

# USO DE BETABLOQUEANTES EN CIRROSIS HEPÁTICA: ¿CUÁNDO Y CUÁLES?

## USE OF BETA-BLOCKERS IN LIVER CIRRHOSIS: WHEN AND WHICH?

J.M. Sousa-Martín, Y.M. Sánchez-Torrijos, V.I. Aguilera-Jaldo, A. Nuñez-Ortiz

UGC de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

### Resumen

Desde el primer trabajo, en el año 1980, sobre el uso de los betabloqueantes (BB) en la profilaxis de la hemorragia digestiva por varices esofágicas<sup>1</sup> hasta la actualidad se han realizado múltiples estudios encaminados a dilucidar no solo su papel en diferentes escenarios de la hipertensión portal (HTP) sino a conocer cuál es el más adecuado para su uso en este contexto. En los últimos años el beneficio de los BB en pacientes cirróticos con ascitis, en los que la disfunción circulatoria puede ser agravada por los mismos, ha sido objeto de controversia. Por todos estos motivos en el año 2012 Krag y cols. Definieron la "hipótesis de la ventana", en la que los efectos hemodinámicos y no hemodinámicos de los BB podían ofrecer beneficios, en un periodo intermedio en la evolución de la hepatopatía, aumentando la supervivencia de estos pacientes. Por otra parte, se cuestionaría su uso fuera de esta "ventana", bien en una fase demasiado precoz de la HTP (ya que no modificaría significativamente la historia natural de la misma) o bien en estadios más avanzados (en los que la disfunción circulatoria es muy pronunciada y podría agravarse por la terapéutica).

**Palabras clave:** Cirrosis. Hipertensión portal. Betabloqueantes.

### CORRESPONDENCIA

José Manuel Sousa Martín  
jmsousam@gmail.com

### Abstract

Since the first study, in 1980, on the use of beta-blockers (BB) in the prophylaxis of gastrointestinal bleeding from esophageal varices<sup>1</sup> until now, many studies have been conducted trying to elucidate not only their role in different scenarios of portal hypertension (PHT) but to know which is the most suitable in this context. In recent years, the benefits of BB in cirrhotic patients with ascites, whose circulatory dysfunction can be aggravated by the use of beta-blockers, has been controversial. For all these, in 2012 Krag et al. defined the "window hypothesis", in which both the hemodynamic and non-haemodynamic effects of BB could offer benefits in an interim period in the evolution of liver disease, increasing the survival rate of these patients. Moreover, its use outside this "window" would be questioned, either in a too early stage of PHT (since it would not mean a significant alteration in the natural evolution of PHT) or in more advanced stages (in which there was an important circulatory dysfunction that could be aggravated by the therapy).

**Keywords:** Cirrhosis. Portal hypertension. Beta-blockers.

### Introducción

#### 1. Mecanismo de acción de los betabloqueantes en la hipertensión portal.

En la fisiopatología de la HTP intervienen tres elementos:

1. el primero es un fenómeno puramente mecánico de resistencia al flujo motivado por la fibrosis y la presencia de nódulos de regeneración.

2. el segundo lo constituye el aumento de resistencias vasculares intrahepáticas como consecuencia de la contracción a nivel del sinusoide y perisinusoide, secundario a un desbalance entre vasoconstrictores (endotelina 1, angiotensina) y vasodilatadores (óxido nítrico y glucagón) y,

3. el tercero la vasodilatación arterial esplácnica y la formación de colaterales que condiciona un secuestro del flujo vascular a nivel abdominal provocando hipotensión e hipovolemia relativa a nivel cardíaco y del sistema nervioso central, por lo que se produce un estado hiperdinámico compensador que intenta mantener el flujo mediante aumento del gasto cardíaco<sup>2</sup>.

Los BB no cardioselectivos reducen la presión portal disminuyendo el flujo sanguíneo portal y colateral actuando por dos vías:

a) en el bloqueo de los receptores Beta 1 adrenérgicos disminuyendo la frecuencia y el gasto cardíaco y por otra parte,

b) en el bloqueo de los receptores Beta 2 adrenérgicos causando vasoconstricción arterial esplácnica, siendo este efecto el que tiene mayor protagonismo en disminuir la HTP<sup>3</sup>.

Indicar que el BB carvedilol posee además una acción vasodilatadora, como consecuencia del bloqueo de los receptores Alfa 1 adrenérgicos (reduciendo la resistencia de las colaterales portales), así como en la resistencia vascular intrahepática, actuando sobre las células hepáticas estrelladas<sup>4</sup>.

**2. Betabloqueantes usados en la hipertensión portal: posología y contraindicaciones.**

Los BB habitualmente empleados en el tratamiento de la HTP son los no cardioselectivos: timolol, propranolol, nadolol, y carvedilol (Tabla 1). Los BB cardioselectivos contra los receptores Beta 1 adrenérgicos (atenolol, metoprolol) al carecer de efecto sobre los receptores Beta 2 adrenérgicos, no causando vasoconstricción arterial esplácnica, tienen mínimo efecto sobre el gradiente de presión portal, por tanto no se emplean en la terapéutica de la HTP<sup>2</sup>.

Tabla 1. Betabloqueantes no cardioselectivos usados en la profilaxis de sangrado por hipertensión portal.

	Dosis inicial	Dosis máxima	Profilaxis preprimaria	Profilaxis primaria	Profilaxis secundaria
Propranolol	20 mg/12 h	160 mg/12 h	No R	Sí R	Sí R
Nadolol	40 mg/24 h	160 mg/24 h	No R	Sí R	Sí R
Carvedilol	6,25 mg/24	6,25mg/12 h 12,5 mg/12 h	No estudios	Sí R	No estudios

Sí R: Recomendado. No R: No recomendado.

El timolol es un BB no cardioselectivo no comercializado en España. El único trabajo publicado hasta la fecha fue realizado en profilaxis preprimaria, no demostrando capacidad para prevenir la aparición de varices esofágicas ni el sangrado por las mismas<sup>5</sup>.

El propranolol es el BB más ampliamente usado para la profilaxis de sangrado por varices esofágicas, y por tanto del que se disponen más estudios. Su intervalo de administración en pacientes cirróticos es cada 12 horas. La dosis inicial de propranolol suele ser de 20 mg/12 horas, incrementándola cada 2-3 días hasta alcanzar una dosis suficiente para reducir la frecuencia cardíaca a 55-60 pulsaciones por minuto o hasta la aparición de efectos secundarios, llegando a un máximo de 320 mg/día. En caso de que la tensión arterial sistólica sea inferior a 90 mmHg, debe disminuirse la dosis<sup>6</sup>.

El nadolol se usa a una dosis inicial de 40 mg al día y debe subirse escalonadamente hasta un máximo de 160 mg/día con un esquema y objetivo de frecuencia cardíaca similar al propranolol. Nadolol aporta la ventaja con respecto a este último de que su excreción es predominantemente renal y al ser muy poco liposoluble, teóricamente, provocaría menos efectos secundarios a nivel central como la depresión<sup>6</sup>.

En el carvedilol la dosis óptima no está bien establecida. Habitualmente se administra a una dosis inicial de 6,25 mg 1 vez al día, incrementando 6,25 mg por semana. El objetivo final de la dosis debe ser probablemente 12,5 mg dos veces al día, si el paciente está en Child-Pugh A, y 6,25 mg dos veces al día (o 12,5 mg en una sola dosis) si es Child-Pugh B o C<sup>4</sup>. Debe tomarse con alimentos para disminuir la velocidad de absorción y reducir la probabilidad de efectos adversos. A diferencia de los anteriores BB tiene además actividad vasodilatadora por ser anti-alfa1-adrenérgico y aumentar la liberación de óxido nítrico. Por este motivo disminuye más el gradiente de presión portal que propranolol y nadolol, traduciéndose en un mayor porcentaje de respondedores hemodinámicos<sup>4</sup>. Un metaanálisis reciente, que incluye 5 estudios con 175 pacientes, muestra una reducción del gradiente de presión de la vena hepática (GPVH) de un 7,14% más que con propranolol, si bien la disminución de la presión arterial media también era 1/3 mayor, condicionando una tendencia a mayores efectos secundarios no estadísticamente significativa<sup>7</sup>. En un estudio de Reiberger y cols<sup>8</sup> realizado en 67 individuos no respondedores hemodinámicos a propranolol, se obtuvo respuesta a carvedilol en el 56% de los pacientes (38/64). En la conferencia de consenso de HTP Bavenu VI ya se incluye a carvedilol como una opción válida, junto con propranolol y nadolol, en la profilaxis primaria de sangrado por varices esofágicas. No obstante, no hay evidencias suficientes para recomendarlo en la profilaxis secundaria<sup>9</sup>. Dado su mayor efecto hipotensor, debería usarse aún con más precaución que otros BB en pacientes con disfunción circulatoria sistémica (habitualmente con tensión arterial media baja) y/o en pacientes con ascitis e insuficiencia renal.

Aunque para predecir la respuesta a los BB, el mejor método es el estudio hemodinámico hasta la fecha no se ha generalizado su uso. Una disminución en GPVH de al menos 10% del valor inicial o por debajo de 12 mmHg, después del tratamiento crónico con BB, es clínicamente relevante y se asocia a una reducción del riesgo de hemorragia por varices esofagogástricas

y descompensación. La respuesta aguda del GPVH a propranolol intravenoso puede ser utilizada para identificar a los respondedores al tratamiento crónico<sup>9</sup>.

El efecto beneficioso de los BB se limita al periodo de administración por lo que una vez iniciado el tratamiento éste debe mantenerse indefinidamente. La interrupción del tratamiento hace que se pierda cualquier protección y aumente el riesgo de sangrado. Por este motivo es prudente aconsejar que no se interrumpa y, si ello fuera necesario, se recomienda un descenso progresivo de las dosis para evitar el teórico riesgo de fenómenos de «rebote», si bien estos nunca se han demostrado.

Las contraindicaciones para el uso de los BB son hiperreactividad bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bloqueos aurículo-ventriculares (bloqueos A-V de segundo y tercer grados), claudicación intermitente y psicosis graves. La bradicardia sinusal y la diabetes insulino dependiente son contraindicaciones relativas<sup>6</sup>. Aproximadamente un 15 % de pacientes presentan contraindicación para el uso de BB, y un 15% no los tolera produciéndoles cansancio, hipotensión y disnea.

### 3. Uso de betabloqueantes en diferentes escenarios de la hipertensión portal.

#### 3.1. Profilaxis preprimaria

Es la que se realiza en pacientes sin varices para evitar el desarrollo de las mismas. Hasta la fecha sólo hay publicado un estudio que utilizó el BB no cardioselectivo timolol (dosis media 10,8 mg/día), comparado con placebo. Este trabajo incluyó 213 pacientes cirróticos sin varices en la endoscopia oral inicial y que presentaban en el estudio hemodinámico un GPVH > 6 mmHg. La mediana de seguimiento, que incluía endoscopia oral y estudio hemodinámico anual, fue de 4,2 años. No hubo diferencias con placebo ni en la incidencia de formación de varices, ni en incidencia de hemorragia varicosa, ni en el desarrollo de otras descompensaciones de la hepatopatía (ascitis y encefalopatía hepática), así como en las mediciones del GPVH. Hubo un incremento de efectos adversos en el grupo de tratamiento con timolol frente a placebo<sup>10</sup>. Por lo tanto en Baveno VI se establece que no hay indicación, en este momento, para utilizar BB con vistas a evitar la formación de varices.

#### 3.2. Profilaxis primaria

El concepto actual de profilaxis primaria de sangrado por varices esofágicas incluye tanto a los pacientes con varices pequeñas que se tratan para evitar su crecimiento, como a los pacientes con varices de riesgo de sangrado cuyo tratamiento va encaminado a prevenir la primera hemorragia. El estudio hemodinámico es el mejor predictor tanto del desarrollo de varices como del riesgo de ruptura. En caso de no disponer de este estudio, los tres factores principales predictivos de sangrado por varices esofágicas vienen recogidos en el índice NIEC (*North Italian Endoscopy Club*) que incluye: el tamaño de las varices, la presencia de signos rojos y el estadio Child-Pugh<sup>11</sup>.

La conferencia de consenso de HTP Baveno VI establece que deben recibir profilaxis primaria con BB todos los pacientes con varices esofágicas grandes, y aquellos con varices pequeñas

que además presenten o bien signos rojos sobre su superficie, indicativos de mayor riesgo de ruptura, o bien tengan un estadio C de Child Pugh<sup>9</sup>. En caso de que los BB estén contraindicados o no se toleren, la profilaxis primaria debería realizarse mediante ligadura endoscópica de varices esofágicas (LEVE). Los pacientes con varices pequeñas sin signos de mayor riesgo (no signos rojos y Child-Pugh A o B) se pueden tratar con BB para prevenir el sangrado, pero se requieren más estudios para confirmar su beneficio.

Sobre la profilaxis primaria de pacientes con varices pequeñas, para evitar el crecimiento de las mismas, hay tres estudios aleatorizados:

I. El primero evaluó propranolol para la prevención de desarrollo de varices esofágicas grandes en 206 pacientes. Después de 2 años de seguimiento, las varices grandes estaban presentes en el 31% de los pacientes en el grupo de propranolol y 14% de los del grupo placebo ( $p < 0,05$ ), pero esta diferencia fue menor en el tercer año (44% vs. 34%, respectivamente). Los episodios hemorrágicos y la mortalidad no fueron diferentes entre los dos grupos de tratamiento<sup>12</sup>.

II. Un segundo estudio evaluó nadolol para la prevención de crecimiento de las pequeñas varices. 171 pacientes fueron incluidos, con 83 asignados al azar al nadolol y 78 recibieron placebo. El riesgo acumulado del crecimiento de varices a los 2, 3, 4 y 5 años fue significativamente más bajo para nadolol que con placebo ( $p < 0,001$ ). La probabilidad acumulativa de estar libre de hemorragia varicosa fue del 88% frente a 78% para el nadolol y placebo, respectivamente ( $p < 0,02$ ). Después de 2 años, la GPVH fue menor en los pacientes asignados al azar al nadolol que al placebo ( $11,0 \pm 1,5$  mmHg frente a  $12,5 \pm 1,1$  mmHg; respectivamente) ( $p < 0,03$ ). La supervivencia no fue diferente entre los dos grupos<sup>13</sup>.

III. El tercer estudio de Bhardwaj y cols. Incluye a 140 pacientes con varices esofágicas pequeñas y compara tratamiento del carvedilol ( $n=70$ ) frente a placebo ( $n=70$ ) durante un seguimiento mínimo de 24 meses. Una mayor proporción de pacientes del grupo de carvedilol estuvieron libres de progresión a varices grandes respecto a los que recibieron placebo (79.4 % vs 61.4%;  $p=0.04$ ). No hubo muertes atribuibles a sangrado por varices esofágicas en ninguno de los dos grupos<sup>14</sup>.

A pesar de los resultados prometedores de estos dos últimos estudios sobre la disminución del GPVH y la progresión del tamaño de las varices, no se ha demostrado una menor incidencia de sangrado por varices esofágicas ni impacto sobre la supervivencia. En la conferencia de consenso de HTP Baveno VI se consideró que no había indicación para utilizar BB para evitar la formación de varices. En pacientes con varices pequeñas, sin signos de aumento de riesgo hemorrágico, se podrían usar BB para prevenir el sangrado, si bien se requieren más estudios para confirmar su beneficio<sup>9</sup>.

Para esclarecer los mecanismos involucrados en la falta de eficacia de la profilaxis preprimaria y primaria con varices pequeñas, Villanueva y cols. En 2016 realizaron un interesante estudio encaminado a valorar la evolución con BB en 273 pacientes cirróticos compensados<sup>15</sup>. Por una parte se incluyeron 194 pacientes con HTP clínicamente significativa ( $GPVH \geq 10$  mmHg), 80 sin varices,

114 con varices pequeñas) y 79 pacientes con HTP subclínica (GPVH > 5 y < 10 mmHg). Los pacientes con HTP clínicamente significativa tenían menos resistencias vasculares periféricas ( $1336 \pm 423$  vs  $1469 \pm 335$  dinas/s/cm,  $P < 0.05$ ) y mayor gasto cardiaco ( $3,3 \pm 0,9$  vs  $2,8 \pm 0,4$  l/min/m<sup>2</sup>). Tras tratamiento con propranolol el GPVH disminuyó de forma más significativa en el primer grupo ( $-16 \pm 12\%$  vs  $-8 \pm 9\%$ ,  $P < 0.001$ ). La explicación de estos resultados es que los pacientes en estadios iniciales de HTP (GPVH > 5 y < 10 mmHg) tienen menor grado de circulación hiperdinámica, que los que tienen HTP clínicamente significativa (GPVH  $\geq 10$  mmHg). El efecto de los BB sobre los receptores Beta 1 cardiacos, en esta situación, tendrían menor impacto sobre la HTP ya que actuarían sobre un corazón con escaso aumento del gasto cardiaco. En estadios muy iniciales la HTP sería consecuencia principalmente del aumento de las resistencias vasculares intrahepáticas sobre las que propranolol y nadolol no tienen efecto. Posteriormente, habría un incremento del flujo portal como consecuencia del desarrollo de la circulación hiperdinámica, donde los BB sí podrían tener un papel efectivo. Teóricamente carvedilol tendría más efecto que propranolol o nadolol, en las etapas iniciales de HTP, disminuyendo las resistencias vasculares intrahepáticas al bloquear los receptores alfa 1 adrenérgicos, aumentando la actividad del óxido nítrico.

La eficacia del propranolol y nadolol, en la profilaxis primaria de sangrado por varices esofágicas, fue evaluada en un metaanálisis del año 1999 que incluyó 12 estudios controlados comparados con placebo, siendo la mediana de seguimiento de 2 años. Se comprobó que los BB disminuían de forma significativa el riesgo de hemorragia (25% en el grupo sin tratamiento activo vs 15% con BB). Hubo un descenso estadísticamente significativo en la mortalidad relacionada con episodios de hemorragia varicosa<sup>16</sup>. Un estudio posterior del año 2006, realizado en 71 pacientes por Turnes y cols. Confirmó este efecto protector a largo plazo (8 años) con un descenso del 50% en la incidencia de primera hemorragia en los pacientes respondedores hemodinámicos al tratamiento frente a los que no (90 vs 45%). Además, el grupo de pacientes que presentaron respuesta hemodinámica tuvieron menor incidencia de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) o bacteriemia<sup>17</sup>.

### 3.3. Profilaxis secundaria

La profilaxis secundaria tiene como objeto evitar el resangrado en pacientes que ya han tenido al menos un episodio de hemorragia por varices. La mortalidad después de una hemorragia varicosa es de 40% al año, y la tasa de resangrado es del 60% al año con una mortalidad en 6 semanas del 20% por cada resangrado por várices<sup>18</sup>. La profilaxis secundaria farmacológica debe comenzar desde el día 5 de la hemorragia. La recomendación de la conferencia de consenso de HTP Baveno VI es que la profilaxis secundaria se realice con la combinación de BB (propranolol o nadolol), y ligadura endoscópica de varices esofágicas. No se recomienda usar carvedilol en profilaxis secundaria hasta que estén disponibles estudios comparativos que lo avalen<sup>9</sup>. En un metaanálisis de 12 ensayos clínicos aleatorizados (769 pacientes) en el que se compararon BB con no tratamiento o placebo, hubo más resangrado (OR 2,38; IC del 95%: 1,6-3,5) y mayor mortalidad (OR 1,4; 95% CI 1-1,9) en el grupo sin BB<sup>19</sup>. La combinación de BB y mononitrato de isosorbide (MNIS) no ofrece ningún beneficio sobre BB solo, y resulta en más eventos adversos y la interrupción de la terapia. BB + MNIS en comparación con LEVE o escleroterapia no ofrece ningún

beneficio en sangrado y mortalidad<sup>20</sup>. Thiele y cols. Demuestran en un metaanálisis, realizado en 2012, que la terapia médica con BB combinada con LEVE, tenía menos tasa de resangrado y mortalidad que con monoterapia<sup>21</sup>. En Baveno VI el tratamiento combinado de BB+ MNIS no se considera una alternativa terapéutica en la profilaxis secundaria de sangrado por varices esofágicas<sup>9</sup>.

Hay un ensayo clínico aleatorizado sobre el uso de carvedilol en la profilaxis secundaria<sup>22</sup>. Carvedilol a una dosis media de 10,4 mg / 24 h se comparó con nadolol + ISMN. No hubo diferencias en hemorragia varicosa o mortalidad, pero si un aumento de los efectos secundarios con nadolol + MNIS.

Se ha comprobado que el estar en tratamiento con BB en el momento de la hemorragia no tiene impacto negativo sobre la supervivencia inmediata del paciente, a pesar de su potencialidad para interferir en la respuesta cardiaca a la hipovolemia<sup>23</sup>. Por otra parte, aquellos pacientes que presentan un primer episodio de hemorragia varicosa en el contexto de profilaxis primaria con BB tienen aumentado tanto el riesgo de resangrado como de muerte, y por lo tanto se debería realizar una profilaxis secundaria muy estricta<sup>24</sup>.

### 3.4. Gastropatía de la hipertensión portal

En pacientes cirróticos con HTP hay que diferenciar la gastropatía de la HTP, que pueden presentar respuesta a BB, de las ectasias vasculares antrales, cuyo tratamiento es local endoscópico. La gastropatía de la HTP puede provocar hemorragia aguda o más frecuentemente sangrado crónico que condiciona anemia ferropénica.

Los BB son terapia de primera línea en la prevención de las hemorragias recurrentes de la Gastropatía de la HTP. En un estudio realizado por Pérez-Ayuso y cols. En 1991, 54 pacientes con hemorragia aguda y sangrado crónico debido a una GHP fueron aleatorizados para recibir propranolol vs placebo a una dosis de 40 a 320 mg. A los 12 meses, el 65% de los pacientes que recibieron propranolol estaban libres de sangrado en comparación con 38% en el grupo control. A los 30 meses, más de la mitad de los pacientes con BB seguían sin resangrado en comparación con menos del 10% del grupo control<sup>25</sup>. En un estudio más pequeño realizado por Hosking y cols. propranolol redujo la incidencia de hemorragia aguda en 16 pacientes con GHP y también redujo el grado de la misma en 24 pacientes asintomáticos a una dosis de 160 mg/día<sup>26</sup>. Las guías actuales sugieren el uso de BB para la profilaxis secundaria en pacientes con sangrado crónico por GHP y después de la estabilización en los episodios agudos, para evitar la hemorragia aguda recurrente<sup>6</sup>.

### 4. Potenciales beneficios de los betabloqueantes en pacientes con hipertensión portal no relacionados con la profilaxis hemorrágica.

Estudios previos han demostrado otros beneficios potenciales de los BB no directamente relacionados con la profilaxis de la hemorragia (Tabla 2). Se ha documentado un efecto positivo de los respondedores hemodinámicos a BB en la disminución de la incidencia de desarrollo de ascitis, peritonitis bacteriana espontánea (PBE), encefalopatía hepática y síndrome hepatorenal<sup>27,28</sup>.

Con respecto a la supervivencia, un estudio realizado en Dinamarca con 3.719 pacientes con cirrosis hepática descompensada relaciona el uso de propranolol, a dosis inferior a 180 mg/día, con aumento de la supervivencia<sup>29</sup>.

Los BB, a través de una disminución de la HTP, pueden disminuir la congestión y edema de la pared intestinal que favorecen la translocación bacteriana. Por otra parte, en modelos experimentales animales con HTP se ha demostrado que el propranolol incrementa la motilidad intestinal, disminuyendo el sobrecrecimiento bacteriano y por lo tanto el riesgo de translocación bacteriana<sup>30</sup>. Senzolo y cols., en un metaanálisis realizado en 2009 observó un descenso del 12,1% en la incidencia de PBE en pacientes cirróticos que realizaban tratamiento con propranolol; este efecto protector estaba presente tanto en los respondedores como en los no respondedores hemodinámicos<sup>31</sup>. En el otro lado de la balanza de las infecciones, los BB podrían incrementar el riesgo de desarrollo de síndrome hepatorenal (SHR) y muerte en aquellos pacientes que ya han desarrollado PBE. Mandorfer y cols., en una serie retrospectiva de 607 pacientes, que habían recibido su primera paracentesis, muestra un aumento de supervivencia libre de trasplante en el subgrupo de pacientes tratados con BB. Por contra, una vez que los pacientes desarrollaban PBE la proporción de pacientes con disfunción circulatoria e hipotensión era mayor en el grupo de tratamiento con BB, apreciándose mayor incidencia de síndrome hepatorenal y menor supervivencia libre de trasplante<sup>32</sup>.

Recientemente se ha relacionado el uso de los BB con una menor incidencia de hepatocarcinoma (HCC). Thiele y cols., en un metaanálisis realizado en 2015 sobre 23 estudios, que incluían 2.618 pacientes cirróticos seguidos durante una media de 26 meses, demostraron una asociación entre el uso de BB y un menor riesgo de desarrollar HCC<sup>33</sup>. Resultados similares han sido publicados un estudio posterior, del año 2016, que incluía sólo 173 pacientes seguidos durante una media de 11 años<sup>34</sup>. Es bien conocido que la HTP es un factor de riesgo para el desarrollo de HCC. Un GPHV > 10 mmHg se ha asociado a un incremento de riesgo hasta de 6 veces para desarrollar HCC<sup>35</sup>. Se han propuesto dos explicaciones fisiopatológicas de este potencial efecto protector: por un lado, como se mencionó anteriormente, el tratamiento con BB disminuye la permeabilidad intestinal y la translocación bacteriana con la consiguiente disminución de actividad inflamatoria hepática<sup>30</sup>. Por otro lado, la actividad anti-adrenérgico Beta 1 de los BB también disminuye la angiogénesis mediante la inhibición del factor de crecimiento del endotelial vascular. Son necesarios más estudios en el futuro que validen el potencial impacto beneficioso de los BB para prevenir el desarrollo de HCC.

Hasta la fecha tan sólo un estudio ha valorado el papel del uso previo de los BB en pacientes que desarrollan *Acute On Chronic Liver Failure* (ACLF). Mookerjee y cols., publican en 2016 los resultados de un estudio prospectivo y observacional para determinar si el uso, previo al ingreso, de los BB reducía la mortalidad tras 28 días de hospitalización en pacientes ACLF. El estudio incluyó 349 pacientes, 40 (24,4%) fallecieron en el grupo tratado con BB al ingreso en comparación con 63 pacientes (34,1%) en el grupo sin BB ( $p = 0,048$ ), riesgo estimado de reducción de mortalidad 0,596 (IC del 95%: ,361-,985;  $p = 0,0436$ ). Este estudio apuntaría al potencial beneficio del uso de BB, previo al desarrollo del ACLF, en disminuir la mortalidad una vez desarrollado el mismo<sup>36</sup>.

Tabla 2. Escenarios en los que los BB se recomiendan / potenciales beneficios y escenarios en los que los BB no se recomiendan /potenciales perjuicios.

BETABLOQUEANTES RECOMENDADOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En la profilaxis primaria de sangrado por varices: varices grandes o varices pequeñas con datos de riesgo (signos rojos o/y estadio C de Child-Pugh).</li> <li>• En la profilaxis secundaria de sangrado por varices.</li> <li>• En la profilaxis de sangrado por gastropatía de la hipertensión portal.</li> <li>• Disminución de incidencia de aparición de ascitis y peritonitis bacteriana espontánea.</li> <li>• ¿Disminución incidencia de hepatocarcinoma?</li> <li>• ¿Disminución de mortalidad en <i>Acute on Chronic Liver Failure</i>?</li> </ul>
BETABLOQUEANTES NO RECOMENDADOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En profilaxis preprimaria (evitar aparición de varices) y en profilaxis primaria de varices pequeñas en ausencia de signos rojos y Child-Pugh A ó B.</li> <li>• En pacientes con ascitis si presentan algunos de los siguientes eventos: <ul style="list-style-type: none"> <li>· Insuficiencia renal aguda.</li> <li>· Na &lt; 130 mEq/l.</li> <li>· TA sistólica &lt; 90 mmHg.</li> </ul> </li> <li>• Aumento de mortalidad en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea.</li> <li>• ¿Aumento del riesgo de desarrollo de trombosis portal?</li> <li>• ¿Aumento del riesgo de insuficiencia renal en la hepatitis aguda alcohólica?</li> </ul>

## 5. Potenciales perjuicios de la terapia con betabloqueantes.

En pacientes cirróticos con HTP no siempre está justificado el uso de BB, bien porque en determinadas situaciones no se ha demostrado su beneficio, o bien porque pueden tener un impacto negativo en pacientes con contextos clínicos específicos (Tabla 2).

La hipótesis de la ventana de Krag dibuja tres escenarios distintos con respecto a los beneficios del uso de los BB en la cirrosis hepática. El primer escenario sería una fase inicial de la cirrosis caracterizada por ausencia de translocación bacteriana, no incremento de la actividad del sistema nervioso simpático y la reserva cardiaca compensadora intacta. En esta situación los BB no tendrían efecto positivo sobre la supervivencia. Un segundo escenario sería la cirrosis hepática compensada y descompensada en la que ya sí habría incremento de la translocación bacteriana y de la activación del sistema nervioso simpático, pero la reserva cardiaca compensadora, la tensión arterial y la perfusión de los órganos estarían protegidas. En este contexto los BB mejorarían la supervivencia disminuyendo el riesgo de sangrado por varices y la translocación bacteriana. El último escenario lo constituiría la cirrosis avanzada con ascitis refractaria, en los que la translocación bacteriana y la activación del sistema nervioso simpático estaría muy estimulada, pero en este caso la reserva cardiaca compensatoria estaría dañada y los BB tendrían un impacto negativo sobre la supervivencia al comprometer la función cardiaca impidiendo el incremento del gasto cardiaco en situaciones de stress<sup>37</sup>.

En el año 2010 Serste y cols., publicaron los resultados de un estudio, no controlado, en el que se relacionaba el uso de propranolol con una disminución de supervivencia en pacientes con ascitis refractaria: 20 meses de mediana sin BB vs 5 meses con BB. Este trabajo presentaba errores metodológicos, porque tan sólo el 4% del grupo de pacientes no tratados con BB tenían varices esofágicas de riesgo, frente al 100% del grupo tratado con BB, lo que se traduce probablemente en un diferente grado de HTP<sup>38</sup>. Un estudio posterior, de estos mismos autores, atribuyó el incremento de mortalidad al riesgo de disfunción circulatoria inducida por paracentesis en pacientes tratados con BB<sup>39</sup>.

Este estudio ha generado un amplio debate sobre la conveniencia del uso de BB en pacientes cirróticos con ascitis refractaria, aunque posteriormente han sido publicados varios trabajos que no demuestran el impacto negativo de los BB en esta situación. Leithead y col analizan la supervivencia, en función del tratamiento previo, en 322 pacientes incluidos en lista activa para trasplante hepático (con BB 159, 35,2% de ellos con ascitis refractaria, no BB 163, 37,4% de ellos con ascitis refractaria). En este estudio el uso de BB se asoció a una menor mortalidad en lista de espera: HR 0,35; 95% CI 0,14 a 0,86, P=0,022<sup>40</sup>. En un estudio posterior, Bossen y cols., realizaron seguimiento durante 1 año a 1.198 pacientes cirróticos con ascitis, no apreciando diferencias de supervivencia en el grupo de tratamiento con BB (23,2%) frente a los no tratados con BB (25,3%), tampoco hubo diferencias en supervivencia en el subgrupo con ascitis refractaria (588 pacientes, HR= 1,02, 95% CI 0,74-1,40). Durante el seguimiento el 29% de los tratados con BB dejó de tomarlos, y la decisión de interrumpir el tratamiento BB marcó un fuerte aumento de la mortalidad y coincidió con la hospitalización por hemorragia varicosa, infección bacteriana o/y desarrollo del síndrome hepatorenal<sup>41</sup>. Por último en 2016, Hjei y cols.<sup>42</sup> realizaron un metaanálisis de 10 estudios de pacientes con cirrosis y ascitis no mostrando un incremento de mortalidad en el subgrupo de pacientes tratados con propranolol o nadolol (RR 1,22; 95% CI 0-86-1,73 y RR 1,17; 95% CI 0,93-1,47), pero sí un incremento estadísticamente significativo en el grupo tratado con carvedilol (RR 1,75; 95% CI 1,06-2,90). Estas conclusiones podrían resolver la controversia del uso de BB en pacientes cirróticos con ascitis, ya que el efecto bloqueante alfa 1 adrenérgico del carvedilol provocaría mayor disminución de la presión arterial, lo cual alteraría la ya frágil hemodinámica de estos pacientes, provocando disminución de perfusión de los órganos y muerte. Son necesarios futuros ensayos randomizados para confirmar estos hallazgos.

Si bien a la luz de los estudios publicados en la actualidad no podemos concluir que los BB tengan un impacto negativo en la supervivencia de pacientes cirróticos con ascitis, si sería necesario discriminar el subgrupo de pacientes en los que el beneficio de prevenir una hemorragia en relación con la HTP, no estaría adecuadamente contrabalanceado con el perjuicio sobre la disfunción circulatoria y la función renal. Es probable que aquellos que presentan ascitis refractaria e hipotensión significativa sean malos candidatos a la terapéutica con BB, especialmente con carvedilol.

La conferencia de consenso Baveno VI recomienda que hasta que estén disponibles estudios randomizados, los BB deberían ser reducidos o discontinuados si un paciente con ascitis

refractaria desarrolla algunos de los siguientes eventos: tensión arterial sistólica < 90 mmHg, hiponatremia (Na < 130 mEq/L) o lesión renal aguda<sup>9</sup>.

Otro potencial efecto negativo del uso de los BB sería un incremento en el riesgo de desarrollar trombosis de la vena porta (TVP). El factor de riesgo más importante para el desarrollo de TVP lo constituye el enlentecimiento de la velocidad del flujo de la misma. Se considera que un flujo < 15 cm/s es el principal factor de riesgo<sup>43</sup>. Se puede por tanto hipotetizar que los BB al disminuir el flujo portal favorecerían el desarrollo de la TVP<sup>44</sup>. Hasta la fecha no hay estudios publicados que avalen esta hipótesis, tan sólo dos comunicaciones a congresos en forma de abstract. Pecellini y cols. En el año 2011, estableció una relación directa entre el uso de BB y el riesgo de trombosis portal<sup>45</sup>. Este trabajo evaluó en 56 pacientes cirróticos la incidencia de trombosis portal cada 6 meses, mostrando en el análisis multivariante que el uso de BB era un factor predictivo independiente para el desarrollo de la misma (OR= 3,3, 95% CI: 1,4-6,8, P>0,001). Más recientemente López y cols. En 2016, han evaluado también los factores predictivos de desarrollo de trombosis portal. Revisó de forma retrospectiva 568 pacientes, 160 (28,1%) recibían profilaxis primaria o secundaria de varices esofágicas con BB<sup>46</sup>. La incidencia de TVP fue del 4%. En el análisis multivariado los BB (OR 4,3 IC 1,4-12,6; p = 0,01) y la encefalopatía hepática (OR 3,2 IC 1,1-8; p 0,03) fueron factores de riesgo para el desarrollo de TVP, mientras que niveles elevados de albúmina (OR 0,3 IC 0,2-0,8 p = 0,01) fue un factor protector. Por todo ello, sin un nivel de evidencia elevado, podría ser recomendable que aquellos pacientes, en profilaxis con BB, que en la ecografía doppler abdominal presenten enlentecimiento del flujo portal (velocidad < 15 cm/s) deban evaluarse más en profundidad la permeabilidad de la vena porta mediante angio-TC o angio-RM.

El último escenario donde los BB podrían ser perjudiciales es el de la hepatitis aguda alcohólica. Sersté y cols., evaluaron la evolución de 139 pacientes con hepatitis aguda alcohólica grave (media de índice de Maddrey  $71 \pm 34$ ), 86 de ellos (61,9%) desarrollaron insuficiencia renal aguda, de estos 18 (34,5%) realizaban tratamiento con BB<sup>47</sup>. Los pacientes con BB tenían menor gasto cardíaco y presión arterial media. El uso de BB se asoció a mayor incidencia de insuficiencia renal aguda (89,6% con BB vs 50,4 % sin BB, P= 0,0001) y una tendencia, estadísticamente no significativa a mayor mortalidad (56,8% con BB vs 46,7% con BB, P =0,25). Aunque este es el único trabajo publicado hasta la fecha sobre los potenciales perjuicios de los BB, en este contexto, es recomendable una estrecha monitorización de la función renal y hemodinámica sistémica en pacientes con hepatitis aguda alcohólica.

## 6. Conclusiones.

Los BB tienen unos evidentes efectos beneficiosos en la profilaxis primaria y secundaria del sangrado por varices esofágicas en pacientes cirróticos, lo cual tiene un impacto directo para disminuir la mortalidad en estas situaciones. Estos potenciales beneficios no son patentes en la fase inicial de la enfermedad, en parte por presentar menor respuesta hemodinámica sobre las fases iniciales de la HTP y en parte por la menor incidencia de hemorragia y gravedad de la misma en este contexto. En etapas avanzadas de la cirrosis hepática, en las que la disfunción

circulatoria sistémica cobra un gran protagonismo, los BB podrían tener un papel perjudicial especialmente en pacientes con gran vasodilatación arterial esplácnica e hipotensión. En estas etapas avanzadas la decisión sobre el uso de los BB debería tomarse de forma individualizada.

## Bibliografía

- 1- Lebrec D, Nouel O, Corbic M, Benhamou JP. Propranolol— a medical treatment for portal hypertension? *Lancet* 1980; 2: 180–182.
- 2- Tripathi D, Hayes PC. Beta-blockers in portal hypertension: new developments and controversies. *Liver Int.* 2014; 34(5): 655-667.
- 3- Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2014; 60(3): 643-653.
- 4- Bosch J. Carvedilol for portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51(6): 2214-2218.
- 5- 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.* 2005; 353:2254–2261.
- 6- Bosch J, Abraldes JG, Albillos A, Aracil C, Bañares R, Berzigotti A, et al. Portal hypertension: recommendations for evaluation and treatment: consensus document sponsored by the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH) and the Biomedical Research Network Center for Liver and Digestive Diseases (CIBERehd)]. *Gastroenterol Hepatol.* 2012; 35(6):421-450.
- 7- Sinagra E, Perricone G, D'Amico M, Tinè F, D'Amico G. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39(6):557-568.
- 8- Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, Payer BA, Schwabl P, Pinter M, Heinisch BB, Trauner M, Kramer L, Peck-Radosavljevic M. Vienna Hepatic Hemodynamic Lab. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut* 2013; 62(11):1634-1641.
- 9- De Franchis R. Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015; 63(3):743-752.
- 10- Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al.; Portal Hypertension Collaborative Group. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2005; 353:2254-2261.
- 11- The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices: a prospective multicenter study. *N Engl J Med.* 1988; 319:983-989.
- 12- Calès P, Oberti F, Payen JL, Naveau S, Guyader D, Blanc P, et al. Lack of effect of propranolol in the prevention of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomized trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 11:741–745.
- 13- Merkel C, Marin R, Angeli P, Zanella P, Felder M, Bernardinello E, et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal. *Gastroenterology* 2004; 127:476–484.
- 14- Bhardwaj A, Kedarisetty CK, Vashishtha C, Bhadoria AS, Jindal A, Kumar G, et al. Carvedilol delays the progression of small oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomised placebo-controlled trial. *Gut* 2016 Jun 13. pii: gutjnl-2016-311735. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311735.
- 15- Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Abraldes JG, Calleja JL, Aracil C, et al. Development of hyperdynamic circulation and response to  $\beta$ -blockers in compensated cirrhosis with portal hypertension. *Hepatology* 2016; 63(1):197-206.
- 16- D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis.* 1999; 19:475-505.
- 17- Turnes J, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, Hernandez-Guerra M, Dell'Era A, Bosch J. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(3):506-512.
- 18- Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2010; 362 (9):823–832.
- 19- Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology* 1997; 25:63–70.
- 20- Gluud LL, Langholz E, Krag A. Meta-analysis: isosorbide mononitrate alone or with either beta-blockers or endoscopic therapy for the management of oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32:859–871.
- 21- Thiele M, Krag A, Rohde U, Gluud LL. Meta-analysis: banding ligation and medical interventions for the prevention of rebleeding from oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 35: 1155–1165.
- 22- Lo GH, Chen WC, Wang HM, Yu HC. Randomized, controlled trial of carvedilol versus nadolol plus isosorbide mononitrate for the prevention of variceal rebleeding. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 27:1681–1687.
- 23- De Souza AR, La Mura V, Berzigotti A, García-Pagán JC, Abraldes JG, Bosch J. Prognosis of acute variceal bleeding: Is being on beta-blockers an aggravating factor? A short-term survival analysis. *Hepatology* 2015; 62(6):1840-1846.
- 24- De Souza AR, La Mura V, Reverter E, Seijo S, Berzigotti A, Ashkenazi E, et al. Patients whose first episode of bleeding occurs while taking a  $\beta$ -blocker have high long-term risks of rebleeding and death. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10(6):670-676.
- 25- Perez-Ayuso RM, Pique JM, Bosch J, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet* 1991; 337 (8755):1431–144.
- 26- Hosking SW, Kennedy HJ, Seddon I, Triger DR. The role of propranolol in congestive gastropathy of portal hypertension. *Hepatology* 1987; 7(3):437–441.

- 27- Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37(4):902-908.
- 28- Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, Hodson J, Gunson BK, Tripathi D, et al. Non-selective  $\beta$ -blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. *Gut* 2015; 64(7):1111-1119
- 29- Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Jensen JE, Bendtsen F. Effect of propranolol on survival in patients with decompensated cirrhosis: a nationwide study based Danish patient registers. *Liver Int.* 2016; 36:1304-1312.
- 30 - Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, et al. Non selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 2013; 58(5):911-921.
- 31- Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, Burroughs AK. Beta-Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int.* 2009; 29:1189-1193.
- 32- Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzic M, et al Nonselective  $\beta$  blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014; 146(7):1680-1690.
- 33- Thiele M, Albillos A, Abazi R, Wiest R, Gluud LL, Krag A. Non-selective beta-blockers may reduce risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Liver Int.* 2015; 35(8):2009-2016.
- 34- Herrera I, Pascual S, Zapater P, Carnicer F, Bellot P, María Palazón J. The use of  $\beta$ -blockers is associated with a lower risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 28(10):1194-1197.
- 35- Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al Hypertension Collaborative Group. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol.* 2009; 50(5):923-928.
- 36- Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL, Mehta G, Macnaughtan J, Bendtsen F, et al; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. 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.* 2016; 64(3):574-582.
- 37- Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of  $\beta$ -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut* 2012; 61(7):967-969.
- 38- Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010; 52(3):1017-1022.
- 39- Sersté T, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Melot C, Valla D, et al. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a cross-over study. *J Hepatol.* 2011; 55(4):794-799.
- 40- Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, Hodson J, Gunson BK, Tripathi D, et al. Non-selective  $\beta$ -blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. *Gut* 2015; 64(7):1111-1119.
- 41- Bossen L, Krag A, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Nonselective  $\beta$ -blockers do not affect mortality in cirrhosis patients with ascites: Post Hoc analysis of three randomized controlled trials with 1198 patients. *Hepatology* 2016; 63(6):1968-1976.
- 42- Njei B, McCarty TR, Garcia-Tsao G. Beta-blockers in patients with cirrosis and ascites: type of beta-blocker matters. *Gut* 2016; 65(8):1393-1394.
- 43- Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, Novi M, Ainora ME, Ponziani F, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol.* 2009; 51:682-689.
- 44- Qi XS, Bai M, Fan DM. Nonselective  $\beta$ -blockers may induce development of portal vein thrombosis in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(32):11463-11466.
- 45- Pellicelli AM, D'Ambrosio C, Barbaro G, Villani R, Guarascio P, Fondacaro L, Cortese A, Atzori M, Regine G, Adami L. Clinical and genetic factors associated to development of portal vein thrombosis in cirrhotic patients without hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2011; 54:S77.
- 46- López M, Llop E, Puente A, Ruiz P, de la Revilla J, Fernández N, et al. Uso de betabloqueantes, encefalopatía hepática y niveles bajos de albúmina como factores de riesgo de trombosis venosa portal en una cohorte de pacientes cirróticos. *Gastroenterol Hepatol.* 2016; 39: 50, P-47.
- 47- Sersté T, Njimi H, Degré D, Deltenre P, Schreiber J, Lepida A, et al. The use of beta-blockers is associated with the occurrence of acute kidney injury in severe alcoholic hepatitis. *Liver Int.* 2015; 35(8):1974-1982.