



GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

BETABLOQUEANTES NO CARDIOSELECTIVOS EN LA CIRROSIS

NON-SELECTIVE BETA-BLOCKERS IN CIRRHOSIS

Autor/a: Alba Moreno Menéndez

Director/es: Emilio Fábrega García
José Ignacio Fortea Ormaechea

Santander, Junio 2025

ÍNDICE

Apéndice de abreviaturas y acrónimos	1
Resumen	2
Abstract.....	2
Objetivos y metodología	3
1. Introducción: epidemiología y etiología de la cirrosis	3
2. Definición de hipertensión portal.....	4
3. Fisiopatología de la hipertensión portal	4
4. Betabloqueantes no cardiosselectivos.....	6
5. Mecanismo de acción de los betabloqueantes no cardiosselectivos.....	7
6. Hipótesis de la ventana de los betabloqueantes.....	8
7. Comparación entre los betabloqueantes no cardiosselectivos tradicionales y el carvedilol.....	9
8. Comparación de los betabloqueantes no cardiosselectivos con los betabloqueantes cardiosselectivos.....	10
9. Indicaciones de los betabloqueantes no cardiosselectivos.....	11
9.1. Profilaxis primaria en cirrosis compensada	11
9.2. Profilaxis primaria en cirrosis descompensada.....	11
9.3. Profilaxis secundaria	12
10. Efectos adversos y contraindicaciones de los betabloqueantes no cardiosselectivos	13
11. Alternativas al uso de betabloqueantes no cardiosselectivos.....	14
12. Conclusión.....	14
Bibliografía	15
Agradecimientos.....	18

APÉNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- CSPH: hipertensión portal clínicamente significativa
- EVL: ligadura endoscópica de varices
- HVPG: gradiente de presión venosa hepática
- NSBBs: betabloqueantes no cardiosselectivos
- PAM: presión arterial media

RESUMEN

Los betabloqueantes no cardioselectivos (NSBBs, por sus siglas en inglés) constituyen el pilar de tratamiento en la profilaxis de la hemorragia por varices en la cirrosis. Sin embargo, recientemente nuevos estudios han ampliado sus indicaciones más allá de la prevención del sangrado variceal. En concreto, se ha demostrado que los NSBBs pueden prevenir la descompensación en pacientes con cirrosis compensada, siempre que exista hipertensión portal clínicamente significativa. Asimismo, en los últimos años el carvedilol ha demostrado superioridad frente a los NSBBs tradicionales, debido a su acción adicional como antagonista α -1, produciendo un mayor descenso de la presión portal. Estos nuevos hallazgos refuerzan el papel fundamental de los NSBBs en el manejo de la cirrosis, aunque su uso debe realizarse de acuerdo al estadio de cirrosis del paciente. En este contexto, la hipótesis de la ventana sugiere el periodo óptimo en el que los NSBBs son más beneficiosos y fuera del cual podrían ser ineficaces e incluso perjudiciales. Por tanto, los hallazgos recientes están marcando un nuevo paradigma en el manejo de los NSBBs en la cirrosis, promoviendo un enfoque terapéutico más individualizado, con el fin de mejorar la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes.

Palabras clave: betabloqueantes no cardioselectivos, cirrosis hepática, hipertensión portal, hemorragia variceal.

ABSTRACT

Non-selective beta-blockers (NSBBs) constitute the cornerstone of treatment in the prophylaxis of variceal hemorrhage in cirrhosis. However, recent studies have expanded their indications beyond the prevention of variceal bleeding. In particular, it has been demonstrated that NSBBs can prevent decompensation in patients with compensated cirrhosis, as long as clinically significant portal hypertension is present. Furthermore, in recent years carvedilol has shown superiority over traditional NSBBs due to its additional action as an α -1 antagonist, producing a greater reduction in portal pressure. These new findings reinforce the fundamental role of NSBBs in the management of cirrhosis, although their use must take into consideration the patient's stage of cirrhosis. In this context, the window hypothesis suggests the optimal period in which NSBBs are most beneficial, and outside of which they could be ineffective or even harmful. Therefore, recent findings are leading to a paradigm shift in NSBBs management in cirrhosis, one that prioritizes a more individualized therapeutic approach, with the aim of improving the quality of life and survival of these patients.

Key words: non-selective beta-blockers, liver cirrhosis, portal hypertension, variceal bleeding.

OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre el uso de los betabloqueantes no cardiosselectivos (NSBBs, por sus siglas en inglés) en el tratamiento de la cirrosis, analizando su impacto en la prevención de sangrado por varices gastroesofágicas y de descompensación de la cirrosis, así como su papel en la reducción de mortalidad.

Para ello, se ha realizado una búsqueda sistemática en la base de datos PubMed. Se han utilizado palabras clave relacionadas con los NSBBs y la cirrosis hepática, junto con los operadores booleanos AND y OR para optimizar la búsqueda, aplicando filtros para seleccionar los artículos relevantes publicados en los últimos años. La sintaxis empleada en PubMed fue la siguiente: ("Cirrhosis" OR "Liver Cirrhosis") AND ("Beta-Blockers" OR "Non-Selective Beta-Blockers" OR "Propranolol" OR "Carvedilol") AND ("Portal Hypertension" OR "Variceal Bleeding").

1. INTRODUCCIÓN: EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS

La cirrosis hepática es el estadio final de muchas enfermedades hepáticas. Se produce como consecuencia de la inflamación y el daño hepático crónico, lo cual produce una alteración de la estructura normal del hígado, con la aparición de fibrosis y la formación de nódulos regenerativos (1).

Las causas de cirrosis son múltiples, siendo el consumo de alcohol y la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica las principales causas en países occidentales e industrializados, mientras que las hepatitis virales son la principal causa en Asia. Otras etiologías de cirrosis son las enfermedades autoinmunes, hepatitis tóxica, hemocromatosis, enfermedad de Wilson y déficit de α -1-antitripsina (2).

La evolución natural de la cirrosis hepática transcurre desde una fase compensada, generalmente asintomática, hacia una fase descompensada caracterizada por la aparición de complicaciones clínicas como la ascitis, la hemorragia por varices gastroesofágicas y la encefalopatía hepática. Esta transición marca un punto de inflexión pronóstico, ya que la descompensación conlleva un aumento significativo de la morbilidad. En estadios avanzados, la cirrosis puede progresar hacia insuficiencia hepática terminal, situación que compromete gravemente la supervivencia (1).

En el estudio Global Burden of Liver Disease de 2019 la incidencia de cirrosis fue de 2,1 millones de casos, un aumento respecto a años anteriores (3). Además, provocó 1,16 millones de muertes, un 2,4% de las muertes globales, siendo la 11ª causa más frecuente de muerte a nivel mundial (2). Tanto la incidencia como la mortalidad es mayor en hombres que en mujeres.

2. DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN PORTAL

La hipertensión portal es el aumento sostenido de la presión en el sistema venoso portal, constituyendo el factor fisiopatológico clave en la aparición de las complicaciones clínicas de la cirrosis. El método de referencia para su evaluación es la medición del gradiente de presión venosa hepática (HVPG, por sus siglas en inglés), que permite estimar de forma indirecta la presión sinusoidal intrahepática, especialmente en el contexto de la cirrosis (4,5).

En condiciones fisiológicas, el HVPG es inferior a 6 mmHg. Se considera que existe hipertensión portal cuando se supera este umbral, siendo clínicamente significativa (CSPH, por sus siglas en inglés) cuando el HVPG es ≥ 10 mmHg. A partir de este valor, el riesgo de desarrollar complicaciones como varices esofágicas, ascitis o hemorragia digestiva se incrementa notablemente, constituyendo el principal factor pronóstico de la primera descompensación en la cirrosis (4,5).

3. FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

Según la ley de Ohm, el gradiente de presión en el sistema venoso portal depende de la interacción entre el flujo sanguíneo (Q) y la resistencia (R) que se opone a ese flujo, lo cual se expresa como: $\Delta P = Q \times R$. Por tanto, el desarrollo de hipertensión portal se debe tanto a un aumento de la resistencia venosa portal como al aumento del flujo portal (6,7).

El evento inicial que condiciona la aparición de hipertensión portal es el aumento de la resistencia vascular intrahepática al flujo sanguíneo portal, que se desarrolla debido a la combinación de un componente mecánico fijo, responsable del 70% del aumento de la resistencia, y un componente dinámico. El primero de ellos es debido a la formación de tejido cicatricial y nódulos regenerativos, los cuales producen un aumento de la rigidez hepática (4). Esto se debe a que el daño hepático crónico produce la activación de las células estrelladas hepáticas, responsables de la producción excesiva de matriz extracelular, transformando así la arquitectura normal del hígado en una matriz fibrosa (7).

Además, existe un componente funcional, responsable del 30% restante del aumento de la resistencia vascular intrahepática. Este es secundario a una disfunción endotelial debido a un desequilibrio entre los vasodilatadores endógenos, principalmente el óxido nítrico, y las sustancias vasoconstrictoras, como la endotelina, tromboxano A₂, angiotensina II y norepinefrina. Existe un predominio de estos últimos, lo que produce un aumento del tono vascular hepático. Adicionalmente, se produce la transformación de las células estrelladas hepáticas en miofibroblastos contráctiles, los cuales responden al aumento de estas sustancias, contrayéndose y aumentando aún más la resistencia vascular. Por todo ello, la activación de las células estrelladas hepáticas juega un papel fundamental en la patogénesis de la hipertensión portal (6,8).

Este aumento de resistencia genera una congestión esplácnica que estimula la activación de macrófagos y la liberación de citocinas proinflamatorias como TNF-

α , IL-6 e IL-1 β . Estas citocinas inducen la expresión de la óxido nítrico sintasa, promoviendo una producción elevada de óxido nítrico. Además, otros mediadores como el glucagón, las prostaglandinas y el monóxido de carbono también contribuyen a la vasodilatación, particularmente en los vasos espláncnicos. Esta vasodilatación exacerbada reduce la resistencia vascular esplácnica, contribuyendo al hiperaflujo portal, el cual perpetúa y agrava la hipertensión portal (4,6).

Este incremento del flujo sanguíneo promueve la síntesis de factores angiogénicos, que promueven la formación de nuevos vasos, es decir, se produce una neoangiogénesis (4,8). La formación de colaterales portosistémicas está modulada por varios factores de crecimiento como el factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento placentario, el factor derivado del epitelio pigmentario y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (4,7).

Una consecuencia inmediata de la vasodilatación arterial esplácnica es la reducción del volumen arterial efectivo, lo que desencadena una respuesta neurohumoral compensatoria. Como resultado, se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que favorece la retención de sodio y agua. También se activa el sistema nervioso simpático, que incrementa el gasto cardíaco mediante la estimulación de los receptores β -1. Estos mecanismos conducen al desarrollo de una circulación hiperdinámica, característica de la CSPH. El aumento del flujo sanguíneo hacia el territorio esplácnico, mediado por esta respuesta hiperdinámica, incrementa el flujo portal y contribuye a la progresión de la hipertensión portal. En las fases tempranas de la cirrosis, estos mecanismos compensatorios son efectivos para mantener la perfusión tisular. Sin embargo, en estadios avanzados de descompensación, su eficacia se ve superada por el grado de vasodilatación sistémica, lo que provoca una disminución de la presión arterial media y una hipoperfusión de los órganos periféricos, siendo el riñón el más vulnerable a este deterioro hemodinámico (4,9).

Además, a medida que progresa la cirrosis, se desarrolla un estado de inflamación crónica de carácter progresivo. Aunque en la fase compensada la CSPH constituye el principal determinante de la evolución clínica, tras la descompensación la inflamación sistémica parece desempeñar un papel clave en el pronóstico y en la progresión hacia el fallo multiorgánico. Esto se debe, en parte, a la diseminación sistémica de bacterias y productos bacterianos como resultado de una translocación bacteriana anormal, promovida por cambios en el microbioma e incremento de la permeabilidad intestinal. De manera similar, las moléculas asociadas al daño, liberadas por el hígado debido a la inflamación local, apoptosis y necrosis celular, también juegan un papel crucial. Todo esto produce la activación de receptores de reconocimiento innato en las células inmunitarias, desencadenando una cascada inflamatoria que incluye la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno. Este proceso agrava la disfunción circulatoria y favorece la disfunción y el fallo multiorgánico (9).

La Figura 1 resume de forma esquemática los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo y progresión de la hipertensión portal.

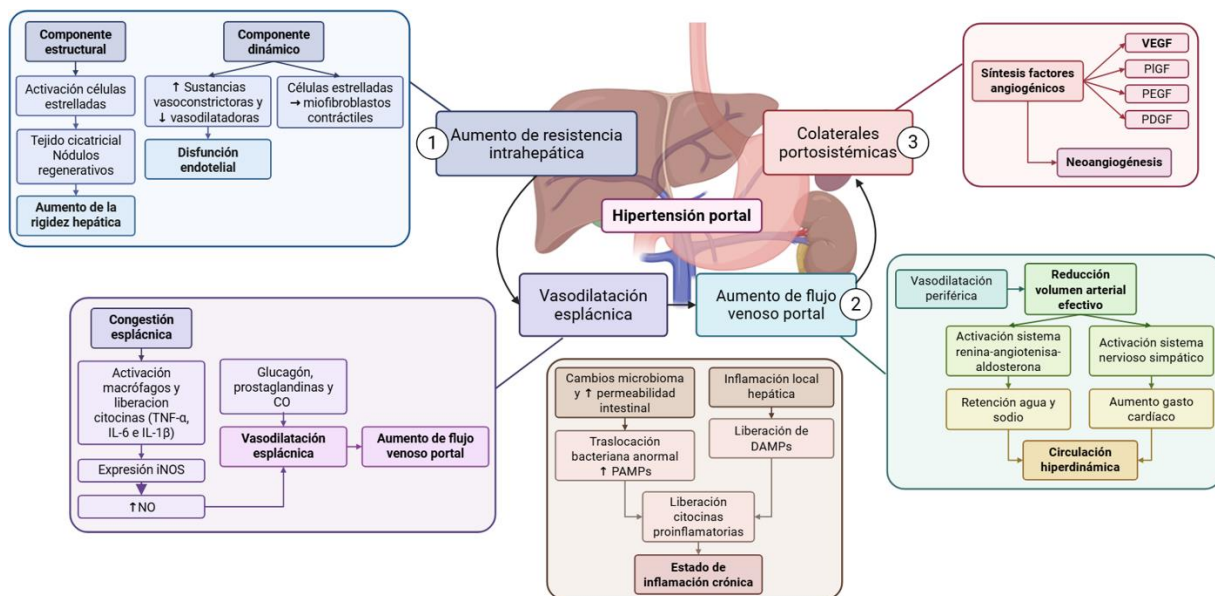


Figura 1. Fisiopatología de la hipertensión portal.

4. BETABLOQUEANTES NO CARDIOSELECTIVOS

Los NSBB, como el propranolol, nadolol y carvedilol, han sido la base del tratamiento de la hipertensión portal desde 1981, cuando Lebrec *et al.* demostraron la eficacia del propranolol para reducir la presión portal (10,11). Su uso principal es en la profilaxis primaria y secundaria del sangrado por varices gastroesofágicas, las cuales son el segundo evento más frecuente de descompensación después de la ascitis. La hemorragia variceal, causante del 70% de los episodios de hemorragia digestiva alta en pacientes con cirrosis y CSPH, sigue siendo una de las complicaciones más graves, con tasas de mortalidad en torno al 15-25% a las 6 semanas (9). En la Tabla 1 se muestran las dosis de los NSBBs empleados con más frecuencia en el manejo de la hipertensión portal.

Tabla 1. Dosis de betabloqueantes no cardiosselectivos utilizadas en la cirrosis.

NSBB	Dosis inicial	Titulación	Dosis máxima
Propranolol	20-40 mg dos veces al día	Aumentar dosis cada 2-3 días hasta alcanzar objetivo	320 mg/día 160 mg/día si ascitis refractaria
Carvedilol	6,25 mg una vez al día	Aumentar dosis a 6,25 mg dos veces al día a los 3 días	12,5 mg/día
Nadolol	20-40 mg una vez al día	Aumentar dosis hasta alcanzar objetivo	160 mg/día 80 mg/día si ascitis refractaria

5. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS BETABLOQUEANTES NO CARDIOSELECTIVOS

Los NSBBs actúan reduciendo el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca mediante el bloqueo de los receptores adrenérgicos β -1 del miocardio, así como disminuyendo la vasodilatación esplácnica mediante el bloqueo de los receptores adrenérgicos β -2, favoreciendo así el efecto vasoconstrictor de la actividad α -adrenérgica (4). De esta manera, reducen el flujo sanguíneo esplácnico, y por tanto el flujo sanguíneo portal (12). Este efecto se manifiesta principalmente en presencia de una circulación hiperdinámica, característica de los pacientes con CSPH. Por ello, los NSBBs son eficaces únicamente cuando el HVPG es ≥ 10 mmHg, y no resultan eficaces en pacientes con hipertensión portal leve (5,12,13).

Por su parte, el carvedilol tiene un efecto adicional, ya que bloquea también los receptores adrenérgicos α -1, ubicados en los vasos esplácnicos y en los músculos lisos vasculares sistémicos, promoviendo la vasodilatación intrahepática. De esta forma, reduce la resistencia vascular intrahepática, disminuyendo aún más la presión portal (12,14). El mecanismo del bloqueo α -1 del carvedilol es distinto al de otros fármacos, ya que es capaz de actuar directamente sobre las células estrelladas hepáticas activadas que recubren los sinusoides hepáticos. Asimismo, en modelos animales, el carvedilol fue capaz de reducir la fibrosis hepática al promover la apoptosis de las células estrelladas hepáticas y regular la expresión de factores inflamatorios gracias a su efecto antioxidante. En células endoteliales de vena umbilical humana, el carvedilol tuvo un efecto antiangiogénico gracias su efecto a través de las vías inducidas por el factor de crecimiento endotelial vascular (4).

Además de sus efectos hemodinámicos, los NSBBs poseen acciones beneficiosas no hemodinámicas. En pacientes con cirrosis descompensada, se ha observado que mejoran la disbiosis intestinal y reducen la translocación bacteriana, presumiblemente mediante la disminución de la permeabilidad intestinal. Estos efectos contribuyen a atenuar la inflamación sistémica, lo que podría estar asociado con un menor riesgo de nuevas descompensaciones y mortalidad, especialmente en subgrupos seleccionados de pacientes (9,14).

La Figura 2 refleja los principales efectos de los NSBBs en la hipertensión portal.

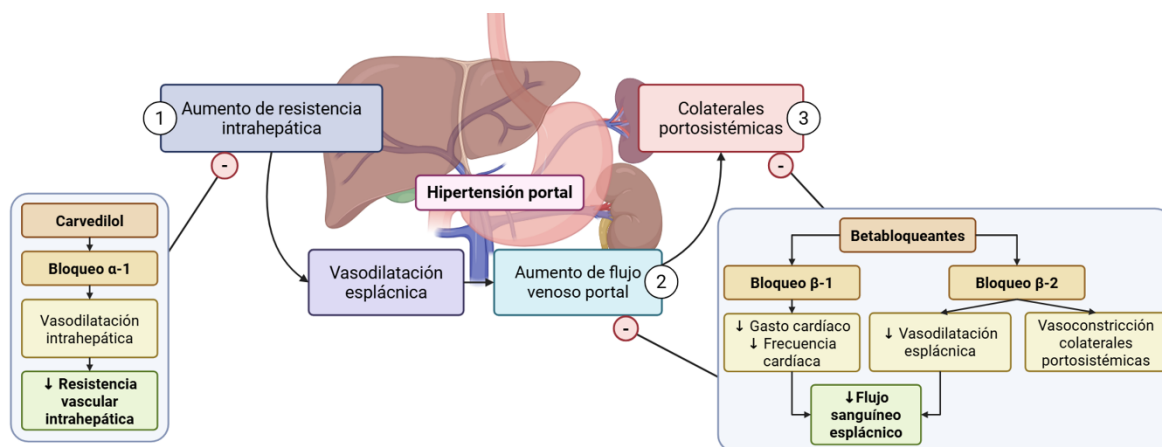


Figura 2. Mecanismo de acción de los betabloqueantes no cardioselectivos en la cirrosis.

Definición de respuesta hemodinámica

La eficacia clínica de los NSBBs depende en gran medida del grado de disminución de la presión portal que consiguen producir. Así, se ha visto que los denominados respondedores hemodinámicos, definidos por una reducción del HVPG a menos de 12 mmHg o una reducción superior al 10% en la profilaxis primaria o superior al 20% respecto al valor basal en la profilaxis secundaria del sangrado por varices, tienen un riesgo significativamente menor de tener un primer episodio de hemorragia por varices o descompensación de su cirrosis, así como una mejoría en la supervivencia. El principal inconveniente de los NSBBs es la gran variabilidad interindividual en la respuesta hemodinámica, incluso dentro de la misma fase de la enfermedad. Este objetivo terapéutico se logra en aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con propranolol, ascendiendo al 75% cuando se utiliza carvedilol (8,10,14,15).

Para evaluar la respuesta al tratamiento, la estrategia ideal sería realizar mediciones del HVPG antes y durante la administración de NSBBs. No obstante, esta práctica no se recomienda en la actualidad debido a su carácter invasivo y su limitada disponibilidad, a pesar de que, por el momento, no existan métodos no invasivos validados que puedan sustituirla con precisión. Además, como se ha comentado previamente, los NSBBs pueden ejercer efectos beneficiosos no hemodinámicos, por lo que no alcanzar la respuesta hemodinámica no implica necesariamente una evolución clínica desfavorable (14).

6. HIPÓTESIS DE LA VENTANA DE LOS BETABLOQUEANTES

La hipótesis de la ventana, propuesta por Krag *et al.*, propone que el beneficio de los NSBBs solo se observa en determinados estadios de la historia natural de la cirrosis. Fuera de la ventana terapéutica, los NSBBs pueden ser ineficaces o incluso tener efectos perjudiciales, como se observa en la Figura 3 (16).

Durante las fases iniciales de la cirrosis, en ausencia de CSPH, los NSBBs no son eficaces porque aún no se ha instaurado la circulación hiperdinámica ni la vasodilatación esplácnica. Sin estos cambios, su efecto sobre el gasto cardíaco y la vasoconstricción esplácnica no se manifiesta (16). Prueba de ello es el ensayo timolol, donde los NSBBs no fueron efectivos para prevenir el desarrollo de varices o la descompensación en pacientes con cirrosis compensada, resultado que se atribuyó a la inclusión de una población heterogénea, con pacientes tanto con como sin CSPH, lo que diluyó el posible beneficio del tratamiento (17). Así, en el ensayo PREDESCI en el que se incluyeron exclusivamente pacientes con cirrosis compensada y CSPH, pero sin varices de alto riesgo, los NSBBs se asociaron con una mejora en el objetivo combinado de supervivencia y primera descompensación, principalmente debido a una menor incidencia de ascitis.

Por otro lado, en la cirrosis avanzada, especialmente en pacientes con ascitis refractaria o peritonitis bacteriana espontánea, los NSBBs pueden ser perjudiciales. Debido a la vasodilatación esplácnica, se produce un aumento del gasto cardíaco para preservar la perfusión de los órganos. Sin embargo, en pacientes con cirrosis avanzada, la capacidad de respuesta cardiovascular está

comprometida, por lo que mantener un gasto cardíaco adecuado resulta crucial para la supervivencia. El tratamiento con NSBBs en esta fase, al disminuir el gasto cardíaco, puede inducir una hipoperfusión sistémica que compromete especialmente la perfusión renal, favoreciendo el desarrollo de síndrome hepatorenal y empeorando el pronóstico (16). Así, un estudio observó que, cuando la presión de perfusión renal desciende por debajo de los 65 mmHg, se produce un fallo de la autorregulación intrarrenal, disminuyendo el flujo sanguíneo renal y aumentando el riesgo de insuficiencia renal o síndrome hepatorenal (18). Una presión arterial sistólica < 90 mmHg es equivalente a una presión arterial media (PAM) < 65 mmHg, por lo que las guías de la EASL recomiendan suspender los NSBBs en pacientes con ascitis refractaria que presenten además hipotensión (presión arterial sistólica <90 mmHg o PAM <65 mmHg) (19).

Es de destacar que los estudios sobre este tema han arrojado resultados contradictorios. Por ejemplo, un reciente metaanálisis por Xu *et al.*, no logró demostrar una asociación entre el uso de NSBBs y un mayor riesgo de disfunción renal en pacientes con cirrosis hepática, tras ajustar por factores de confusión. En parte, estos resultados se debieron a la heterogeneidad de las poblaciones incluidas en los distintos estudios, especialmente en cuanto al estadio de la cirrosis (compensada versus descompensada) y al tipo de ascitis (sensible a diuréticos versus refractaria). Por lo tanto, se necesitan estudios futuros de alta calidad para esclarecer la relación entre el tratamiento con NSBBs y el desarrollo de insuficiencia renal en pacientes con cirrosis avanzada (20).

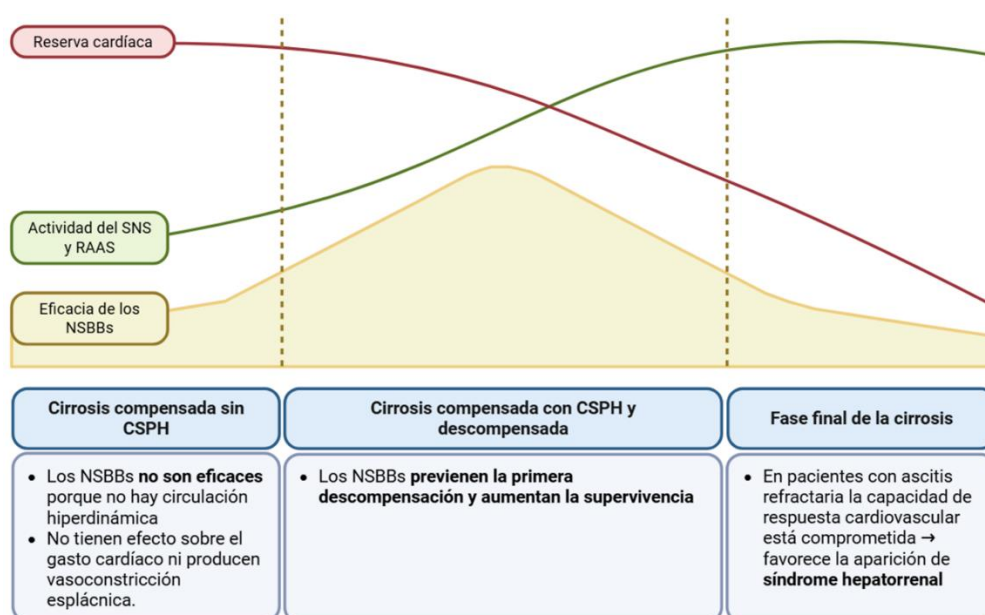


Figura 3. Esquema de la hipótesis de la ventana de los betabloqueantes.

7. COMPARACIÓN ENTRE LOS BETABLOQUEANTES NO CARDIOSELECTIVOS TRADICIONALES Y EL CARVEDILOL

Como se ha mencionado anteriormente, el carvedilol es un NSBB, que gracias a su efecto antagonista adicional sobre los receptores α -1 ha demostrado una

mayor potencia que los NSBBs tradicionales para reducir la hipertensión portal en pacientes con cirrosis (4).

Hasta la publicación del estudio de Fortea *et al.*, la mayoría de los trabajos disponibles se habían centrado únicamente en demostrar esta superioridad hemodinámica del carvedilol, sin evaluar si dicha ventaja se traducía en una mejora de eventos clínicos relevantes. En este estudio retrospectivo se comparó la eficacia del carvedilol frente a los NSBBs tradicionales en pacientes con cirrosis compensada y descompensada, en el contexto de profilaxis primaria del sangrado variceal. El carvedilol se asoció con una menor incidencia de primera o nueva descompensación en ambos grupos, efecto que se atribuyó a su mayor capacidad para inducir respuesta hemodinámica sostenida, especialmente en pacientes no respondedores agudos al propranolol (21).

Otros estudios que evaluaron la eficacia del carvedilol sin compararlo directamente con los NSBBs tradicionales llegaron a conclusiones similares: el carvedilol demostró capacidad para prevenir la descompensación y mejorar la supervivencia en pacientes con cirrosis compensada y CSPH (14,22,23).

En lo que respecta a la seguridad del uso de carvedilol, la principal preocupación surge en pacientes con ascitis refractaria, donde la vasodilatación arterial inducida por el efecto antagonista α_1 -adrenérgico del fármaco puede agravar la reducción del volumen arterial efectivo, comprometer la perfusión renal y favorecer el desarrollo de insuficiencia renal o síndrome hepatorenal. Por esta razón, su uso no se recomienda en pacientes con ascitis refractaria, especialmente cuando presentan cifras de presión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg, equivalentes a una PAM <65 mmHg (21). En cambio, en pacientes con ascitis controlada con diuréticos, diversos estudios (incluido el de Fortea *et al.*) han demostrado un perfil de seguridad adecuado y, como se ha comentado, una mayor eficacia clínica. En estos pacientes, al igual que en pacientes con cirrosis compensada, el carvedilol debe iniciarse a una dosis de 6,25 mg/día y, si se tolera bien, aumentarse hasta un máximo de 12,5 mg/día (6,25 mg en dos tomas diarias) a los tres días (4,14,24).

8. COMPARACIÓN DE LOS BETABLOQUEANTES NO CARDIOSELECTIVOS CON LOS BETABLOQUEANTES CARDIOSELECTIVOS

Los betabloqueantes cardiosselectivos, como el atenolol, bisoprolol, metoprolol y nebivolol, entre otros, producen un bloqueo selectivo de los receptores β_1 , situados en el miocardio. Gracias a este efecto, producen una reducción de la frecuencia cardíaca, y por tanto del gasto cardíaco, lo cual podría considerarse como beneficioso al disminuir el hiperflujo (25,26).

Sin embargo, al no bloquear los receptores β_2 , carecen de efecto sobre la vasodilatación esplácnica, por lo que la reducción del flujo portal, y en consecuencia de la presión portal, no es clínicamente significativa. Por este motivo, los betabloqueantes cardiosselectivos no forman parte del armamento terapéutico habitual de la cirrosis (25–27).

9. INDICACIONES DE LOS BETABLOQUEANTES NO CARDIOSELECTIVOS

Numerosos ensayos han demostrado que los NSBBs son efectivos para prevenir la hemorragia por varices gastroesofágicas, tanto el primer episodio como las recurrencias, lo que los convierte en el tratamiento de primera línea en la profilaxis primaria y secundaria del sangrado variceal (4). En la Tabla 2 se resumen las indicaciones actuales de los NSBBs en la cirrosis.

9.1. Profilaxis primaria en cirrosis compensada

Según el último consenso de Baveno VII, los NSBBs (en especial el carvedilol) están indicados para prevenir la primera descompensación en pacientes compensados con CSPH, independientemente de la presencia, tamaño o riesgo de las varices (28).

Esta indicación se estableció en base a los resultados del ensayo PREDESCI previamente comentado, que demostró que el tratamiento con NSBBs en esta población supone una mejora en la supervivencia y primera descompensación, principalmente debido a una disminución en la incidencia de ascitis. Los pacientes tratados con NSBBs mostraron una mejora en el HVPG durante el seguimiento, consiguiendo un porcentaje mayor de pacientes con disminuciones sostenidas del HVPG con significancia pronóstica clínica (reducción mayor al 10% respecto al valor basal o por debajo de 10 mmHg) respecto al placebo (5).

Otros estudios no comparativos han respaldado estos hallazgos, mostrando que el carvedilol previene la descompensación y mejora el pronóstico en pacientes con CSPH (14,22,23). Además, un metaanálisis por Turco *et al.* evidenció que la respuesta hemodinámica al tratamiento con NSBBs se asocia no solo con un menor riesgo de descompensación, sino también con un menor riesgo de muerte y trasplante hepático en pacientes sin ascitis (10).

Estos hallazgos han supuesto una ampliación del tratamiento con NSBBs a pacientes con cirrosis compensada con CSPH tanto con como sin varices de bajo riesgo, indicación hasta entonces no aceptada (5).

En contraposición, tal y como se ha comentado, el ensayo con timolol demostró que el tratamiento con NSBBs en pacientes con cirrosis compensada sin CSPH no está indicado, ya que en este escenario no reducen la incidencia de nuevas varices, hemorragias varicosas ni descompensación clínica (17,24,28).

9.2. Profilaxis primaria en cirrosis descompensada

En pacientes descompensados y sin varices actualmente no existe evidencia que apoye el uso de NSBBs para la prevención del sangrado variceal (8). En pacientes descompensados con varices, los NSBBs tradicionales o el carvedilol están indicados para la prevención de la hemorragia variceal. Se prefieren frente a la ligadura endoscópica (EVL, según sus siglas en inglés), ya que al reducir la presión portal disminuyen no solo el riesgo de sangrado, sino también otras complicaciones de la hipertensión portal (28).

Sin embargo, su eficacia hemodinámica es menor en la cirrosis avanzada, posiblemente debido a alteraciones estructurales vasculares e inflamación sistémica sostenida. En esta línea, un metaanálisis de Villanueva *et al.* no

encontró beneficios en términos de supervivencia al comparar NSBBs con EVL en (29).

Ante esta menor eficacia, un estudio reciente de Tevethia *et al.* evaluó si la combinación de carvedilol y EVL podría ser superior a la monoterapia en pacientes Child-Pugh B y C con varices de alto riesgo. Se observó una reducción significativa del primer sangrado variceal y una mejora en la supervivencia con el tratamiento combinado. Esto podría ser debido a que la reducción mantenida de la presión portal inducida por los NSBBs probablemente ayuda a prevenir el sangrado tras la EVL (30). Aunque esta estrategia aún no ha sido incorporada en las guías clínicas, representa una posible recomendación futura.

9.3. Profilaxis secundaria

En pacientes con antecedentes de hemorragia variceal, la combinación de NSBBs (tradicionales o carvedilol) y EVL constituye el tratamiento de primera línea (28). La terapia combinada se asocia con tasas más bajas de resangrado en comparación con la EVL en monoterapia, pero no cuando se compara con los NSBBs en monoterapia, lo que sugiere que los NSBBs son el componente clave, no solo en la prevención de resangrado sino también en la reducción de la mortalidad. Un estudio por Albillos *et al.* demuestra que la EVL no debe utilizarse como monoterapia, ya que se asocia con una menor eficacia general en la prevención del resangrado y con un aumento de la mortalidad en pacientes Child-Pugh B y C (31,32).

Los NSBBs también son la terapia de elección para prevenir el sangrado recurrente de la gastritis por hipertensión portal (28).

Tabla 2. Indicaciones de los betabloqueantes no cardiosselectivos en la cirrosis.

Profilaxis primaria
Cirrosis compensada
NSBBs (especialmente el carvedilol) para la prevención de descompensación independientemente de la presencia o no de varices.
No indicados si no hay CSPH.
Cirrosis descompensada
Si no hay varices no hay indicación de tratamiento.
En pacientes con varices de alto o bajo riesgo se prefieren los NSBBs frente a la EVL.
Profilaxis secundaria
La combinación de NSBBs y EVL es la primera elección en todos los pacientes tras el primer episodio de sangrado por varices.
NSBBs (betabloqueantes no cardiosselectivos), CSPH (hipertensión portal clínicamente significativa), EVL (ligadura endoscópica de varices).

10.EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES DE LOS BETABLOQUEANTES NO CARDIOSELECTIVOS

Los NSBBs pueden ser mal tolerados en pacientes con cirrosis debido sus efectos secundarios, como la bradicardia, hipotensión, síncope, fatiga severa, disnea, broncoespasmo (por bloqueo de los receptores adrenérgicos β -2 en el músculo liso bronquial) y disfunción eréctil (33). Estos efectos secundarios pueden ser un factor limitante para su uso en hasta el 15-20% de los pacientes con cirrosis. Los eventos adversos graves que requieren la suspensión de los NSBBs, específicamente bradicardia e insuficiencia cardíaca, ocurren en aproximadamente el 5% de los pacientes, mientras que un 15% adicional suspenden los NSBBs debido a efectos adversos menos graves, pudiendo variar estos datos según los estudios (14,19,33). El propranolol y el carvedilol tienen una tasa similar de efectos adversos, y este no debería ser el motivo para elegir entre los dos fármacos (19,21).

Las contraindicaciones absolutas para los NSBBs incluyen la hipersensibilidad a los betabloqueantes, bloqueo auriculoventricular de 2º o 3º grado en pacientes sin marcapasos permanente, enfermedad pulmonar significativa como asma, insuficiencia cardíaca no controlada y bradicardia severa (frecuencia cardíaca <50 latidos por minuto). Estas y otras contraindicaciones se encuentran recogidas en la Tabla 3. Se requiere precaución en pacientes diabéticos con episodios frecuentes de hipoglucemia, debido al riesgo de suprimir los síntomas hipoglucémicos, ya que al disminuir la frecuencia cardíaca pueden enmascarar la taquicardia durante la hipoglucemia (19,24).

Finalmente, en pacientes con ascitis refractaria y presión arterial baja, síndrome hepatorenal o peritonitis bacteriana espontánea, en los que se haya suspendido o reducido la dosis de NSBBs tradicionales o carvedilol, el tratamiento puede reiniciarse o reajustarse una vez que la presión arterial retorne a sus niveles basales y se haya resuelto la infección y/o el síndrome hepatorenal. Si el paciente continúa siendo intolerante a los NSBBs, se recomienda utilizar la EVL como estrategia para la prevención del sangrado variceal (19,28).

Tabla 3. Contraindicaciones de los betabloqueantes no cardiosselectivos.

Contraindicaciones absolutas
Asma o enfermedad pulmonar significativa
Bloqueo auriculoventricular de 2º o 3º grado (en pacientes sin marcapasos)
Bradicardia severa (frecuencia cardíaca < 50 latidos por minuto)
Contraindicaciones relativas
Hipotensión sistólica
Enfermedad arterial periférica
Psoriasis
Diabéticos con episodios frecuentes de hipoglucemia

11.ALTERNATIVAS AL USO DE BETABLOQUEANTES NO CARDIOSELECTIVOS

La principal alternativa terapéutica a los NSBBs en la prevención del sangrado por varices es la EVL, que consiste en la aplicación de bandas elásticas para erradicar las varices esofágicas.

La EVL es eficaz en varices de alto riesgo, con una efectividad similar a la de los NSBBs en cuanto a la prevención del sangrado. Sin embargo, en varices pequeñas, el tratamiento con NSBBs es la única opción viable desde el punto de vista técnico (24,34).

A diferencia de los NSBBs, las terapias endoscópicas no previenen otras complicaciones de la hipertensión portal, como la ascitis o la encefalopatía hepática (28). Por este motivo, en ausencia de contraindicaciones o intolerancia, los NSBBs deben considerarse la opción preferente para la profilaxis primaria de la hemorragia por varices (4).

Aunque los efectos adversos son más frecuentes con los NSBBs, la EVL puede producir complicaciones más severas, como dolor torácico, úlceras esofágicas, estenosis y sangrado. Además, los NSBBs son tratamientos económicos, orales y de fácil administración, mientras que la EVL requiere una infraestructura especializada y un seguimiento endoscópico regular para monitorizar la recurrencia de las varices (34).

En caso de fracaso de la EVL o en pacientes con ascitis refractaria, una opción alternativa es la derivación portosistémica intrahepática transyugular, que reduce eficazmente la presión portal y puede ser útil tanto para prevenir el resangrado como para controlar otras complicaciones de la hipertensión portal (28).

12.CONCLUSIÓN

Los NSBBs siguen siendo la base del tratamiento en la cirrosis para la profilaxis primaria y secundaria de las hemorragias variceales, tanto en pacientes compensados como descompensados. Además, recientemente el carvedilol ha emergido como el NSBB de elección, debido a su efecto adicional como antagonista α -1, logrando una mayor reducción de la presión portal que los NSBBs tradicionales.

Actualmente, el papel de los NSBBs se ha expandido más allá de la prevención del sangrado por varices, demostrando su utilidad en la prevención de la primera descompensación en pacientes con cirrosis compensada con CSPH. No obstante, su mayor beneficio en comparación con la EVL en pacientes descompensados aún no está claramente establecido. Se necesitan más estudios para esclarecer si los NSBBs pueden prevenir descompensaciones recurrentes y aumentar la supervivencia en este subgrupo de pacientes.

A pesar de su importancia clínica, el uso de NSBBs debe adaptarse a las características individuales de cada paciente. Un enfoque personalizado, que tenga en cuenta el estadio de la enfermedad y sus comorbilidades, es fundamental para maximizar sus beneficios y minimizar sus riesgos, tal como lo plantea la hipótesis de la ventana terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Liu YBL, Chen MK. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications. Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2022 [citado 14 de diciembre de 2024];28(41):5910-30. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v28.i41.5910>
2. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* [Internet]. 2019 [citado 16 de diciembre de 2024];70(1):151-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
3. Lan Y, Wang H, Weng H, Xu X, Yu X, Tu H, et al. The burden of liver cirrhosis and underlying etiologies: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Hepatol Commun* [Internet]. 2023 [citado 16 de diciembre de 2024];7(2):E0026. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/hc9.0000000000000026>
4. Turco L, Reiberger T, Vitale G, La Mura V. Carvedilol as the new non-selective beta-blocker of choice in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Liver International* [Internet]. 2023 [citado 14 de diciembre de 2024];43(6):1183-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/liv.15559>
5. 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. *The Lancet* [Internet]. 2019 [citado 14 de diciembre de 2024];393(10181):1597-608. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31875-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31875-0)
6. Engelmann C, Clària J, Szabo G, Bosch J, Bernardi M. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol* [Internet]. 2021 [citado 13 de diciembre de 2024];75:S49-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.002>
7. Gunaratne LS, Rajapaksha H, Shackel N, Angus PW, Herath CB. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2020 [citado 14 de diciembre de 2024];26(40):6111-303. Disponible en: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i40.6111>
8. Rodrigues SG, Mendoza YP, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: Evidence-based indications and limitations. *JHEP Reports* [Internet]. 2020 [citado 14 de diciembre de 2024];2(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.12.001>
9. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 2018 [citado 14 de diciembre de 2024];69(2):406-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>

10. Turco L, Villanueva C, La Mura V, García-Pagán JC, Reiberger T, Genescà J, et al. Lowering Portal Pressure Improves Outcomes of Patients With Cirrhosis, With or Without Ascites: A Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2020 [citado 14 de diciembre de 2024];18(2):313-27. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.05.050>
11. Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL, Mehta G, MacNaughtan J, Bendtsen F, et al. Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* [Internet]. 2016 [citado 10 de enero de 2025];64(3):574-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.018>
12. Téllez L, Albillos A. Non-selective beta-blockers in patients with ascites: The complex interplay among the liver, kidney and heart. *Liver International* [Internet]. 2022 [citado 11 de enero de 2025];42(4):749-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/liv.15166>
13. Rabiee A, Garcia-Tsao G, Tapper EB. Nonselective Beta-Blockers in Portal Hypertension: Why, When, and How? *Clin Liver Dis (Hoboken)* [Internet]. 2022 [citado 14 de diciembre de 2024];19(3):118-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cld.1182>
14. Albillos A, Krag A. Beta-blockers in the era of precision medicine in patients with cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 2023 [citado 14 de diciembre de 2024];78(4):866-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.12.005>
15. Xia R, Wu B, Zhou J, Ji M, Wang S, Zeng X, et al. Ascites affects the benefit of carvedilol on patients with liver cirrhosis and esophageal and gastric varices. *Clin Transl Sci* [Internet]. 2024 [citado 10 de enero de 2025];17(7). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cts.13889>
16. Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: Haemodynamic and non-haemodynamic effects of β -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut* [Internet]. 2012 [citado 12 de enero de 2025];61(7):967-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301348>
17. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-Blockers to Prevent Gastroesophageal Varices in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 [citado 14 de diciembre de 2024];353(21):2254-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa044456>
18. Téllez L, Ibáñez-Samaniego L, Pérez del Villar C, Yotti R, Martínez J, Carrión L, et al. Non-selective beta-blockers impair global circulatory homeostasis and renal function in cirrhotic patients with refractory ascites. *J Hepatol* [Internet]. 2020 [citado 11 de enero de 2025];73(6):1404-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.011>
19. Gillespie SL, Hanrahan TP, Rockey DC, Majumdar A, Hayes PC. Review article: controversies surrounding the use of carvedilol and other beta

- blockers in the management of portal hypertension and cirrhosis [Internet]. Vol. 57, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. John Wiley and Sons Inc; 2023 [citado 10 de enero de 2025]. p. 454-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/apt.17380>
20. Xu X, Gao F, Wang T, Yang Z, Zhao Q, Qi X. Association of non-selective β blockers with the development of renal dysfunction in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med* [Internet]. 2024 [citado 11 de enero de 2025];56(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2305935>
 21. Fortea J, Alvarado-Tapias E, Simbrunner B, Ezcurra I, Hernández-Gea V, Aracil CF, et al. Carvedilol versus propranolol in the prevention of decompensation and mortality in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 2024 [citado 14 de diciembre de 2024];80. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(24\)00583-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(24)00583-X)
 22. Villanueva C, Torres F, Sarin SK, Shah HA, Tripathi D, Brujats A, et al. Carvedilol reduces the risk of decompensation and mortality in patients with compensated cirrhosis in a competing-risk meta-analysis. *J Hepatol* [Internet]. 2022 [citado 14 de diciembre de 2024];77(4):1014-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.05.021>
 23. Villanueva C, Sapena V, Lo GH, Seo YS, Shah HA, Singh V, et al. Improving primary prophylaxis of variceal bleeding by adapting therapy to the clinical stage of cirrhosis. A competing-risk meta-analysis of individual participant data. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2024 [citado 14 de diciembre de 2024];59(3):306-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/apt.17824>
 24. Kaplan DE, Ripoll C, Thiele M, Fortune BE, Simonetto DA, Garcia-Tsao G, et al. AASLD Practice Guidance on risk stratification and management of portal hypertension and varices in cirrhosis. *Hepatology* [Internet]. mayo de 2024 [citado 4 de enero de 2025];79(5):1180-211. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000647>
 25. Marti HP, Pavía López AA, Schwartzmann P. Safety and tolerability of β -blockers: importance of cardioselectivity. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2024 [citado 12 de enero de 2025];40(sup1):55-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/03007995.2024.2317433>
 26. Taddei S, Tsabedze N, Tan RS. β -blockers are not all the same: pharmacologic similarities and differences, potential combinations and clinical implications. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2024 [citado 12 de enero de 2025];40(sup1):15-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/03007995.2024.2318058>
 27. Serper M, Kaplan DE, Taddei TH, Tapper EB, Cohen JB, Mahmud N. Nonselective beta blockers, hepatic decompensation, and mortality in cirrhosis: A national cohort study. *Hepatology* [Internet]. febrero de 2023 [citado 26 de febrero de 2025];77(2):489-500. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hep.32737>

28. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* [Internet]. 2022 [citado 14 de diciembre de 2024];76(4):959-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>
29. Villanueva C, Sapena V, Lo GH, Seo YS, Shah HA, Singh V, et al. Improving primary prophylaxis of variceal bleeding by adapting therapy to the clinical stage of cirrhosis. A competing-risk meta-analysis of individual participant data. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2024 [citado 26 de febrero de 2025];59(3):306-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/apt.17824>
30. Tevethia HV, Pande A, Vijayaraghavan R, Kumar G, Sarin SK. Combination of carvedilol with variceal band ligation in prevention of first variceal bleed in Child-Turcotte- Pugh B and C cirrhosis with high-risk oesophageal varices: the «CAVARLY TRIAL». *Gut* [Internet]. 2024 [citado 26 de febrero de 2025]; Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-331181>
31. Puente A, Hernández-Gea V, Graupera I, Roque M, Colomo A, Poca M, et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: An updated systematic review. *Liver International* [Internet]. 2014 [citado 26 de febrero de 2025];34(6):823-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/liv.12452>
32. Albillos A, Zamora J, Martínez J, Arroyo D, Ahmad I, De-la-Peña J, et al. Stratifying risk in the prevention of recurrent variceal hemorrhage. Results of an individual patient meta-analysis. *Hepatology* [Internet]. 2017 [citado 26 de febrero de 2025];16(4):1219-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hep.29267>
33. Cromer M, Wilcox CM, Shoreibah M. Beta-blockers and cirrhosis: Striking the right balance. *J Med Sci* [Internet]. 2024 [citado 10 de enero de 2025];367(4):228-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2024.01.009>
34. de Mattos ÂZ, Terra C, Farias AQ, Bittencourt PL. Primary prophylaxis of variceal bleeding in patients with cirrhosis. A comparison of different strategies. *World J Gastrointest Endosc* [Internet]. 2021 [citado 12 de enero de 2025];13(12):628-37. Disponible en: <https://doi.org/10.4253/wjge.v13.i12.628>

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecerles a mis tutores, Emilio e Iñaki, por sus consejos y su plena disposición a ayudarme en todo lo que necesitaba. También agradecer a mi familia y amigos por su apoyo constante, su paciencia y por creer en mí en cada etapa de este camino.