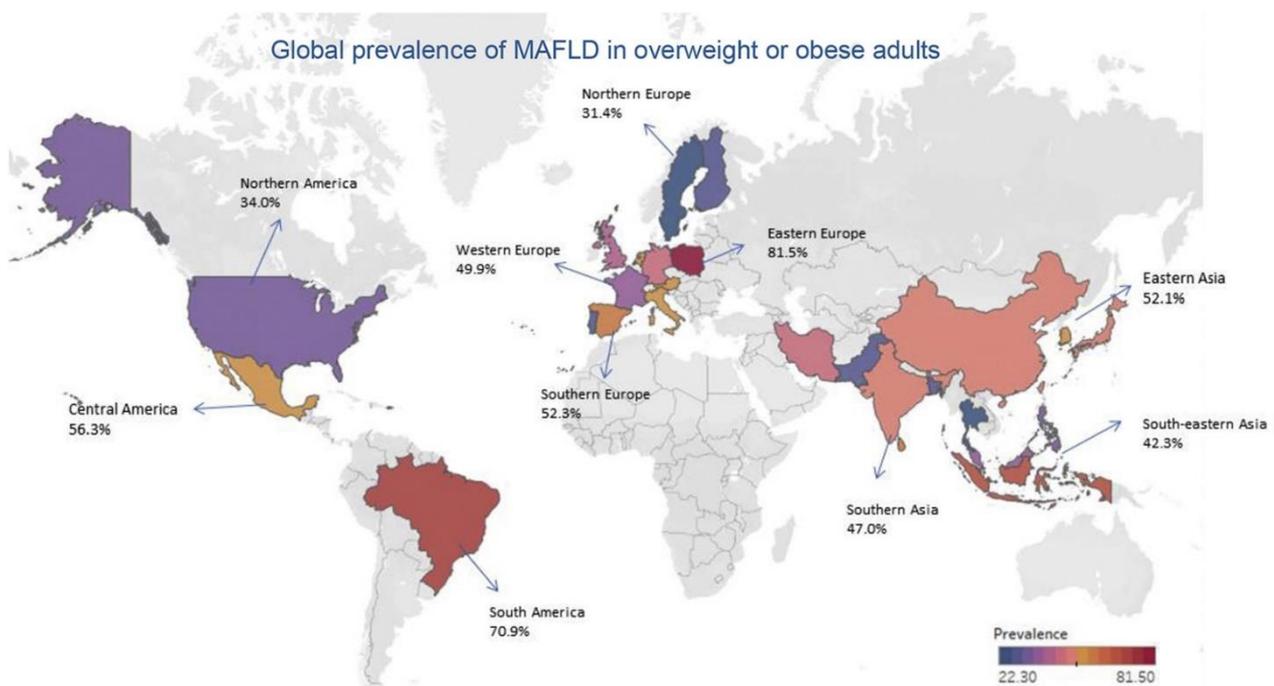


Figura 2: tomada de Liu J y colaboradores. Estimación de la prevalencia mundial de MAFLD en adultos con sobrepeso u obesidad (2021). MAFLD: metabolic associated fatty liver disease (8).

En pacientes con enfermedades inmunomediadas Rodríguez JC y colaboradores realizaron un estudio transversal donde demostraron una mayor prevalencia de MASLD y fibrosis hepática en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, mostrando una asociación independiente de los factores de riesgo metabólicos clásicos(10).

En Estados Unidos, MASLD se ha convertido en una de las principales causas de trasplante de hígado en adultos. Se prevé que la carga de MASLD y sus complicaciones, incluido el carcinoma hepatocelular, seguirán en auge en los próximos años debido a la creciente

prevalencia mundial de la obesidad (1). Prueba de ello es que la prevalencia del carcinoma hepatocelular relacionado con MASLD se ha triplicado en la última década en Asia (6).

1.3. Hipertensión portal

La hipertensión portal (HTP) se define por un gradiente de presión venosa hepática (GPVH) superior a 5 mmHg, siendo esta clínicamente significativa (HTPCS) a partir de 10 mmHg. A partir de este dintel, existe el riesgo de desarrollo de várices esofágicas y descompensación de la cirrosis (ascitis, hemorragia por varices y/o encefalopatía hepática). De hecho, la HTPCS es el factor predictivo más importante de descompensación en pacientes con cirrosis (11,12).

Estudios recientes han cuestionado paradigmas establecidos en otras etiologías de enfermedad hepática tanto en lo que respecta a la presencia de HTP en ausencia de cirrosis establecida como a la capacidad predictiva de la HTPCS en pacientes con cirrosis por MASLD(12,13).

2. Hipertensión portal en pacientes con MASLD sin fibrosis avanzada

La presencia de HTP se ha considerado sinónimo de cirrosis instaurada. Sin embargo, este dogma ha sido puesto en duda en la etiología por MASLD por estudios tanto a nivel clínico como experimental que sugieren que la presión portal comienza a elevarse en estadios iniciales de esta enfermedad cuando la fibrosis todavía es leve o incluso está ausente.

2.1 Evidencias experimentales y clínicas

EVIDENCIAS EXPERIMENTALES:

a. Presión portal aumentada (ver Tabla 2)

Se han realizado diferentes estudios experimentales para demostrar el aumento de presión portal en MASLD en ausencia de cirrosis. Las evidencias experimentales que lo han demostrado se resumen a continuación:

La primera evidencia proviene de Wada y colaboradores, quienes en 1974 describieron el impacto de una dieta deficiente en colina sobre la presión portal en ratas que desarrollaban MASLD. En este estudio se pudo observar por primera vez el aumento de la presión portal en ausencia de cirrosis establecida, que venía asociado a una disminución del flujo sanguíneo portal y a un estrechamiento sinusoidal (11,14).

Posteriormente, Shibayama y colaboradores realizaron un estudio en 1992 con ratas a las que alimentaron con dieta deficiente en colina (inducía hígado graso) y/o inyecciones de suero de caballo (inducía fibrosis septal del hígado), versus dieta control. Se observó que las ratas que desarrollaban hígado graso (con o sin fibrosis septal), sufrían un aumento de presión y de la resistencia vascular portal significativo en comparación con las ratas sin hígado graso. Esta elevación de la resistencia vascular y de la presión portal fue mayor en

las ratas con hígado graso y fibrosis septal que en las que únicamente desarrollaron hígado graso(15).

En su estudio con conejos blancos de Nueva Zelanda (alimentados con dieta rica en grasas vs dieta control), Seifalian AM y colaboradores, observaron en 2001 que los conejos que desarrollaron esteatosis moderada (evaluada por biopsia), sufrían una reducción del flujo sanguíneo portal y hepático significativas. Además, se produjo una disminución de la microcirculación hepática con aumento significativo del flujo de la arteria hepática y de la presión portal (16).

Francque y colaboradores realizaron en 2010 y 2012 estudios en ratas con dieta deficiente en colina y metionina versus ratas control, en los que concluyeron que MASLD induce HTP en ausencia de fibrosis o inflamación importante, asociada con un aumento del flujo arterial mesentérico y venoso portal, hiporrespuesta arterial a los vasoconstrictores y una disminución de la presión arterial media, lo que apoya la presencia de vasodilatación esplácnica y circulación hiperdinámica en su patogenia. Estas alteraciones se parecen a las observadas en la HTP cirrótica (17,18).

Van der Graaff y colaboradores (2018) en su estudio con ratas Wistar macho que fueron alimentadas con una dieta deficiente en metionina-colina (MCD) versus dieta de control durante 4 semanas, la microscopía confirmó esteatosis severa después de 4 semanas de dieta MCD, sin presencia histológica de inflamación o fibrosis. Se realizaron mediciones hemodinámicas y experimentos de perfusión hepática, observándose que la presión portal fue mayor en las ratas con esteatosis sin incrementarse la presión arterial. Por lo tanto, estos datos implican que la presencia de hipertensión portal es inducida por un mecanismo relacionado con la esteatosis y es un evento temprano en la historia natural de MASLD (11,19).

En el estudio realizado por García-Lezana y colaboradores en 2018 en ratas Sprague-Dawley macho, una dieta rica en glucosa, fructosa y grasas durante 8 semanas aumentó la presión portal de $8,75 \pm 0,52$ mmHg a $10,71 \pm 0,44$ mmHg, pero se corrigió mediante el trasplante de microbiota fecal derivada de ratas del grupo control (11). Concluyeron que la microbiota ejerce una influencia directa en el desarrollo de HTP en ratas con MASLD y que la HTP, la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial revierten cuando se establece una microbiota saludable(20).

Finalmente, Barberá A y colaboradores realizaron un estudio en 2020 en el que alimentaron ratas Sprague-Dawley con dieta rica en grasas y glucosa/fructosa versus ratas con dieta control. Las ratas con dieta rica en grasas y glucosa/fructosa desarrollaron MASLD e HTP, pese a la ausencia de fibrosis avanzada (21).

	ANIMAL	MODELO	OBSERVACIONES
Wada K; 1974 (14)	Ratas	Dieta deficiente en colina	Estrechamiento del espacio sinusoidal por agrandamiento de los hepatocitos. Sin anomalías pre y postsinusoidales.
Shibayama Y; 1992 (15)	Ratas	Dieta deficiente en colina	La fibrosis septal no altera la circulación hepática, pero la fibrosis septal en presencia de agrandamiento de las células hepáticas deteriora la circulación sinusoidal e induce HTP.
Seifalian AM; 2001 (16)	Conejos	Dieta alta en grasa	La gravedad de la esteatosis tiene un mayor efecto sobre la microcirculación que sobre el flujo sanguíneo total del hígado.
Francque S; 2010 y 2012 (17,18)	Ratas	Dieta deficiente en colina y metionina	La esteatosis induce HTP incluso en ausencia de esteatohepatitis y fibrosis.
Van der Graff D; 2018 (19)	Ratas	Dieta deficiente en colina y metionina	La esteatosis induce tanto HTP (en ausencia de inflamación o fibrosis) como cambios en la hemodinámica sistémica (son similares a los de la cirrosis).
García-Lezana; 2018 (20)	Ratas	Dieta rica en grasas y glucosa/fructosa	La disminución de la presión portal tras el trasplante con heces se debió a una reducción de la resistencia vascular intrahepática de un 31%.
Barberá A; 2020 (21)	Ratas	Dieta rica en grasas y glucosa/fructosa	El desarrollo de HTP es consecuencia de la disminución del área sinusoidal por aumento del tamaño de los hepatocitos.

Tabla 2: evidencias experimentales que observaron un aumento de la presión portal sin fibrosis avanzada. HTP: hipertensión portal (14–21).

b. Sin aumento de la presión portal (ver Tabla 3)

Sin embargo, otros estudios experimentales no han encontrado diferencias significativas entre la presión portal en animales con MASLD sin cirrosis respecto a ratas del grupo control. Estos estudios se comentan a continuación:

Selzner M y colaboradores en el año 2000 realizaron un estudio en ratas Zucker obesas vs control utilizando un modelo de daño hepático por isquemia-reperfusión. Se observó que las ratas delgadas desarrollaban apoptosis como forma de muerte predominante, mientras que las ratas obesas desarrollaban en mayor medida necrosis masiva. Además, los animales obesos mostraron una menor supervivencia en comparación con los delgados sin demostrarse un aumento de la presión portal significativo en ratas obesas versus delgadas (22).

Sun y colaboradores (2003) concluyeron en un estudio realizado en ratas Zucker macho obesas y delgadas, que en respuesta a una reducción del flujo sanguíneo portal, la resistencia de la arteria hepática disminuye de forma significativa sin poder compensar completamente la disminución en la perfusión hepática y la oxigenación del lecho microvascular en el hígado esteatótico de las ratas Zucker obesas. Sin embargo, la presión portal no se elevó en este grupo en comparación con las ratas Zucker delgadas (23).

Finalmente, Pasarín y colaboradores observaron en su estudio con ratas macho Wistar Kyoto en 2012, a las que se dividió en dos grupos (grupo de dieta control y grupo alimentado con “dieta de cafetería”) que la respuesta vasodilatadora del lecho vascular hepático a la acetilcolina disminuyó en los hígados esteatóticos (lo que constituye una característica distintiva de la disfunción endotelial) y la resistencia vascular intrahepática aumentó 2,2 veces en las ratas alimentadas con “dieta de cafetería”. Sin embargo, el aumento que se observó de la presión portal no fue significativo (11,24).

	ANIMAL	MODELO	OBSERVACIONES
Selzner M; 2000 (22)	Ratas	Zucker	El cambio de muerte celular de apoptosis a necrosis masiva en las ratas obesas se asocia a mayor daño por isquemia reperfundida.
Sun CK; 2003 (23)	Ratas	Zucker	La esteatosis conduce a una reducción del flujo sanguíneo hepático, principalmente por una disminución del flujo venoso portal, que, aunque produce una disminución de la resistencia arterial hepática, no puede compensar la disminución de la oxigenación tisular y de la perfusión.
Pasarín M; 2012 (24)	Ratas	“Dieta de cafetería”	La disfunción endotelial hepática ocurre antes del desarrollo de inflamación o de fibrosis, pudiendo ser un evento precoz

			implicado en la evolución de la enfermedad en MASLD.
--	--	--	--

Tabla 3: evidencias experimentales que no observaron un aumento de la presión portal sin fibrosis avanzada. MASLD: metabolic associated steatotic liver disease (22–24).

EVIDENCIAS CLÍNICAS:

Las evidencias clínicas actuales que apoyan la presencia de HTP en ausencia de fibrosis avanzada en MASLD son limitadas.

En 2010 Francque y colaboradores estudiaron a 50 pacientes que presentaban sobrepeso u obesidad (sin diabetes) y signos de afectación hepática en pruebas diagnósticas no invasivas, a los que se les realizó una biopsia hepática transyugular. En 2 de los pacientes se demostró cirrosis histológica, y en los 48 pacientes obesos no cirróticos a los que posteriormente se les realizó un estudio hemodinámico portal con biopsia transyugular, observaron que 12 (25%) tenían HTP ($8,4 \pm 2,7$ mmHg), concluyendo así, que la MASLD puede inducir HTP incluso en ausencia de fibrosis significativa, y que su desarrollo se asociaba con la severidad de la esteatosis (25).

En el estudio observacional realizado por Mendes y colaboradores en 2012, 12 de los 100 pacientes con MASLD e HTP (definida por la presencia varices esofágicas, episodio previo de encefalopatía hepática, esplenomegalia, y/o ascitis) no tenían fibrosis avanzada en la biopsia. De nuevo, la presencia de HTP se asoció con la gravedad de la esteatosis (11,26).

Esta asociación con el grado de esteatosis no se observó en el estudio retrospectivo de Rodrigues y colaboradores (2019) en el que de 14 pacientes con HTPCS demostrada en un estudio hemodinámico portal y sin cirrosis en la biopsia hepática, 5 eran pacientes con MASLD (11,27).

El último estudio fue publicado como carta editorial en 2021 por Moga y colaboradores. Estos autores realizaron un estudio bicéntrico retrospectivo en pacientes con MASLD, sin otra causa de enfermedad hepática y que no habían sufrido descompensación hepática previa. Todos los pacientes tenían disponible un GPVH y una biopsia transyugular. De los 217 pacientes sin cirrosis, 36 (17%) tenían un GPVH ≥ 6 mmHg, de los cuales solo 1 tenía HTPCS (una paciente de 19 años con síndrome de Alstrom con mutación en ALMS1, diabetes tipo 2 severa, hipertensión arterial y antecedentes de obesidad)(28).

Los anteriores estudios presentan una serie de debilidades metodológicas. La biopsia es el único método en el que se basan para determinar el grado de fibrosis hepática y debido a que las lesiones histológicas se distribuyen de forma desigual puede producirse un error de muestreo asociado (29). De hecho, en el estudio de Rodrigues y colaboradores que fue el único que incluyó también elastografía por Fibroscan®, el 80% de los pacientes con MASLD tenían fibrosis avanzada (i.e. grado 3) según la escala Metavir y el valor más bajo del Fibroscan® fue de 14,4 kpa, todo lo cual apoyaría la existencia de una cirrosis instaurada en

estos pacientes (27). Además, ninguno de los estudios excluyó la presencia de comorbilidades asociadas etiológicamente a la enfermedad vascular portosinusoidal (previamente llamada HTP idiopática no cirrótica), la cual podría justificar el aumento de la presión portal en ausencia de cirrosis. Finalmente, en el estudio de Mendes y colaboradores la existencia de HTP en 10 de los 12 pacientes fue definida por la existencia de esplenomegalia, lo que supone un hallazgo inespecífico para su diagnóstico (30).

Por todo ello, podemos concluir que la mayor parte de los estudios experimentales han podido constatar la presencia de HTP en ausencia de fibrosis en diferentes modelos de MASLD, y que también existe evidencia clínica preliminar que apoya su existencia en los estadios no avanzados de la MASLD.

2.2 Mecanismos implicados

En condiciones fisiológicas la regulación vascular sinusoidal hepática ejerce un control efectivo sobre la alta presión hidrostática del flujo arterial a nivel de la circulación portal. Esta regulación controla de manera eficaz la presión, previniendo así los efectos adversos que podrían derivarse de la elevada presión del flujo arterial sobre la circulación portal de bajo flujo y baja presión (11).

En la MASLD se ha sugerido que, al igual que ocurre en la cirrosis, el desarrollo de HTP en este escenario es secundario a un aumento de la resistencia vascular sinusoidal y a una vasodilatación esplácnica (31,32). Respecto al primero, varios estudios experimentales han demostrado un estrechamiento del espacio sinusoidal secundario al efecto compresivo de hepatocitos esteatósicos de gran tamaño (14,15,23,33). En coherencia con este hallazgo, la gravedad de la esteatosis fue el único parámetro histológico asociado a la presencia de HTP en los estudios clínicos de Francque y colaboradores y Mendes y colaboradores (25,26). Dicho estrechamiento podría agravarse por la presencia de fibrosis perisinusoidal y de hepatocitos balonzados (27), si bien estas alteraciones no se asociaron a HTP en los dos estudios anteriores. A estos cambios estructurales se le añadiría un componente “funcional” secundario a la activación de las células estrelladas y a la disfunción endotelial mediada por la resistencia a la insulina. Esta disfunción endotelial está presente en estadios tempranos de la enfermedad, sin necesidad de la presencia de inflamación o fibrosis (24,34). En consonancia con lo anterior, en un análisis posterior del estudio de Francque y colaboradores la existencia de HTP se asoció a la resistencia a la insulina y al perímetro abdominal (35). Estos dos componentes, estructural y funcional, serían responsables del aumento de la resistencia vascular y podrían justificar los defectos de perfusión sinusoidal descritos en animales con esteatosis severa y sin fibrosis avanzada (15,16,23,33,36), así como en donantes con hígados esteatósicos (37). En relación a la vasodilatación esplácnica, los datos son más escasos y contradictorios (17,38–40), y la evidencia de la influencia de la microbiota en su desarrollo todavía es preliminar y limitada a estudios experimentales (34). Finalmente, los escasos datos disponibles sobre el papel de la inflamación sistémica y la angiogénesis en el desarrollo de HTP muestran una asociación entre la presencia de HTP y un perfil de citocinas proinflamatorio (41), y la producción de microvesículas por parte de hepatocitos esteatósicos que promueven la angiogénesis (29). Es importante resaltar que

de entre todos los anteriores mecanismos es el estrechamiento sinusoidal secundario a una esteatosis severa el que parece tener una mayor trascendencia.

2.3 Relevancia clínica

La relevancia clínica del desarrollo de HTP en estadios iniciales de la MASLD es desconocida, pero es plausible hipotetizar que contribuya a la progresión de la enfermedad por los siguientes mecanismos:

- El aumento de la presión sinusoidal podría constituir un estímulo profibrogénico, tal y como propone la hipótesis de la presión sinusoidal. De acuerdo con la misma, el aumento de presión constituiría el evento principal que inicia la fibrogénesis a través de una señalización biomecánica producida por el estiramiento de las células perisinusoidales (por ejemplo, células estrelladas hepáticas o fibroblastos) (42).
- La disfunción endotelial contribuye a la activación de las células estrelladas y de las células de Kupffer, además de poder favorecer eventos microtrombóticos (24,35,43).
- Los cambios morfológicos inherentes al MASLD, aumentan el estrés oxidativo y promueven la hipoperfusión, y con todo ello se favorece la progresión de la fibrosis (23).
- La adhesión y atrapamiento leucocitario que, como consecuencia del estrés oxidativo junto con el estrechamiento del espacio sinusoidal, favorecería una respuesta inflamatoria que perpetuaría el daño hepático (32).
- La liberación de factores inducibles por la hipoxia que regulan la transcripción de genes implicados en la angiogénesis y la proliferación celular promovería el desarrollo de hepatocarcinoma (32).

En congruencia con todo lo anterior, se ha demostrado en estudios recientes que la esteatosis severa, el factor que se cree más implicado en el desarrollo de HTP en este contexto, constituye un factor de riesgo de progresión de la fibrosis en pacientes con MASLD (44–46).

3. Hipertensión portal en la cirrosis por MASLD

La HTP constituye una de las consecuencias más importantes de la fibrosis extensa con remodelación parenquimatosa y vascular que caracteriza a la cirrosis. Estos cambios arquitecturales conducen a un aumento de la resistencia vascular intrahepática que es el responsable del aumento inicial de la presión portal. Los cambios subsiguientes a nivel de la circulación esplácnica y sistémica producen un hiperaflujo portal que incrementa adicionalmente la presión portal (11).

Aproximadamente entre el 5-19% de pacientes con MASLD desarrollarán una cirrosis hepática, de los cuales el 25% de ellos presentarán complicaciones derivadas de la HTP y alrededor del 14,1% acabarán desarrollando un hepatocarcinoma (47).

3.1 Diferencias en el diagnóstico invasivo y no invasivo de HTP respecto a otras etiologías

La medición del GPVH se realiza mediante la inserción retrógrada de un catéter balón en la vena hepática y es la diferencia entre la presión enclavada (con balón hinchado ocluyendo el flujo venoso) y la presión libre (con balón deshinchado). En pacientes cirróticos de etiología viral y alcohólica, la presión venosa hepática enclavada es casi idéntica a la presión venosa portal (11) y actualmente es el método de referencia para estimar el gradiente de presión portal. La fiabilidad del GPVH en estimar el gradiente de presión portal en pacientes con MASLD ha sido cuestionada por el estudio de Ferrusquía-Acosta y colaboradores. Estos autores compararon la concordancia entre la presión enclavada y la presión portal (medida directamente durante la colocación de un TIPS) en pacientes con cirrosis descompensada por MASLD y otras etiologías (alcohol y virus de la hepatitis C). Observaron que la correlación entre la presión enclavada y la presión portal fue significativamente peor en pacientes MASLD, y que el mayor desacuerdo entre ambos parámetros se debió fundamentalmente a una subestimación de la presión portal por parte de la presión enclavada. Estos datos sugieren la presencia de un componente presinusoidal en el incremento de la presión portal en pacientes con MASLD y denotan la necesidad de desarrollar métodos no invasivos fiables para detectar la presencia de HTP en pacientes con MASLD (11,48).

De todos los métodos no invasivos, la elastografía de transición (ET, Fibroscan®) es el que mayor evidencia dispone. Pons y colaboradores realizaron en 2021 un estudio en el que analizaron la relación entre la ET y el GPVH en pacientes con una rigidez hepática ≥ 10 kPa (sugestivo de enfermedad hepática crónica avanzada compensada) y una función hepática normal (equivalente a la clase A de Child-Pugh)(49). Observaron que la ET sola es útil para seleccionar pacientes con enfermedad hepática crónica con riesgo de tener HTPCS para la mayoría de las etiologías, incluyendo la enfermedad hepática relacionada con el alcohol y la de origen viral (hepatitis B y C). También comprobaron que en los pacientes con MASLD, y especialmente en aquellos con obesidad, estas reglas basadas en la ET se comportan de manera diferente a otras etiologías, en parte porque la asociación entre la ET y el GPVH cambia con el índice de masa corporal (IMC) en los pacientes con MASLD. De esta manera, un valor en la ET igual o superior a 25 kPa es adecuado (con un valor predictivo positivo superior al 90%) para confirmar la presencia de HTPCS en cirrosis de etiología viral y por consumo de alcohol, incluso en pacientes no obesos con MASLD, pero no en pacientes obesos con MASLD (49). De forma análoga, Wong y colaboradores observaron que la obesidad puede causar valores más altos en la ET en comparación con los pacientes no obesos con MASLD con el mismo estadio de fibrosis (50). Para subsanar esta menor fiabilidad de la ET en pacientes obesos con MASLD, Pons y colaboradores propusieron el modelo ANTICIPATE NASH que incorpora el valor de la ET, el recuento de plaquetas y el IMC (49). Este modelo ha sido validado recientemente por Rabiee y colaboradores, quienes a su vez desarrollaron un nuevo modelo, denominado índice de fibrosis-4, el cual incorpora el FIB-4 y la albúmina. Por tanto, se puede usar uno u otro modelo en función de la disponibilidad de la ET (51).

3.2 Impacto de la HTP en la descompensación respecto a otras etiologías

En pacientes con cirrosis de etiología viral y relacionada con el alcohol, la HTPCS es el factor predictivo más importante de descompensación. Por el contrario, en pacientes con MASLD, el impacto de la HTP en la historia natural de la cirrosis compensada ha sido motivo de controversia. Un reciente estudio realizado en pacientes con cirrosis compensada por MASLD objetivó que la presencia de HTPCS, así como los cambios en el GPVH a lo largo del tiempo se asociaban de forma independiente al riesgo de descompensación (52). Estos hallazgos apoyan que la cirrosis por MASLD se comporta de manera similar a la cirrosis de etiología viral o alcohólica. No obstante, en este mismo estudio 1 de cada 7 pacientes que sufrieron un evento de descompensación lo presentaron con un GPVH < 10 mmHg. Del mismo modo, dos estudios, uno retrospectivo y otro transversal, objetivaron que el 9 y 20% de los pacientes cirróticos por MASLD se descompensaron con un GPVH por debajo de este dintel (13,53). Estos resultados contradicen el dogma todavía vigente que establece que las complicaciones de la HTP no se desarrollan si el GPVH es menor de 10 mmHg (13). Respecto al papel pronóstico del GPVH en la cirrosis descompensada por MASLD los datos son también escasos y contradictorios. Mientras en un estudio el valor del GPVH en pacientes con cirrosis por MASLD fue similar al del resto de etiologías (53), en otro estudio previo de los mismos autores se concluyó que los pacientes con cirrosis por MASLD descompensada presentan valores más bajos de GPVH (54). Es importante destacar que ninguno de estos estudios evaluó los mecanismos implicados en el desarrollo de HTP, por lo que son necesarios nuevos estudios que ahonden nuestro conocimiento en este sentido y evalúen la presencia de un componente presinusoidal en la cirrosis por MASLD que justificara que en estos pacientes los valores clásicamente conocidos del GPVH que implican riesgo de desarrollo de complicaciones clínicas no sean los mismos que los establecidos para otras etiologías.

3.3 Tratamiento de la HTP

Actualmente no se dispone de gran evidencia científica respecto al tratamiento de la HTP y sus complicaciones en pacientes MASLD. Además, la mayoría de los estudios realizados son en pacientes con cirrosis predominantemente de etiología alcohólica o viral. En general el manejo es similar, aunque con ciertas peculiaridades: 1) Ajuste de tratamiento diurético dando preferencia a los diuréticos de asa en pacientes con insuficiencia renal crónica concomitante; 2) Dificultad para realizar la paracentesis por el panículo adiposo; 3) Uso cauteloso de terlipresina en el síndrome hepatorenal por la frecuente presencia de comorbilidad cardiovascular; y 4) Mayor riesgo de trombosis portal en esta etiología (55).

Cambios en el estilo de vida

Dado que la prevención suele ser la mejor estrategia terapéutica, las intervenciones en el estilo de vida constituyen un pilar muy importante en la prevención. Los principales objetivos son la pérdida de peso con masa muscular preservada y control optimizado de los factores de riesgo cardiometabólicos con el objetivo de inducir la regresión o prevenir

la progresión. Para ello, se ha de reducir el exceso de ingesta calórica, aumentar la actividad física y controlar las comorbilidades derivadas de la obesidad y la diabetes tipo 2 en el hígado (1,11,56).

Betabloqueantes no cardioselectivos (BBNS)

Los BBNS constituyen el pilar del tratamiento para prevenir la primera descompensación en pacientes con cirrosis compensada y para prevenir el resangrado variceal. Paternostro y colaboradores realizaron entre 2003 y 2019 un estudio retrospectivo unicéntrico en el que evaluaron entre otras, la respuesta hemodinámica a los BBNS (definida por un descenso en el GPVH \geq 10% o alcanzando un GPVH <12 mmHg) en 38 pacientes con cirrosis MASLD que iniciaban estos fármacos en contexto de profilaxis primaria y secundaria de la hemorragia por varices esofágicas. El 55,3% de los pacientes con cirrosis MASLD, lograron una respuesta hemodinámica a los BBNS, pero esta no se asoció con un mejor pronóstico como está descrito en otras etiologías. No obstante, su diseño retrospectivo, escaso tamaño muestral y la no estratificación en función del estadio de la cirrosis hacen necesario nuevos estudios que corroboren estos resultados. Mientras tanto, los BBNS se han de utilizar con las mismas indicaciones que en las restantes etiologías (57).

Derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS en sus siglas en inglés)

Ge y colaboradores, publicaron en 2021 un estudio retrospectivo multicéntrico que incluía 623 adultos con cirrosis (de los cuales el 19% tenían MASLD) a los que se sometió a un TIPS. El objetivo era valorar la frecuencia de desarrollo de disfunción renal post-TIPS, definida como un cambio en la tasa de filtración glomerular estimada (Δ eGFR) \leq -15 y eGFR \leq 60 ml/min/1,73 m² o necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR) en el día 30. El 10% desarrolló disfunción renal post-TIPS, observándose que los pacientes con MASLD y diabetes tenían un riesgo mayor que el resto. Estos datos apoyan un seguimiento más estricto de la función renal en estos pacientes (58).

Control de las comorbilidades metabólicas

- **Diabetes mellitus:** en pacientes con cirrosis el metabolismo de la glucosa se encuentra alterado: se produce una disminución del metabolismo hepático de la insulina aumentando sus niveles sistémicos, disminuye el valor de HbA1c y aumenta el riesgo de hipoglucemia. La terapia con insulina es segura en pacientes con cirrosis y se prefiere como tratamiento de primera línea sobre todo en pacientes con Child-Pugh B-C. Por otro lado, el uso de metformina ha sido desaconsejado durante mucho tiempo debido al riesgo de acidosis láctica, sin embargo, se ha demostrado que el uso de metformina es seguro en cirróticos (sobre todo en pacientes con cirrosis Child A) con DM2 y se asocia a una mayor supervivencia. Debe evitarse el uso de sulfonilureas con independencia del estadio de la cirrosis y cualquier antidiabético oral en pacientes Child-Pugh C (56).
- **Dislipemia:** debido a la alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares y dislipidemia, a los pacientes con MASLD a menudo se les indica tratamiento con estatinas para reducir el riesgo cardiovascular y prevenir resultados clínicos adversos.

(56). Actualmente hay evidencia clínica y preclínica, que apoya el impacto positivo que ejercen la simvastatina y otras estatinas sobre la función microvascular y la resistencia vascular intrahepática. Además, existen datos que sugieren un impacto positivo sobre la supervivencia (11) y sobre el riesgo de hepatocarcinoma (1). Por todo ello, las guías clínicas vigentes apoyan su utilización en pacientes con cirrosis que tengan indicación de tratamiento hipolipemiante, recomendándose una dosis más baja en pacientes con cirrosis Child-Pugh B y contraindicándose en Child-Pugh C por un mayor riesgo de rabiomiólisis (56).

Sarcopenia

Los pacientes cirróticos con MASLD presentan una alta prevalencia de obesidad sarcopénica (pérdida de masa, fuerza y funcionamiento de los músculos) y su presencia impacta negativamente en el pronóstico. Además, la sarcopenia se asocia con MASLD independientemente de la resistencia a la insulina. En pacientes con obesidad se deberá fomentar la pérdida de peso, y en todos los pacientes, el ejercicio aeróbico y de fuerza muscular, todo lo cual se ha de realizar de manera individualizada (56).

Trasplante hepático

En los pacientes con MASLD debe realizarse una evaluación exhaustiva de las comorbilidades, de las neoplasias (alto riesgo de cáncer gástrico, colon, pancreático y uterino) y del riesgo cardiovascular, individualizando en cada paciente las indicaciones de trasplante. Habrá que prestar también especial atención a su evolución post trasplante debido al mayor riesgo de sufrir complicaciones postrasplante (55,56).

4. Conclusiones

Existe evidencia preliminar que cuestiona los paradigmas actuales de otras etiologías de enfermedad hepática tanto en lo que respecta a la presencia de HTP en ausencia de cirrosis establecida como a la capacidad predictiva de la HTPCS en pacientes con cirrosis por MASLD. Se ha observado que la correlación entre la presión enclavada y la presión portal es significativamente peor en pacientes con cirrosis por MASLD, debida fundamentalmente a una subestimación de la presión portal por parte de la presión enclavada. Estos datos sugieren la presencia de un componente presinusoidal en el incremento de la presión portal en pacientes con MASLD. Respecto al papel pronóstico del GPVH en la cirrosis descompensada por MASLD los datos son también escasos y contradictorios, poniendo de manifiesto la necesidad de nuevos estudios que ahonden en estas cuestiones.

5. Referencias bibliográficas

1. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr*. 30 de septiembre de 2023;32(3):197-213.
2. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* [Internet]. diciembre de 2023;78(6):1966-86. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/HEP.0000000000000520>
3. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. julio de 1980;55(7):434-8.
4. Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. mayo de 2020;158(7):1999-2014.e1.
5. Hagström H, Vessby J, Ekstedt M, Shang Y. 99% of patients with NAFLD meet MASLD criteria and natural history is therefore identical. *J Hepatol*. septiembre de 2023;
6. Huang HK, Li YM, Xu CF. Pre-MASLD: Should it be defined separately? *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. febrero de 2024;23(1):1-3.
7. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 22 de julio de 2016;64(1):73-84.
8. Liu J, Ayada I, Zhang X, Wang L, Li Y, Wen T, et al. Estimating Global Prevalence of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Overweight or Obese Adults. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. marzo de 2022;20(3):e573-82.
9. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol*. marzo de 2013;58(3):593-608.
10. Rodriguez-Duque JC, Calleja JL, Iruzubieta P, Hernández-Conde M, Rivas-Rivas C, Vera MI, et al. Increased risk of MAFLD and Liver Fibrosis in Inflammatory Bowel Disease Independent of Classic Metabolic Risk Factors. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. febrero de 2023;21(2):406-414.e7.
11. Ryou M, Stylopoulos N, Baffy G. Nonalcoholic fatty liver disease and portal hypertension. *Explor Med*. 19 de junio de 2020;1(3):149-69.
12. Jindal A, Sarin SK, Kumar M, Kumar G. Clinical Outcomes in Patients with Advanced Chronic Liver Disease and Hepatic Venous Pressure Gradient \leq 10 mm Hg. *Dig Dis Sci*. 1 de noviembre de 2022;67(11):5280-9.

13. Bassegoda O, Olivas P, Turco L, Mandorfer M, Serra-Burriel M, Tellez L, et al. Decompensation in Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease May Occur at Lower Hepatic Venous Pressure Gradient Levels Than in Patients With Viral Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 1 de octubre de 2022;20(10):2276-2286.e6.
14. Wada K, Fujimoto K, Fujikawa Y, Shibayama Y, Mitsui H, Nakata K. A c t a P a t h. J a p. SINUSOIDAL STENOSIS AS THE CAUSE OF PORTAL HYPERTEN-SION IN CHOLINE DEFICIENT DIET INDUCED FATTY CIRRHOSIS OF THE RAT LIVER. Vol. 24. 1974.
15. Shibayama Y, Nakata K. Role of septal fibrosis in development of hepatic circulatory disturbance in the presence of liver cell enlargement. *Liver*. 10 de abril de 1992;12(2):84-9.
16. Seifalian AM, El-Desoky A, Davidson BR. Hepatic Indocyanine Green Uptake and Excretion in a Rabbit Model of Steatosis. *European Surgical Research*. 2001;33(3):193-201.
17. Francque S, Wamutu S, Chatterjee S, Van Marck E, Herman A, Ramon A, et al. Non-alcoholic steatohepatitis induces non-fibrosis-related portal hypertension associated with splanchnic vasodilation and signs of a hyperdynamic circulation in vitro and in vivo in a rat model. *Liver International*. marzo de 2010;30(3):365-75.
18. Francque S, Laleman W, Verbeke L, Van Steenkiste C, Casteleyn C, Kwanten W, et al. Increased intrahepatic resistance in severe steatosis: Endothelial dysfunction, vasoconstrictor overproduction and altered microvascular architecture. *Laboratory Investigation*. octubre de 2012;92(10):1428-39.
19. Van der Graaff D, Kwanten WJ, Couturier FJ, Govaerts JS, Verlinden W, Brosius I, et al. Severe steatosis induces portal hypertension by systemic arterial hyporeactivity and hepatic vasoconstrictor hyperreactivity in rats. *Laboratory Investigation*. 1 de octubre de 2018;98(10):1263-75.
20. García-Lezana T, Raurell I, Bravo M, Torres-Arauz M, Salcedo MT, Santiago A, et al. Restoration of a healthy intestinal microbiota normalizes portal hypertension in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 19 de abril de 2018;67(4):1485-98.
21. Barberá A, Raurell I, García-Lezana T, Torres-Arauz M, Bravo M, Hide D, et al. Steatosis as main determinant of portal hypertension through a restriction of hepatic sinusoidal area in a dietary rat nash model. *Liver International*. 1 de noviembre de 2020;40(11):2732-43.
22. Selzner M, Rüdiger HA, Sindram D, Madden J, Clavien PA. Mechanisms of ischemic injury are different in the steatotic and normal rat liver. *Hepatology*. 2000;32(6):1280-8.
23. Sun CK, Zhang XY, Wheatley AM. Increased NAD(P)H fluorescence with decreased blood flow in the steatotic liver of the obese Zucker rat. *Microvasc Res*. julio de 2003;66(1):15-21.

24. Pasarín M, La Mura V, Gracia-Sancho J, García-Calderó H, Rodríguez-Vilarrupla A, García-Pagán JC, et al. Sinusoidal Endothelial Dysfunction Precedes Inflammation and Fibrosis in a Model of NAFLD. *PLoS One*. 3 de abril de 2012;7(4):e32785.
25. Francque S, Verrijken A, Mertens I, Hubens G, Van Marck E, Pelckmans P, et al. Noncirrhotic human nonalcoholic fatty liver disease induces portal hypertension in relation to the histological degree of steatosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. diciembre de 2010;22(12):1449-57.
26. Mendes FD, Suzuki A, Sanderson SO, Lindor KD, Angulo P. Prevalence and Indicators of Portal Hypertension in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(9).
27. Rodrigues SG, Montani M, Guixé-Muntet S, De Gottardi A, Berzigotti A, Bosch J. Patients With Signs of Advanced Liver Disease and Clinically Significant Portal Hypertension Do Not Necessarily Have Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. septiembre de 2019;17(10):2101-2109.e1.
28. Moga L, Laroyenne A, Larrue H, Bureau C, Rautou PE. Patients with NAFLD do not have severe portal hypertension in the absence of cirrhosis. *J Hepatol*. mayo de 2021;74(5):1269-70.
29. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling Variability of Liver Biopsy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. junio de 2005;128(7):1898-906.
30. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. enero de 2017;65(1):310-35.
31. Baffy G. Origins of Portal Hypertension in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Vol. 63, *Digestive Diseases and Sciences*. Springer New York LLC; 2018. p. 563-76.
32. Farrell GC, Teoh NC, McCuskey RS. Hepatic microcirculation in fatty liver disease. Vol. 291, *Anatomical Record*. 2008. p. 684-92.
33. McCuskey RS, Ito Y, Robertson GR, McCuskey MK, Perry M, Farrell GC. Hepatic microvascular dysfunction during evolution of dietary steatohepatitis in mice. *Hepatology*. agosto de 2004;40(2):386-93.
34. Pasarín M, Abraldes JG, Rodríguez-Vilarrupla A, La Mura V, García-Pagán JC, Bosch J. Insulin resistance and liver microcirculation in a rat model of early NAFLD. *J Hepatol*. noviembre de 2011;55(5):1095-102.
35. Francque S, Verrijken A, Mertens I, Hubens G, Van Marck E, Pelckmans P, et al. Visceral adiposity and insulin resistance are independent predictors of the presence of non-cirrhotic NAFLD-related portal hypertension. *Int J Obes*. febrero de 2011;35(2):270-8.

36. Seifalian AM, Piasecki C, Agarwal A, Davidson BR. THE EFFECT OF GRADED STEATOSIS ON FLOW IN THE HEPATIC PARENCHYMAL MICROCIRCULATION^{1,2}. *Transplantation*. septiembre de 1999;68(6):780-4.
37. Seifalian AM, Chidambaram V, Rolles K, Davidson BR. In vivo demonstration of impaired microcirculation in steatotic human liver grafts. *Liver Transplantation and Surgery*. enero de 1998;4(1):71-7.
38. Mihmanli I, Kantarci F, Yilmaz MH, Gurses B, Selcuk D, Ogut G, et al. Effect of diffuse fatty infiltration of the liver on hepatic artery resistance index. *Journal of Clinical Ultrasound*. 8 de marzo de 2005;33(3):95-9.
39. Balci A, Karazincir S, Sumbas H, Oter Y, Egilmez E, Inandi T. Effects of diffuse fatty infiltration of the liver on portal vein flow hemodynamics. *Journal of Clinical Ultrasound*. 14 de marzo de 2008;36(3):134-40.
40. Magalotti D, Marchesini G, Ramilli S, Berzigotti A, Bianchi G, Zoli M. Splanchnic haemodynamics in non-alcoholic fatty liver disease: effect of a dietary/pharmacological treatment. *Digestive and Liver Disease*. junio de 2004;36(6):406-11.
41. Vonghia L, Magrone T, Verrijken A, Michielsen P, Van Gaal L, Jirillo E, et al. Peripheral and hepatic vein cytokine levels in correlation with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)-related metabolic, histological, and haemodynamic features. *PLoS One*. 1 de noviembre de 2015;10(11).
42. Mueller S. Does pressure cause liver cirrhosis? the sinusoidal pressure hypothesis. *World J Gastroenterol*. 28 de diciembre de 2016;22(48):10482-501.
43. Miyao M, Kotani H, Ishida T, Kawai C, Manabe S, Abiru H, et al. Pivotal role of liver sinusoidal endothelial cells in NAFLD/NASH progression. *Laboratory Investigation*. octubre de 2015;95(10):1130-44.
44. Ajmera V, Park CC, Caussy C, Singh S, Hernandez C, Bettencourt R, et al. Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction Associates With Progression of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. agosto de 2018;155(2):307-310.e2.
45. Lallukka S, Sädevirta S, Kallio MT, Luukkonen PK, Zhou Y, Hakkarainen A, et al. Predictors of Liver Fat and Stiffness in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) - an 11-Year Prospective Study. *Sci Rep*. 6 de noviembre de 2017;7(1):14561.
46. Unalp-Arida A, Ruhl CE. Noninvasive fatty liver markers predict liver disease mortality in the U.S. population. *Hepatology*. abril de 2016;63(4):1170-83.
47. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 3 de enero de 2017;37(S1):81-4.
48. Ferrusquía-Acosta J, Bassegoda O, Turco L, Reverter E, Pellone M, Bianchini M, et al. Agreement between wedged hepatic venous pressure and portal

pressure in non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis. *J Hepatol*. 1 de abril de 2021;74(4):811-8.

49. Pons M, Augustin S, Scheiner B, Guillaume M, Rosselli M, Rodrigues SG, et al. Noninvasive Diagnosis of Portal Hypertension in Patients With Compensated Advanced Chronic Liver Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 1 de abril de 2021;116(4):723-32.
50. Wong VWS, Irlles M, Wong GLH, Shili S, Chan AWH, Merrouche W, et al. Unified interpretation of liver stiffness measurement by M and XL probes in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. noviembre de 2019;68(11):2057-64.
51. Rabiee A, Deng Y, Ciarleglio M, Chan JL, Pons M, Genesca J, et al. Noninvasive predictors of clinically significant portal hypertension in NASH cirrhosis: Validation of ANTICIPATE models and development of a lab-based model. *Hepatol Commun*. 10 de diciembre de 2022;6(12):3324-34.
52. Sanyal AJ, Harrison SA, Ratziu V, Abdelmalek MF, Diehl AM, Caldwell S, et al. The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data From the Simtuzumab Trials. *Hepatology*. 28 de diciembre de 2019;70(6):1913-27.
53. Sourianarayanan A, Talluri J, Humar A, McCullough AJ. Stage of fibrosis and portal pressure correlation in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(5):516-23.
54. Sourianarayanan A, O'Shea RS, Barnes DS, McCullough AJ. High prevalence of normal serum albumin in NASH patients with ascites: A retrospective analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. junio de 2013;37(3):246-53.
55. El-Sherif O, Armstrong MJ. Peculiarities of Cirrhosis due to Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Semin Liver Dis*. 2020;40(1):1-10.
56. Mallet M, Silaghi CA, Sultanik P, Conti F, Rudler M, Ratziu V, et al. Current challenges and future perspectives in treating patients with NAFLD-related cirrhosis. *Hepatology*. 16 de mayo de 2023;
57. Paternostro R, Becker J, Hofer BS, Panagl V, Schiffke H, Simbrunner B, et al. The prognostic value of HVPg-response to non-selective beta-blockers in patients with NASH cirrhosis and varices. *Digestive and Liver Disease*. 1 de abril de 2022;54(4):500-8.
58. Ge J, Lai JC, Boike JR, German M, Jest N, Morelli G, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes Mellitus Are Associated With Post-Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Renal Dysfunction: An Advancing Liver Therapeutic Approaches Group Study. *Liver Transplantation*. 2 de marzo de 2021;27(3):329-40.