



## **“Beta-bloqueantes en la cirrosis hepática, ¿cuándo, a quién y cómo?”**

**Agustín Albillos**

Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS,  
Universidad de Alcalá, CIBERehd, Madrid

Lancet. 1980 Jul 26;2(8187):180-2.

## **Propranolol--a medical treatment for portal hypertension?**

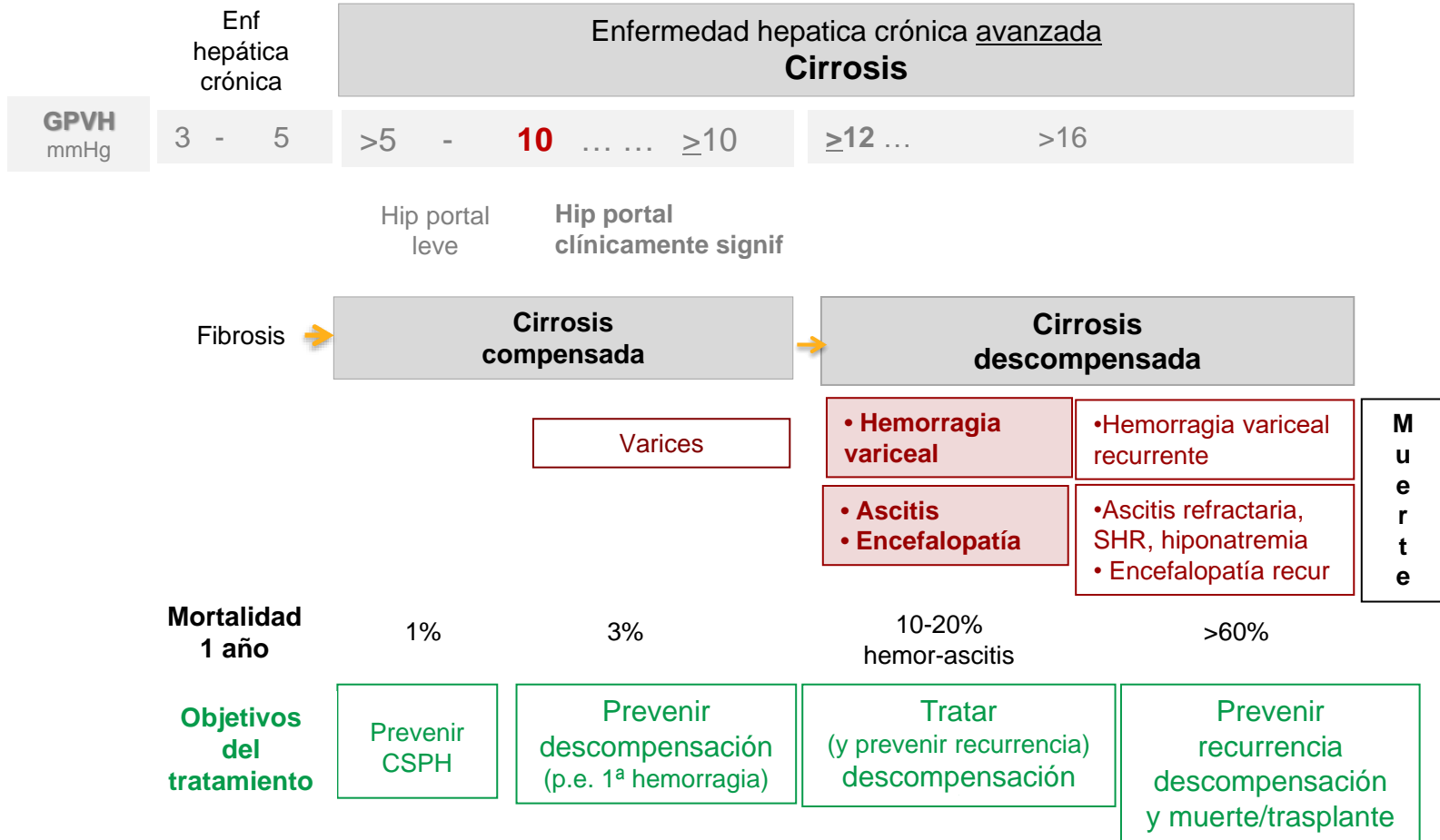
Lebrec D, Nouel O, Corbic M, Benhamou JP.

## **Deleterious Effects of Beta-Blockers on Survival in Patients With Cirrhosis and Refractory Ascites**

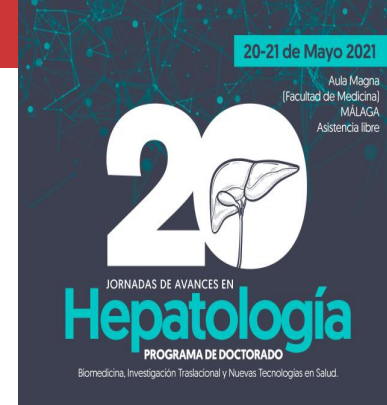
Thomas Sersté,<sup>1,2,3</sup> Christian Melot,<sup>4</sup> Claire Francoz,<sup>1,2,5</sup> François Durand,<sup>1,2,5</sup> Pierre-Emmanuel Rautou,<sup>1,2</sup> Dominique Valla,<sup>1,2,5</sup> Richard Moreau,<sup>1,2,5\*</sup> and Didier Lebrec,<sup>1,2,5\*</sup>

*Hepatology 2010*

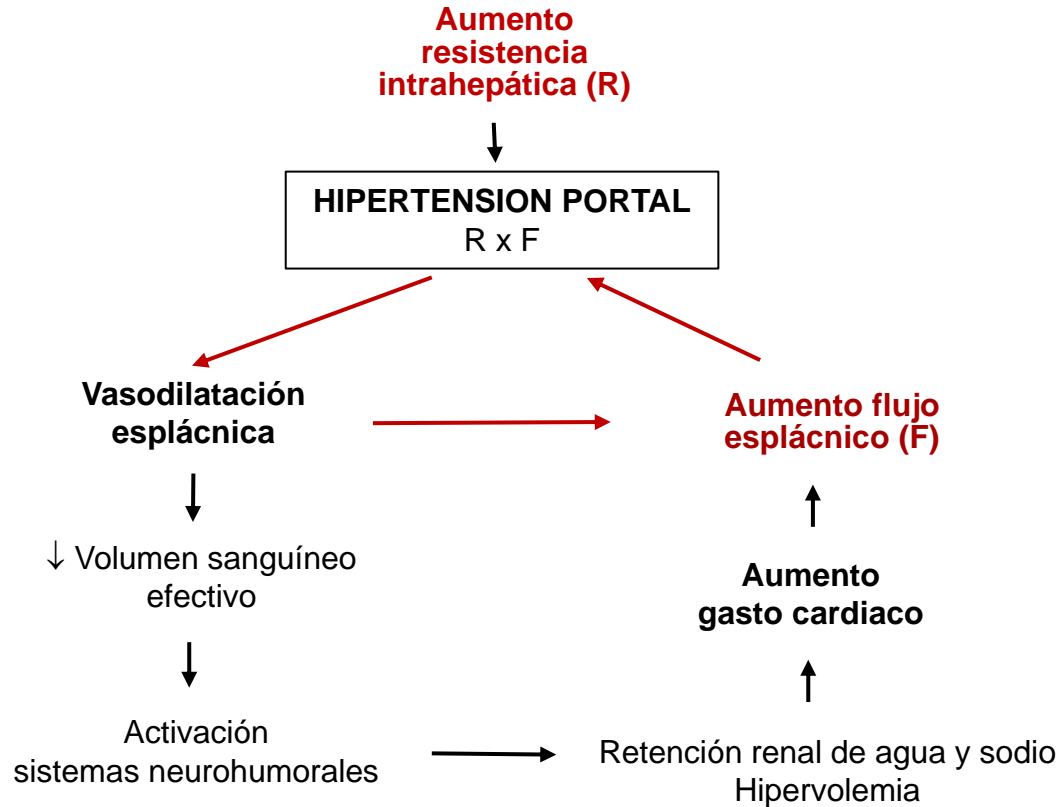
# Estadios y subestadios de la cirrosis



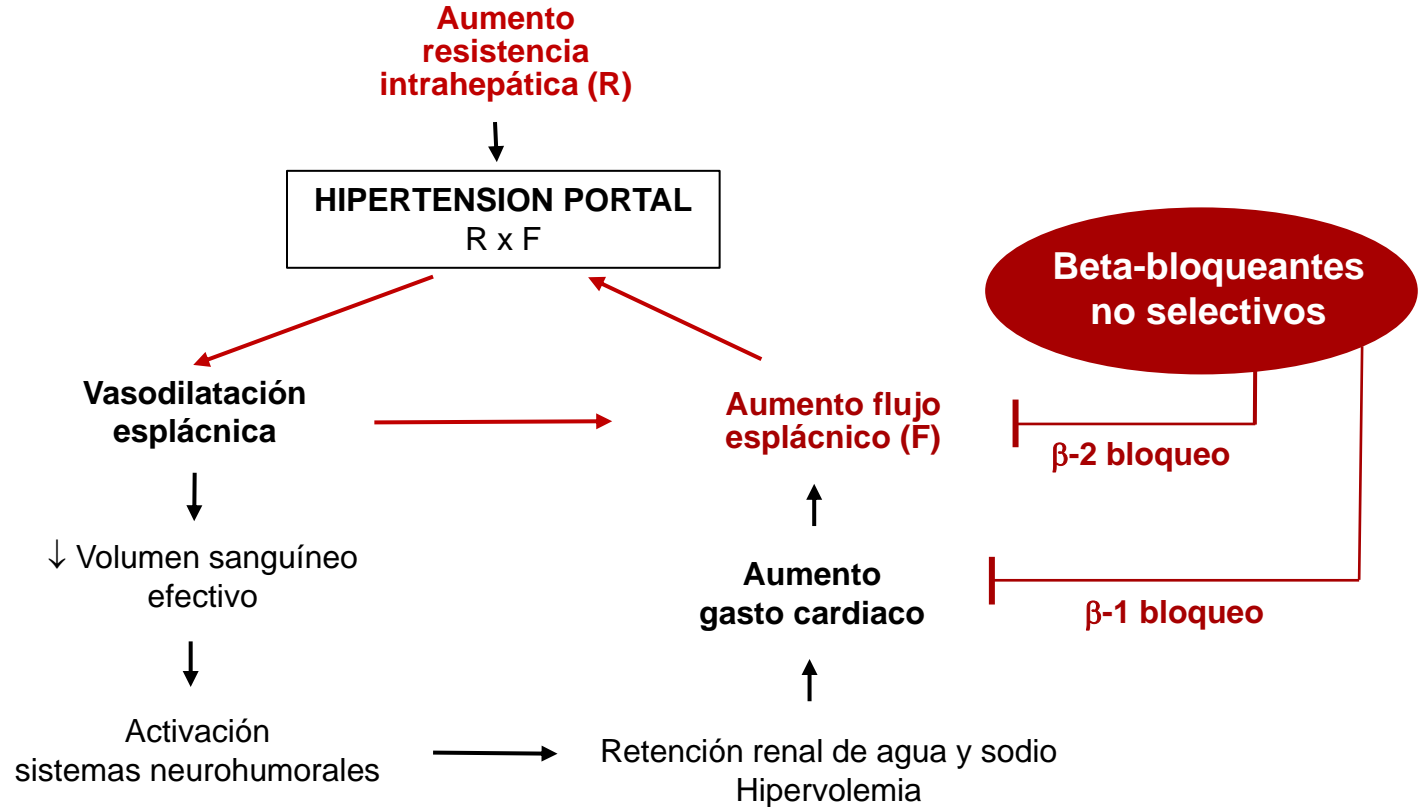
- Mecanismo de acción
- Prevención primaria y secundaria de la hemorragia
- Límites de los beta-bloqueantes:
  - Prevenición de la descompensación
  - Ascitis refractaria



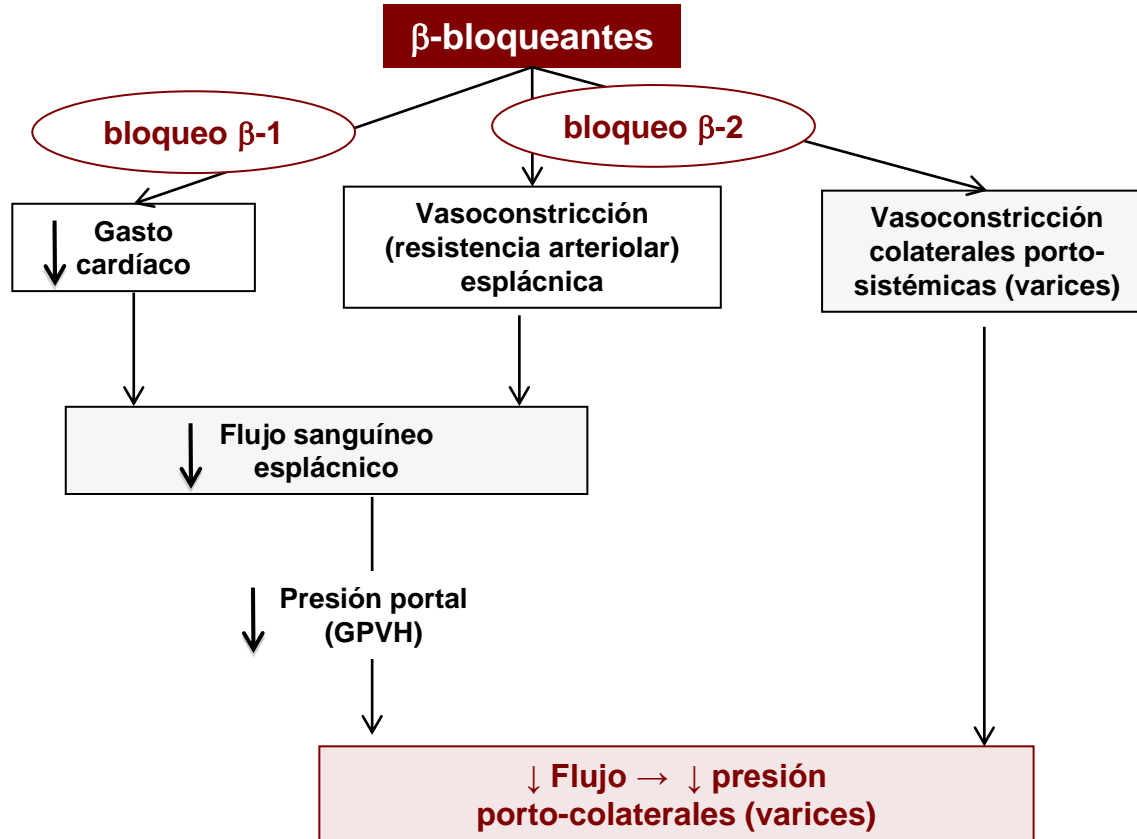
# Los beta-bloqueantes adrenérgicos no selectivos (propranolol) reducen la presión portal y variceal, disminuyendo el flujo sanguíneo esplácnico



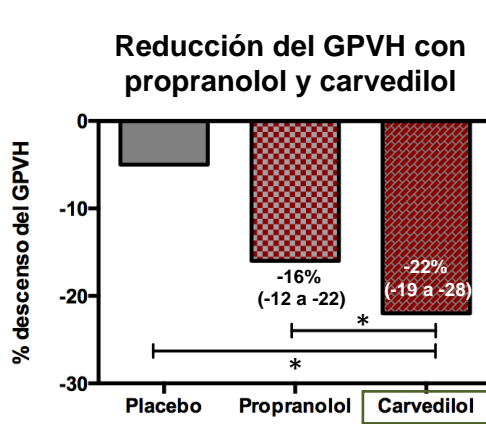
# Los beta-bloqueantes adrenérgicos no selectivos (propranolol) reducen la presión portal y variceal disminuyendo el flujo sanguíneo esplácnico



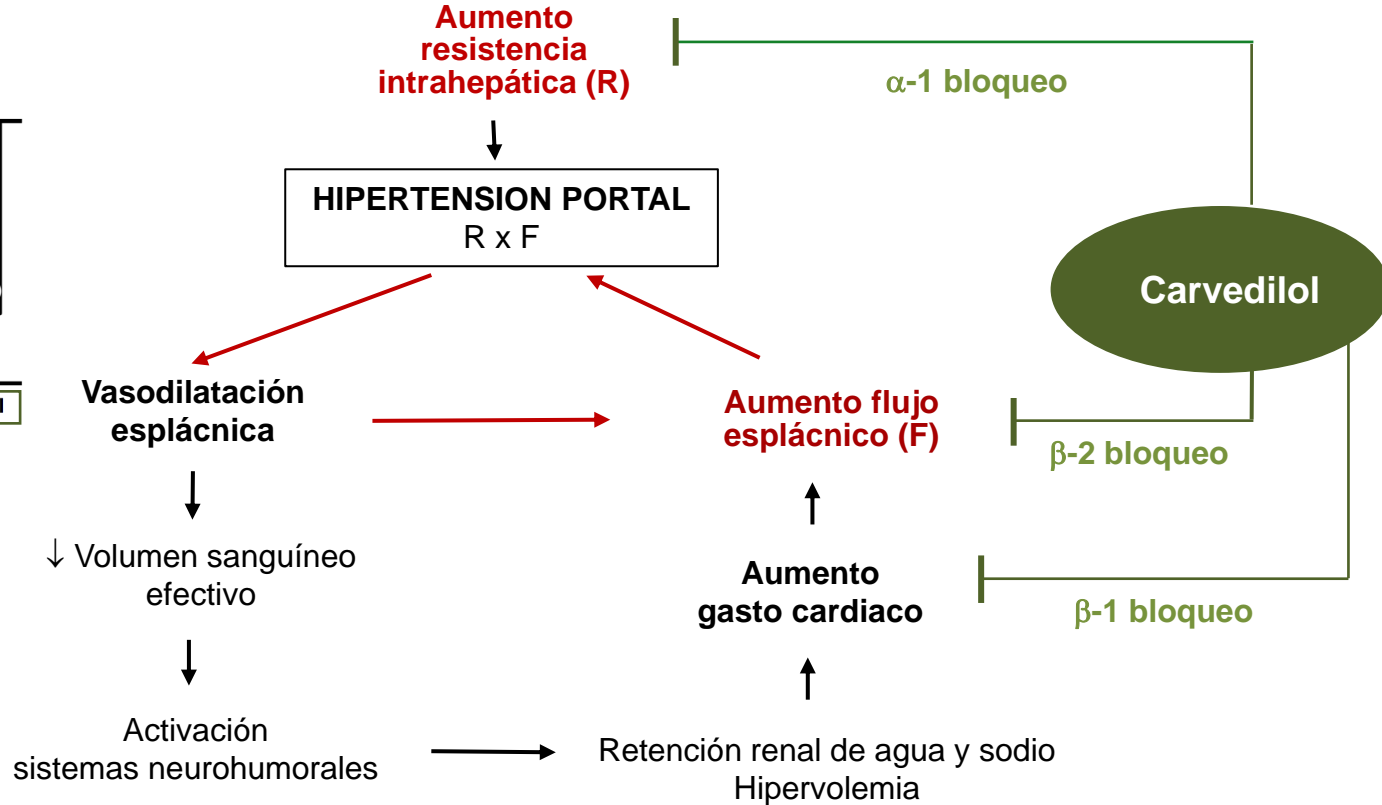
# Los beta-bloqueantes adrenérgicos no selectivos (propranolol) reducen la presión portal y variceal disminuyendo el flujo sanguíneo esplácnico



# El carvedilol combina efecto bloqueante adrenérgico beta y alfa-1 con lo que reduce la presión portal disminuyendo el flujo sanguíneo esplácnico y la resistencia intrahepática

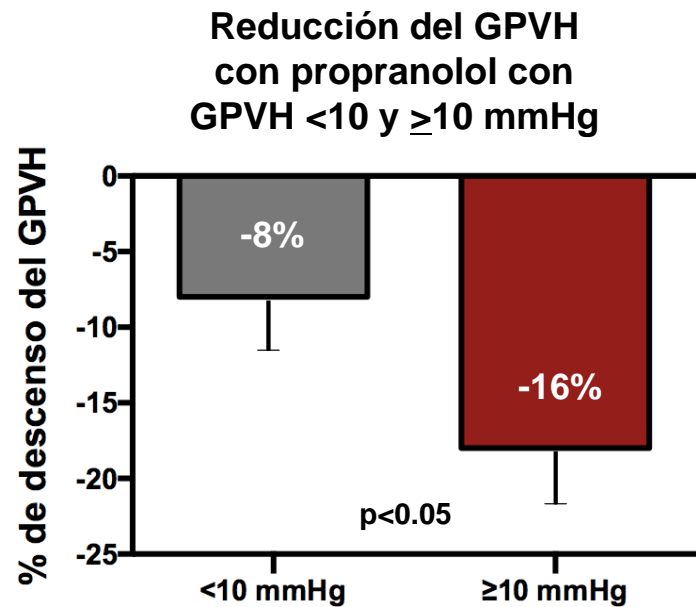
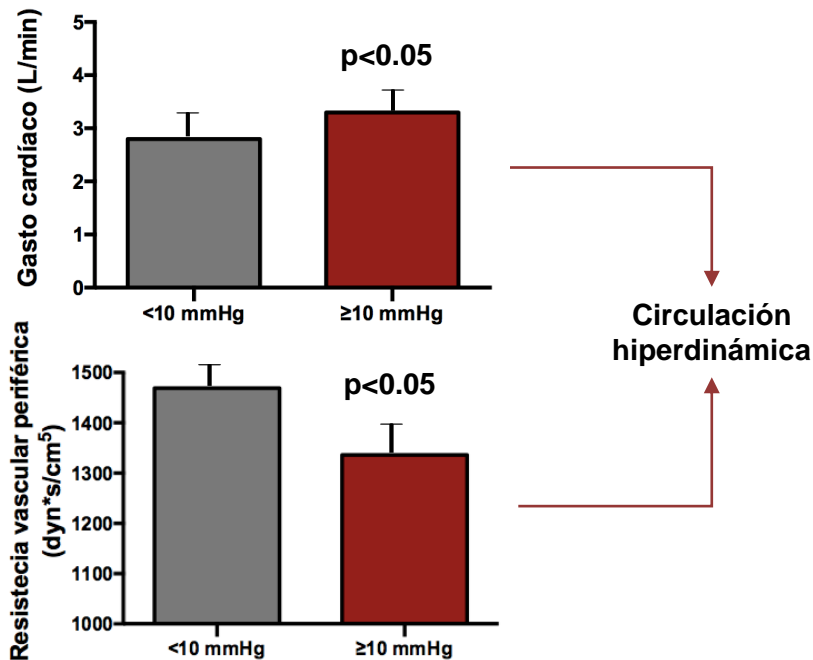


R Bañares et al. Hepatology 2002  
T Reiberger et al. Gut 2013





# El aumento del gasto cardíaco y del flujo espláncnico (circulación hiperdinámica) sólo se desarrollan cuando hay hipertensión portal clínicamente significativa (CSPH)(GPVH $\geq 10$ mmHg)



**El aumento del gasto cardiaco y del flujo espláncico (circulación hiperdinámica) sólo se desarrollan cuando hay hipertensión portal clínicamente significativa (CSPH)(GPVH  $\geq 10$  mmHg)**

**Mecanismo predominante en hipertensión portal leve**  
(GPVH 5-10 mmHg)

**Aumento resistencia intrahepática (R)**

**BB ineficaces**

**HIPERTENSION PORTAL**  
R x F

**Mecanismo importante en CSPH**  
(GPVH  $\geq 10$  mmHg)

**Vasodilatación esplácica**

**Aumento flujo esplácico (F)**

**BB eficaces**

↓  
Volumen sanguíneo efectivo

↑  
Aumento gasto cardiaco

↓  
Activación sistemas neurohumorales

↑  
Retención renal de agua y sodio  
Hipervolemia



- Mecanismo de acción
- **Prevención primaria y secundaria de la hemorragia**
- Límites de los beta-bloqueantes:
  - Prevención de la descompensación
  - Ascitis refractaria

PROFILAXIS

EVIDENCIA

RECOMENDACION

## Primaria

## Secundaria

8 Ensayos clínicos  
2 Meta-análisis  
↓ Sangrado  
↑ Supervivencia

11 Ensayos clínicos  
2 Meta-análisis  
↓ Re-sangrado  
↑ Supervivencia  
(Child B/C)

Prevención de la  
primera  
hemorragia en  
pacientes  
compensados y  
descompensados

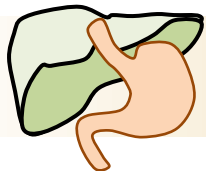
Prevención de la  
recidiva  
hemorrágica  
asociados a  
LEB

I; 1  
Grado 1  
Nivel 1b

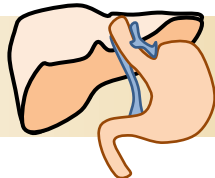
I; 1  
Grado 1  
Nivel 1b

Varices grandes  
+/- ascitis

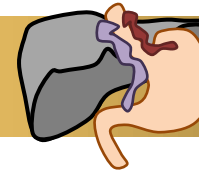
Varices sangrantes  
+/- ascitis



Hipertensión portal  
no significativa



Hipertensión portal  
significativa

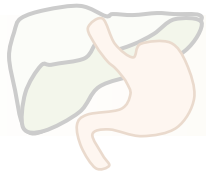


Ascitis  
grave-refractaria

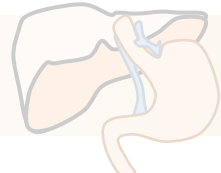
# Beta-bloqueantes en la profilaxis primaria de la hemorragia variceal

	Riesgo de hemorragia a los 2 años		
	Control	Beta-bloqueante	Diferencia absoluta del riesgo
<b>Todas las varices</b> (11 estudios)	25% (n=600)	15% (n=590)	-10% (-16 a -5)
<b>Varices grandes</b> (8 estudios)	30% (n=441)	14% (n=400)	<b>-16%</b> (-24 a -8)
<b>Varices pequeñas</b> (3 estudios)	7% (n=100)	2% (n=91)	-5% (-11 a 2)

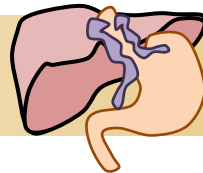
*G D'Amico et al. Sem Liv Dis 1999*



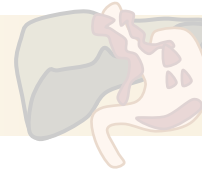
Hipertensión portal  
no significativa



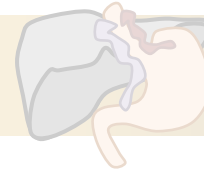
Hipertensión portal  
significativa



Varices grandes  
+/- ascitis

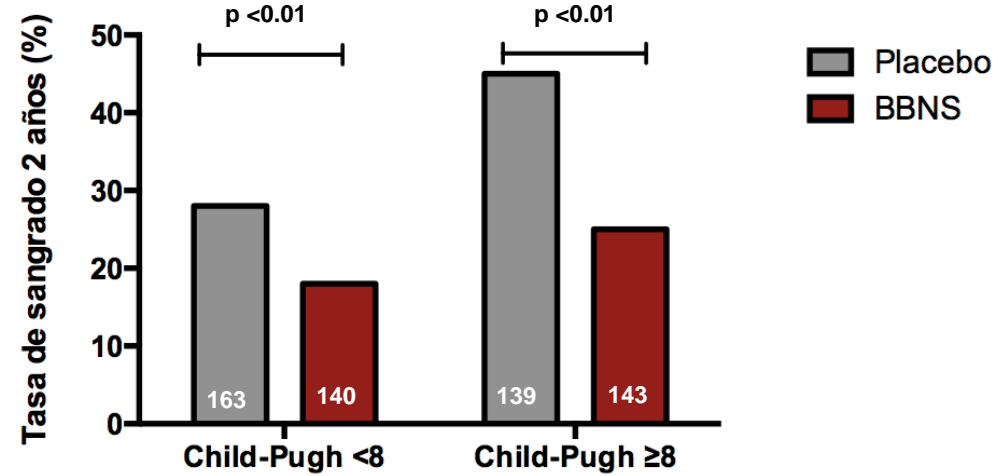
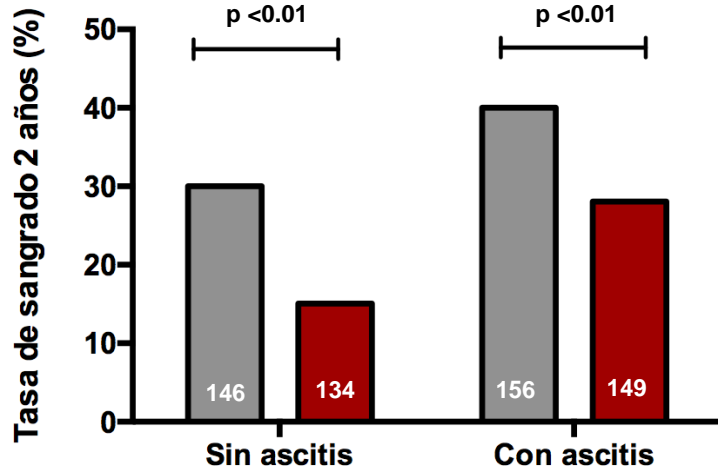


Varices sanrantes  
+/- ascitis

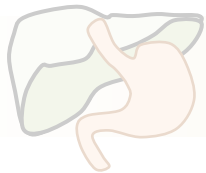


Ascitis  
grave-refractaria

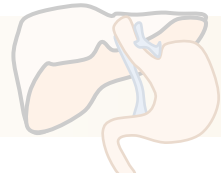
# Los beta-bloqueantes previenen la primera hemorragia variceal independientemente de la presencia de ascitis o gravedad de la cirrosis



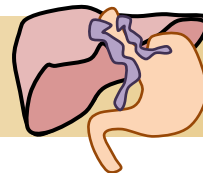
*T Poynard et al. NEJM1991*



Hipertensión portal no significativa



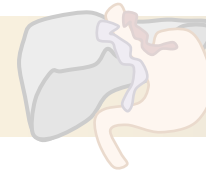
Hipertensión portal significativa



Varices grandes +/- ascitis



Varices sanrantes +/- ascitis

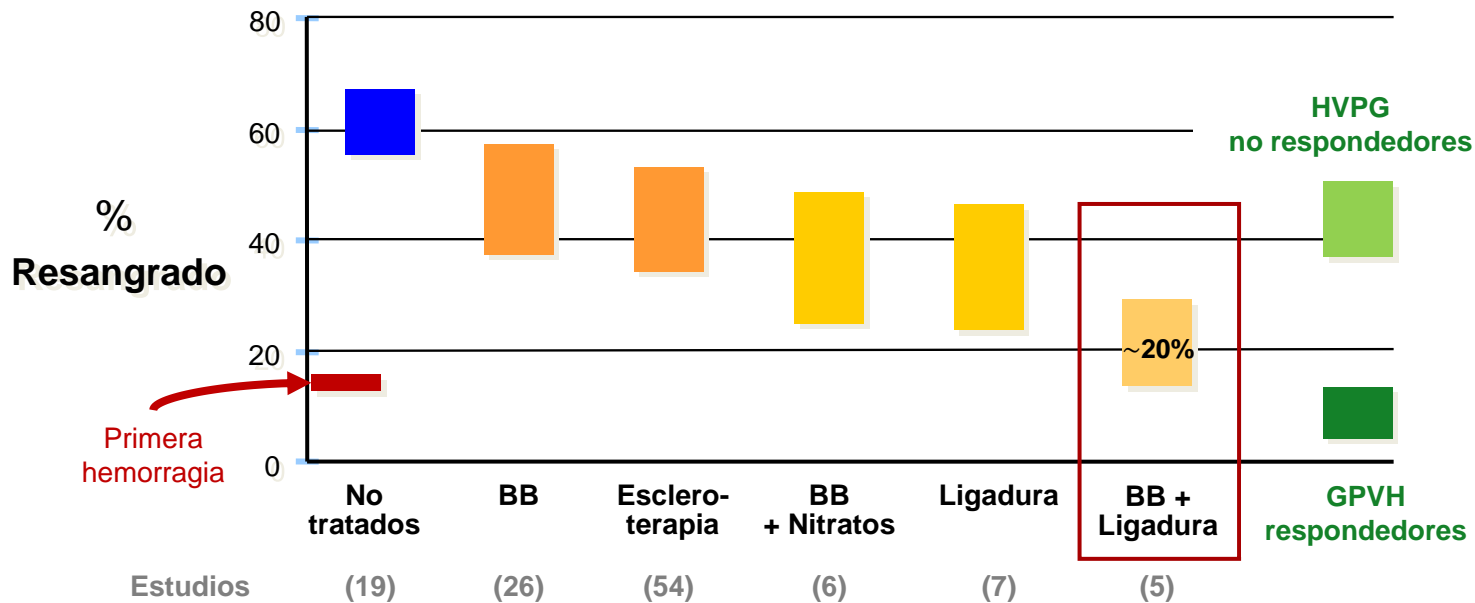


Ascitis grave-refractaria

# Profilaxis secundaria de la hemorragia variceal



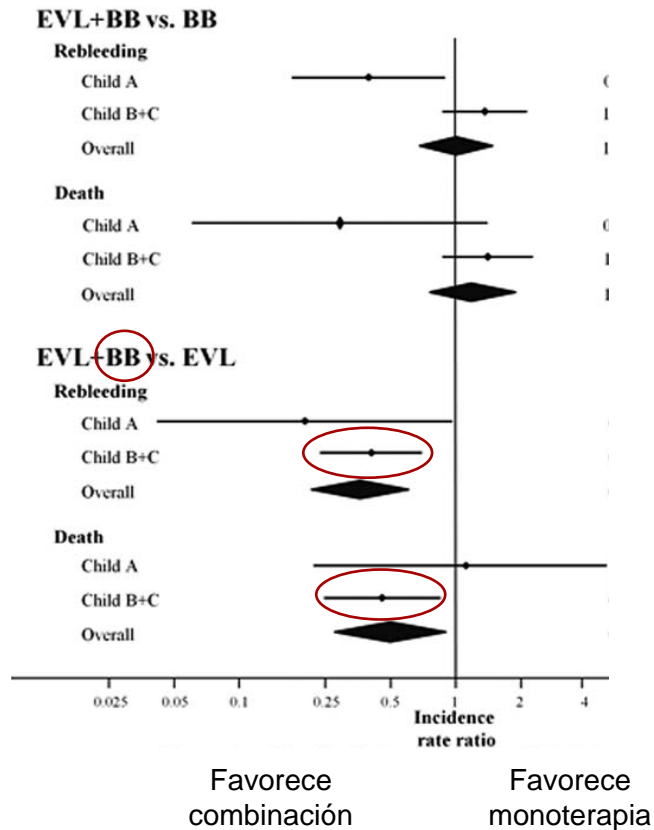
**DIGESTIVO**  
RAMON Y CAJAL  
MADRID



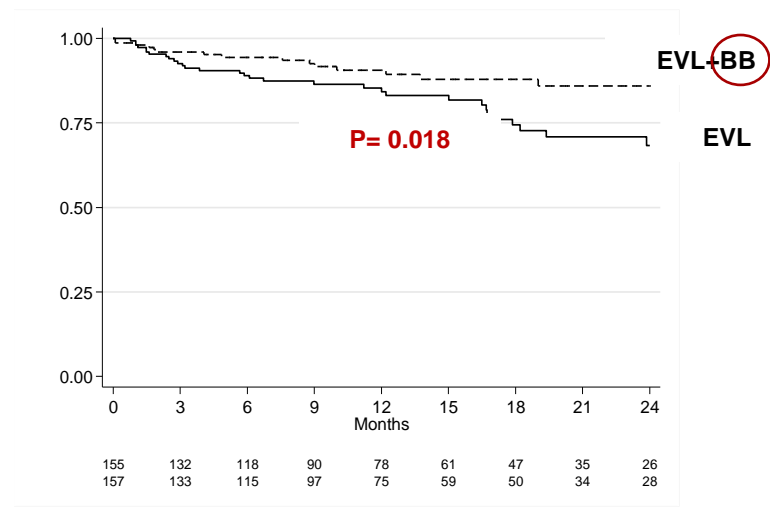
*J Bosch et al. Lancet 2003*  
*G Garcia-Tsao et al. NEJM 2010*

# Reducción del resangrado y mortalidad en estudios de prevención del resangrado que comparan beta-bloqueantes y ligadura frente a ligadura sola

Meta-análisis de datos individuales  
805 pacientes, 7 estudios



## Supervivencia en Child B-C



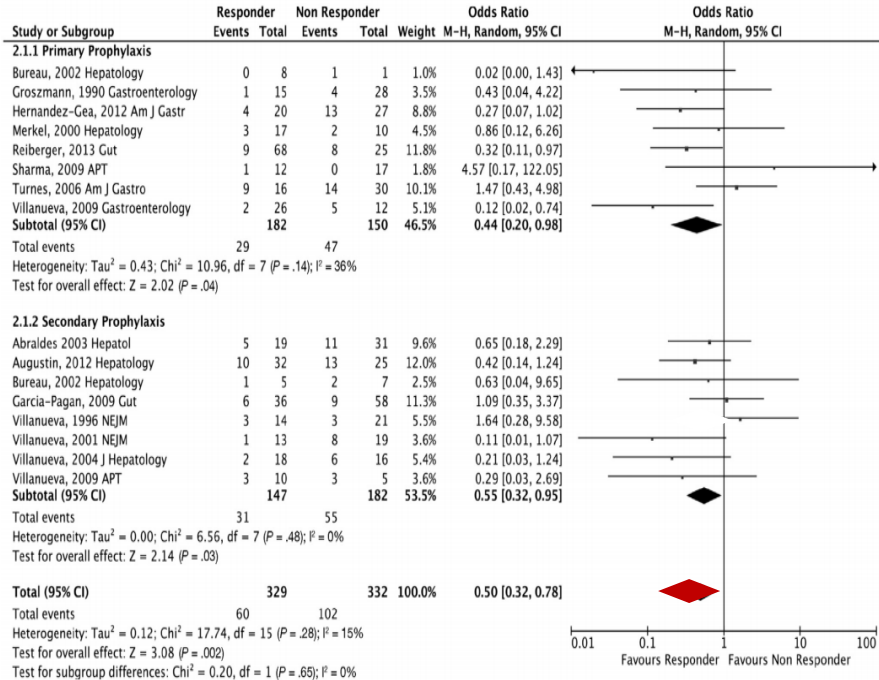


# La reducción de la presión portal (GPVH >10-20%) por beta-bloqueantes aumenta la supervivencia en cirrosis compensada y descompensada



## Sin ascitis

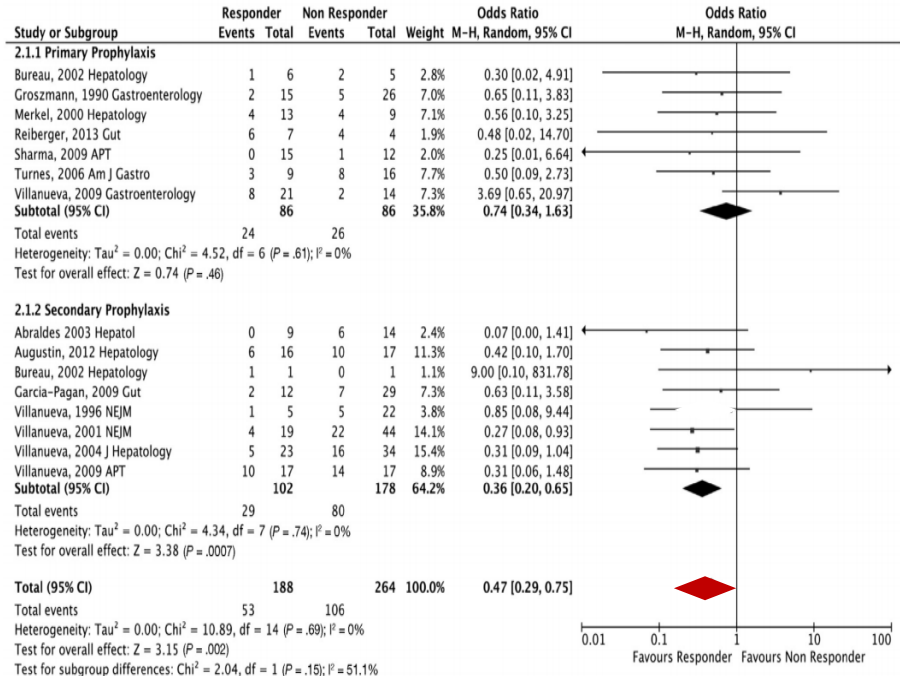
Patients without ascites. Outcome: Death OR Transplant



Muerte Trasplante

## Con ascitis

Patients with ascites. Outcome: Death OR Transplant

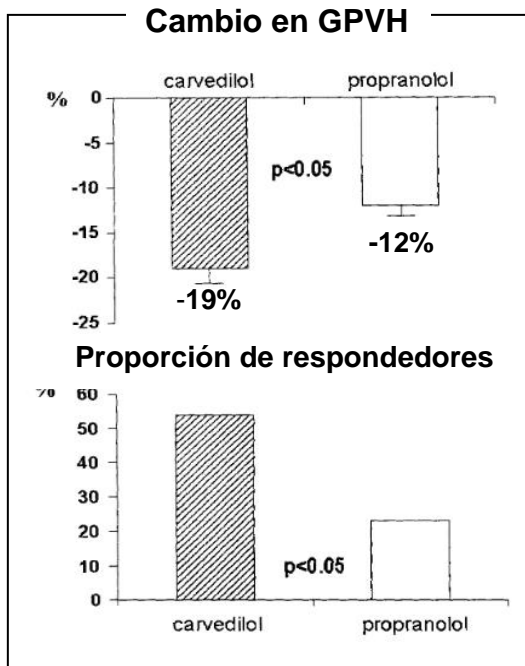


Muerte Trasplante

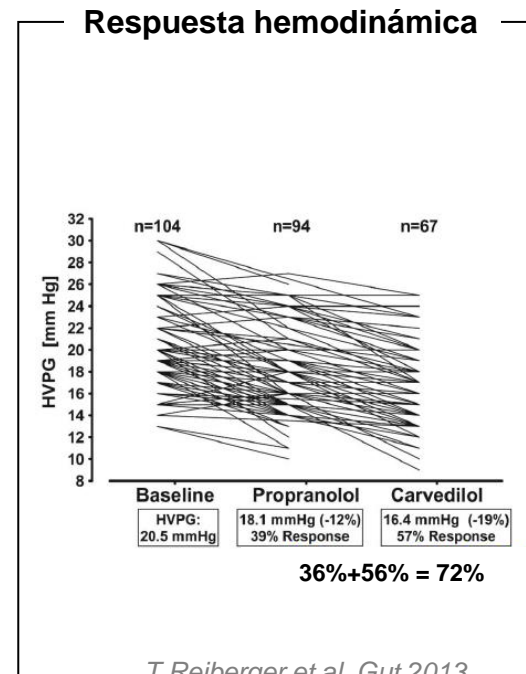
# El beneficio de los beta-bloqueantes en la cirrosis se debe a la combinación de efectos hemodinámicos y no hemodinámicos

Escenario	Efecto clínico	Mecanismo	
<b>Profilaxis primaria</b>	↓ primera hemorragia ↓ mortalidad	Vasoconstricción colaterales ↓ Flujo esplácnico	<b>Hemodinámico</b>
<b>Profilaxis secundaria</b>	↓ recidiva hemorrágica ↓ mortalidad	Vasoconstricción colaterales ↓ Flujo esplácnico	
<b>Descompensación</b>	↓ ascitis en compensados	↓ presión portal	
<b>Peritonitis bacteriana espontánea</b>	↓ PBE	↓ translocación bacteriana	<b>No hemodinámico</b>
<b>Carcinoma hepatocelular</b>	↓ carcinoma hepatocelular	↓ translocación bacteriana Anti-angiogénico	
<b>Inflamación sistémica</b>	↑ supervivencia en ACLF	↓ translocación bacteriana	

*Hernández-Gea V et al. AJG. 2012; Senzolo M et al. Liver Int. 2009; Thiele M et al. Liver Int. 2015; Mookerjee RP et al. JHEP 2016*



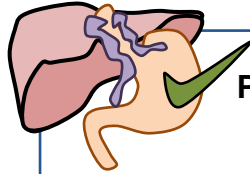
R Bañares et al. Hepatology 2002



T Reiberger et al. Gut 2013

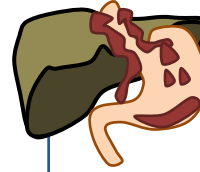
	N	MAP (%)	p Value	HR (%)	p Value	HVPG (%)	p Value
Propranolol (80-100 mg/day)	67	-10±15	0.328	-21±13	0.106	-11±13	0.930
Propranolol (120-160 mg/day)	27	-12±11		-27±9		-13±10	
Carvedilol (6.25-12.5 mg/day)	40	-11±13	0.043	-12±15	0.023	-18±12	0.442
Carvedilol (25-50 mg/day)	27	-17±10		-22±13		-20±10	

# Carvedilol en la prevención de la profilaxis de la hemorragia variceal



## Profilaxis primaria

- 4 ensayos clínicos, 2 metanálisis:
- Eficacia similar o superior a LEB
  - Eficacia similar o superior a propranolol



## Profilaxis secundaria

- 6 ensayos clínicos, 2 metanálisis:
- **No comparado frente BB+LEB**

*Malandris et al. Ann Gastroenterol 2019*  
*Zacharias AP et al. Cochrane Database Syst Rev 2018*

## Recomendaciones

- Usar dosis bajas: 6.25 mg/d → 12.5 mg/d (en 2 dosis)
- Precaución/no usar en cirrosis con ascitis
- **Candidato:** profilaxis primaria en cirrosis compensada

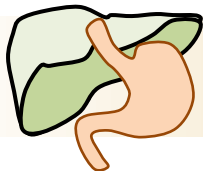
PROFILAXIS

EVIDENCIA

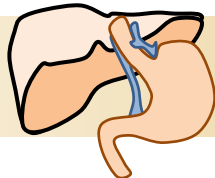
RECOMENDACION

**Pre-primaria**

**Prevención de descompensación**



**Hipertensión portal no significativa**



**Hipertensión portal significativa**

**Primaria**

**Secundaria**

8 Ensayos clínicos  
2 Meta-análisis  
↓ Sangrado  
↑ Supervivencia

11 Ensayos clínicos  
2 Meta-análisis  
↓ Re-sangrado  
↑ Supervivencia (Child B/C)

**Prevención de la primera hemorragia en pacientes compensados y descompensados**

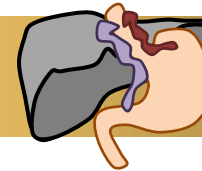
**Prevención de la recidiva hemorrágica asociados a LEB**

I; 1  
Grado 1  
Nivel 1b

I; 1  
Grado 1  
Nivel 1b

**Varices grandes +/- ascitis**

**Varices sangrantes +/- ascitis**

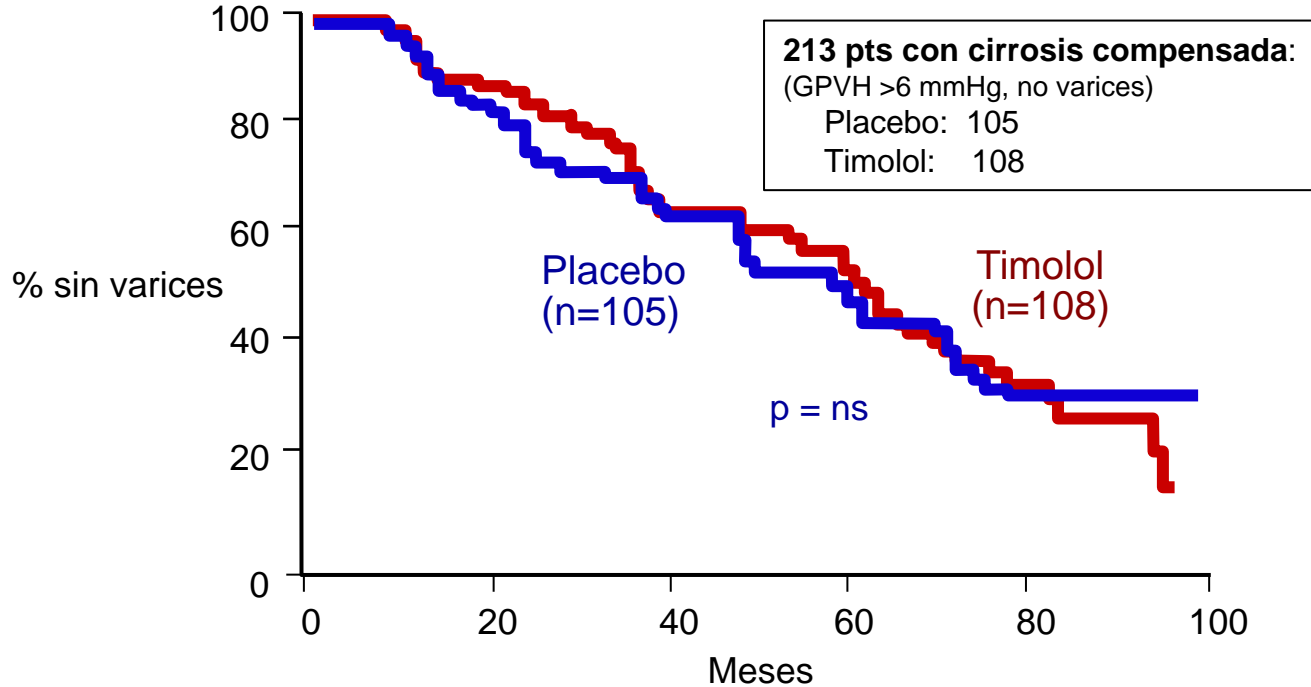


**Ascitis grave-refractaria**

# Los beta-bloqueantes no previenen la formación de varices esofágicas en la cirrosis compensada sin varices



## Formación de varices



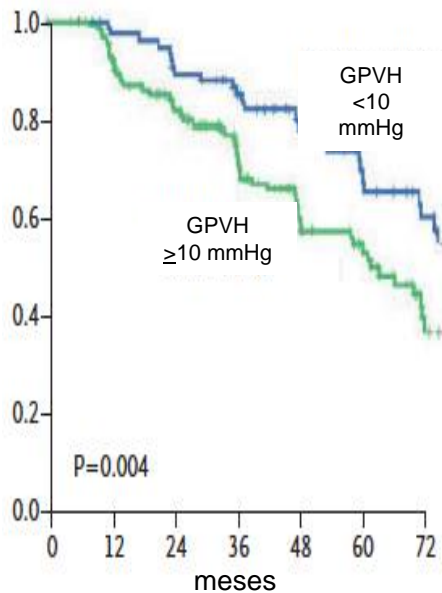
# Hipertensión portal clínicamente significativa (GPVH $\geq 10$ mmHg):

Predicador del desarrollo de varices, descompensación y carcinoma hepatocelular



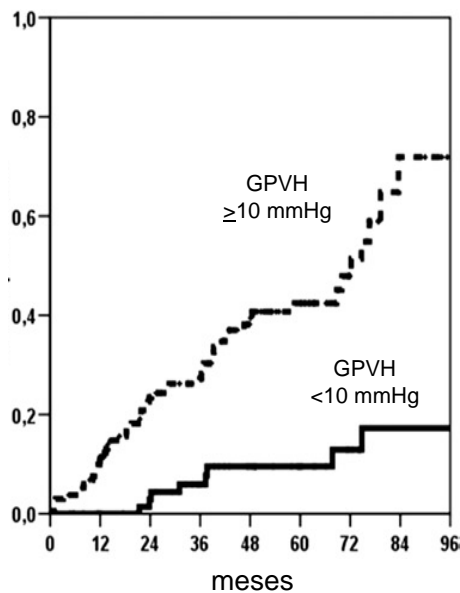
DIGESTIVO  
RAMON Y CAJAL  
MADRID

### Probabilidad de desarrollo de varices



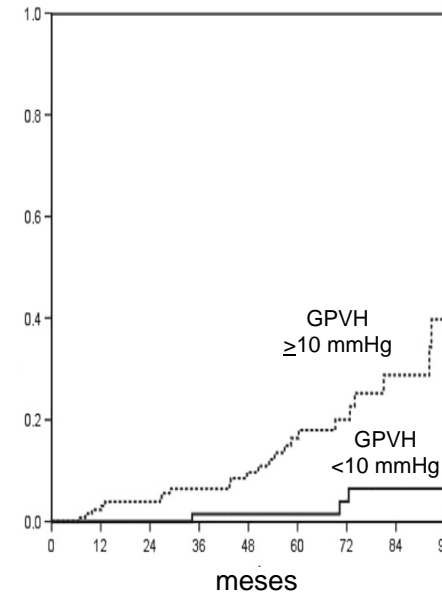
RJ Grossmann et al.  
NEJM 2005

### Probabilidad de descompensación clínica



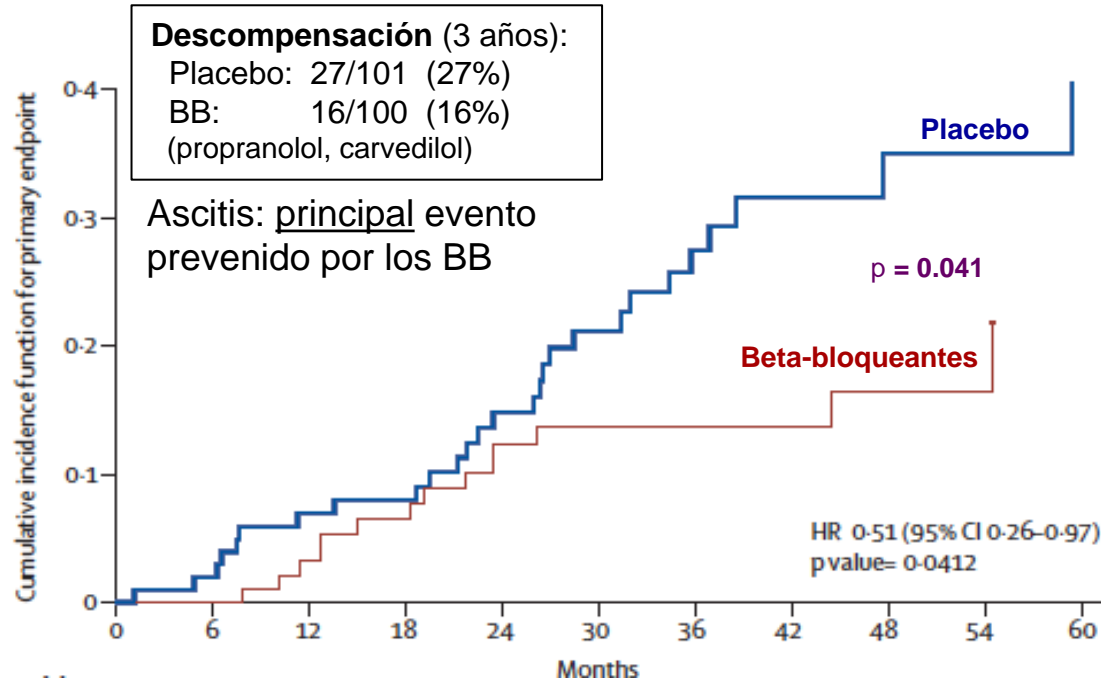
C Ripoll et al.  
Gastroenterology 2007

### Probabilidad de carcinoma hepatocelular



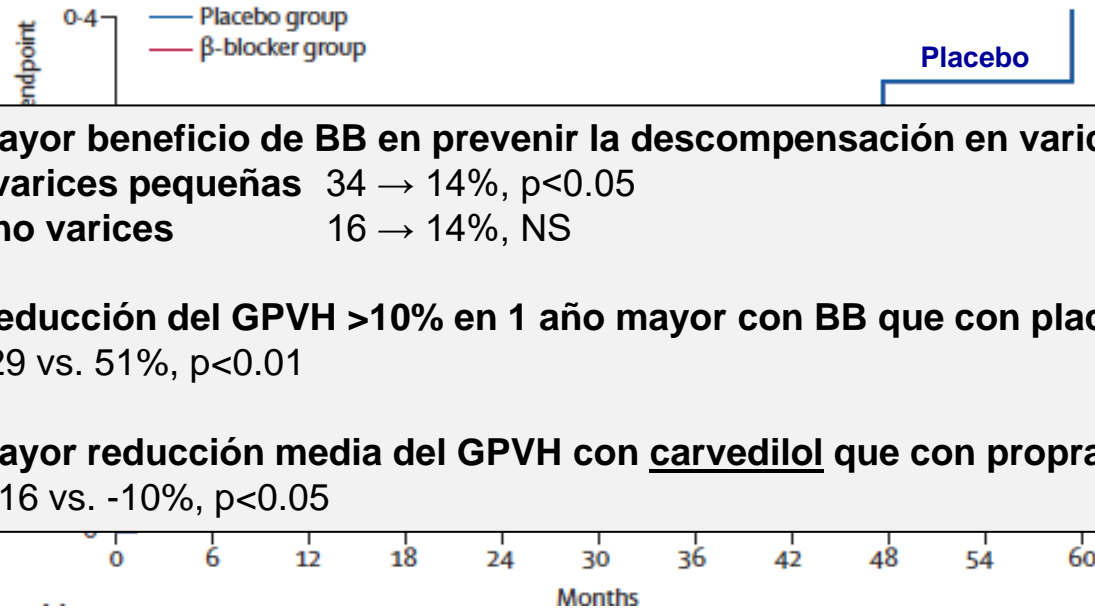
C Ripoll et al.  
JHEP 2009

## Descompensación y/o muerte





## Decompensación y/o muerte



- **Mayor beneficio de BB en prevenir la descompensación en varices pequeñas**  
varices pequeñas 34 → 14%,  $p < 0.05$   
no varices 16 → 14%, NS
- **Reducción del GPVH >10% en 1 año mayor con BB que con placebo**  
29 vs. 51%,  $p < 0.01$
- **Mayor reducción media del GPVH con carvedilol que con propranolol**  
-16 vs. -10%,  $p < 0.05$

PROFILAXIS

EVIDENCIA

RECOMENDACION

## Pre-primaria

## Prevención de descompensación

## Primaria

## Secundaria

1 Ensayo clínico:  
No previene varices  
Más efectos adversos

1 Ensayo clínico:  
Compensados con  
GPVH >10 mmHg:  
↓ Descompensación  
↑ Supervivencia

8 Ensayos clínicos  
2 Meta-análisis  
↓ Sangrado  
↑ Supervivencia

11 Ensayos clínicos  
2 Meta-análisis  
↓ Re-sangrado  
↑ Supervivencia  
(Child B/C)

No indicación  
para prevenir  
formación de  
varices

Indicado para  
prevenir  
descompensación  
en pacientes con  
varices pequeñas

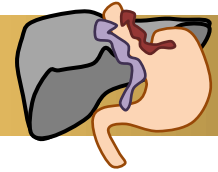
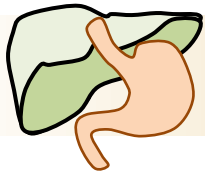
Prevención de la  
primera  
hemorragia en  
pacientes  
compensados y  
descompensados

Prevención de la  
recidiva  
hemorrágica  
asociados a  
LEB

I; 1  
Grado 1  
Nivel 1b

I; 1  
Grado 1  
Nivel 1b

I; 1  
Grado 1  
Nivel 1b



Hipertensión portal  
no significativa

Hipertensión portal  
significativa

Varices grandes  
+/- ascitis

Varices sangrantes  
+/- ascitis

Ascitis  
grave-refractaria

PROFILAXIS

EVIDENCIA

RECOMENDACION

## Pre-primaria

## Prevención de descompensación

## Primaria

## Secundaria

1 Ensayo clínico:  
No previene varices  
Más efectos adversos

1 Ensayo clínico:  
Compensados con  
GPVH >10 mmHg:  
↓ Descompensación  
↑ Supervivencia

8 Ensayos clínicos  
2 Meta-análisis  
↓ Sangrado  
↑ Supervivencia

11 Ensayos clínicos  
2 Meta-análisis  
↓ Re-sangrado  
↑ Supervivencia  
(Child B/C)

No indicación  
para prevenir  
formación de  
varices

Indicado para  
prevenir  
descompensación  
en pacientes con  
varices pequeñas

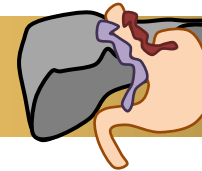
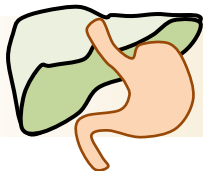
Prevención de la  
primera  
hemorragia en  
pacientes  
compensados y  
descompensados

Prevención de la  
recidiva  
hemorrágica  
asociados a  
LEB

I; 1  
Grado 1  
Nivel 1b

I; 1  
Grado 1  
Nivel 1b

I; 1  
Grado 1  
Nivel 1b



Hipertensión portal  
no significativa

Hipertensión portal  
significativa

Varices grandes  
+/- ascitis

Varices sangrantes  
+/- ascitis

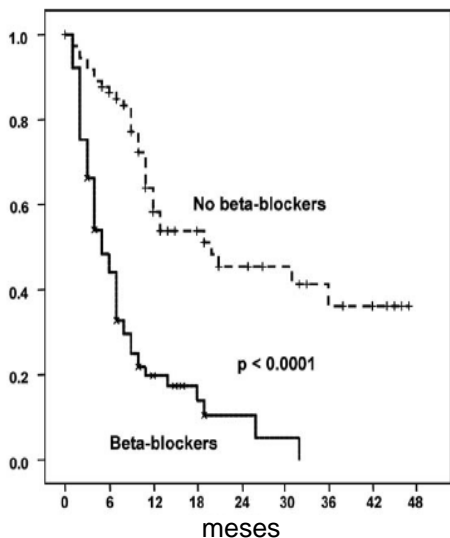
Ascitis  
grave-refractaria



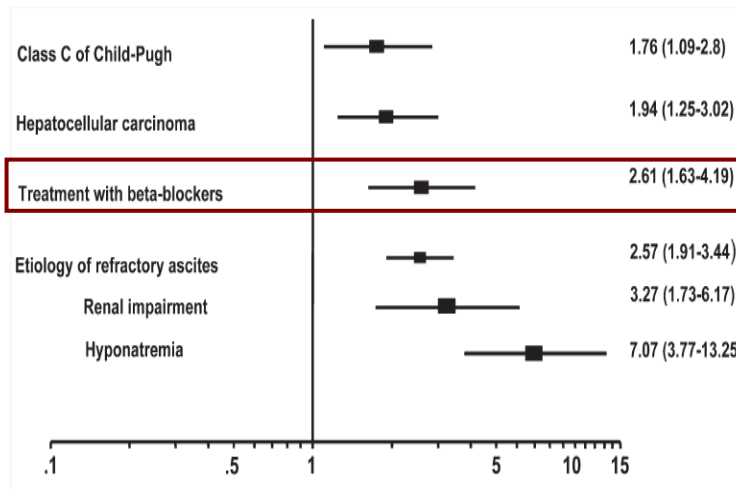
# Los beta-bloqueantes pueden aumentar la mortalidad en pacientes con ascitis refractaria

151 pacientes con cirrosis y **ascitis refractaria**

## Supervivencia

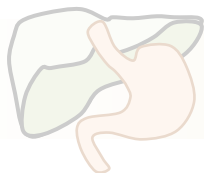


## Predictores independientes de muerte

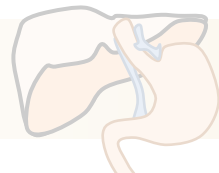


Hazard ratio

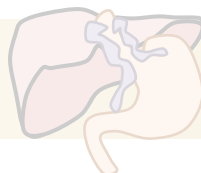
*T Sersté et al. Hepatology 2010*



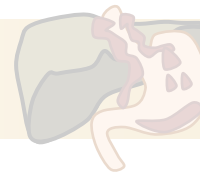
Hipertensión portal  
no significativa



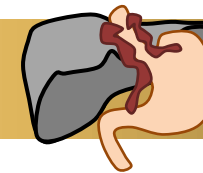
Hipertensión portal  
significativa



Varices grandes  
+/- ascitis



Varices sangrantes  
+/- ascitis



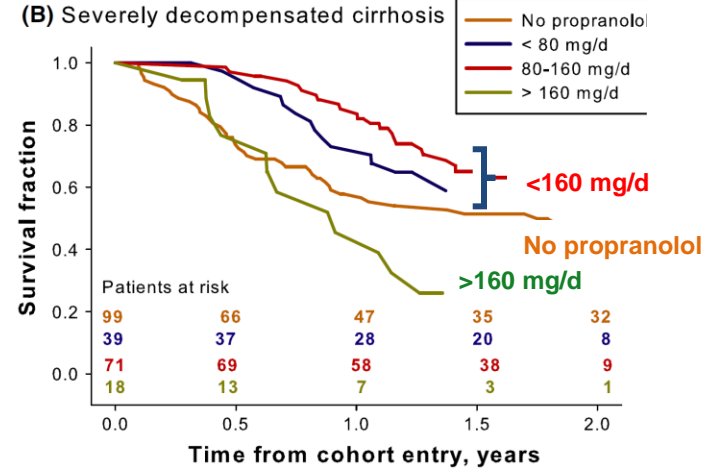
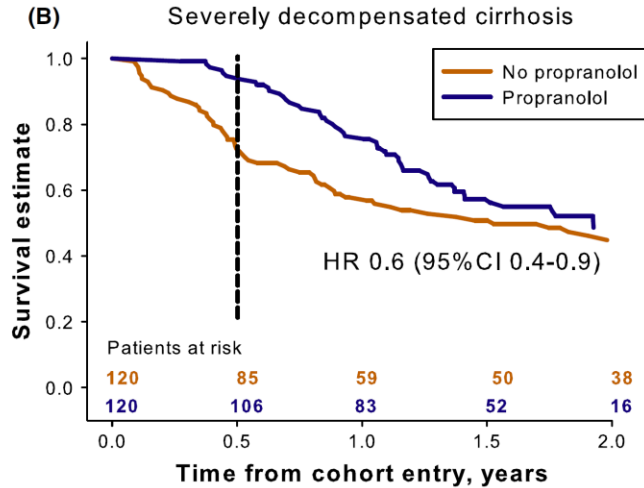
Ascitis  
grave-refractaria

# Beta-bloqueantes en pacientes con ascitis

	Serste Hepatology 2010		Kalambokis Gut 2016		Mandorfer Gastroenterol 2014		Leithead Gut 2014		Bossen Hepatology 2016		Mookerjee JHEP 2016		Sersté Liver Int 2015		Bang, Liver Int. 2016		Bhutta APT 2018		Giannelli JHEP 2019	
	BB	No BB	BB	No BB	BB	No BB	BB	No BB	BB	No BB	BB	No BB	BB	No BB	BB	No BB	BB	No BB	BB	No BB
<b>Pacientes</b>	77	74	30	10	245	362	159	163	562	636	164	185	48	91	129	515	167	199	291	293
<b>Población</b>	Ascitis refractaria		Cirrosis Child-Pugh C		Ascitis PBE		Ascitis en lista de espera de TH		Ascitis		ACLF		Hepatitis aguda alcohólica		Cirrosis "gravemente" descompensada		Ascitis refractaria		Lista espera trasplante	
<b>AR (%)</b>	100	100					35	37	46	53							100	100	34	31
<b>VVEE (%)</b>	100	4			90	62							98	70			100	28		
<b>Hemorr (%)</b>					18	15	40	25	30	13	43	17	7	3	33	22	37	23		
<b>MELD</b>	19	19			21	20	17	16	12	11	27	29	27	27			19	21	16	15
<b>PAM</b>	103	123			77	83	89	86	85	83	79	78	78	87			85	85		
<b>Mortalidad</b>	2,61 (1,63-4,19)		51% vs 11% (p<0,05)		1,64 (1,1-2,3)		0,35 (0,1-0,86)		1,02 (0,74-1,4)		0,60 (0,36-0,98)		1,34 (0,82-2,18)		0,4 (0,3-0,6)		1,58 (0,99-1,07)		1,96 (1,32-2,90)	
<b>AKI/SHR</b>	41% vs 27% (p>0,07)		65% vs 20% (p<0,05)		24% vs 11% (p<0,05)								HR 2,27 (1,48-3,47)		HR 0,5 (0,2-1,6)					
<b>Efecto global</b>	Nocivos		Nocivos		Nocivos en PBE (Aumentan riesgo de AKI)		Beneficiosos incluso en ascitis refractaria		Neutro		Beneficioso en ACLF		Aumenta el riesgo de AKI en HAA		Disminuyen la mortalidad		Seguros en ascitis refractaria		Nocivos en AR con LVSWI <64 g*/m/m <sup>2</sup>	

# En pacientes con ascitis refractaria, el propranolol se asocia a menor mortalidad cuando la dosis es <160 mg/d

## “Ascitis refractaria” >4 paracentesis

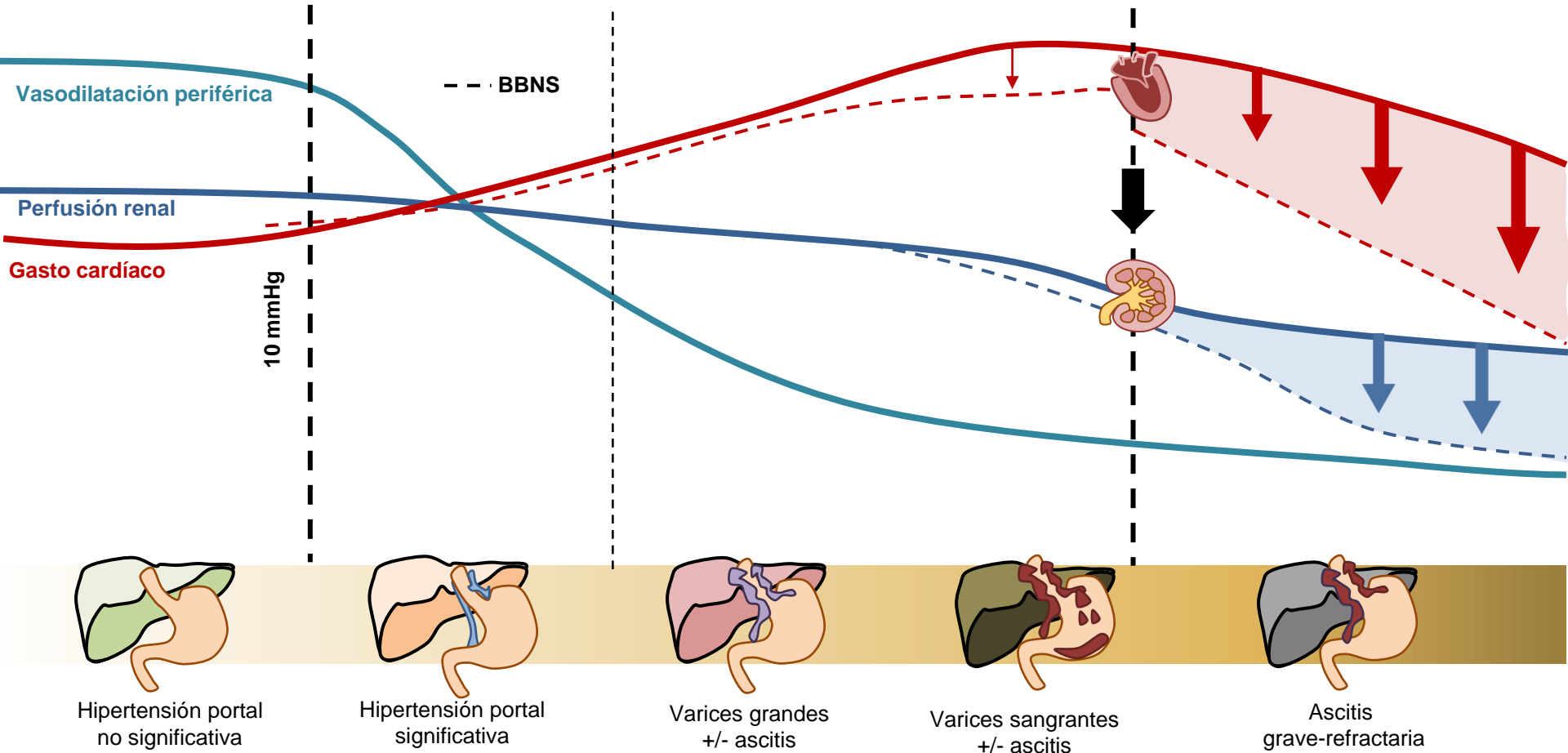


# Teoría de la ventana

A Krag, R Wiest, A Albillos, L Gluud. Gut 2012

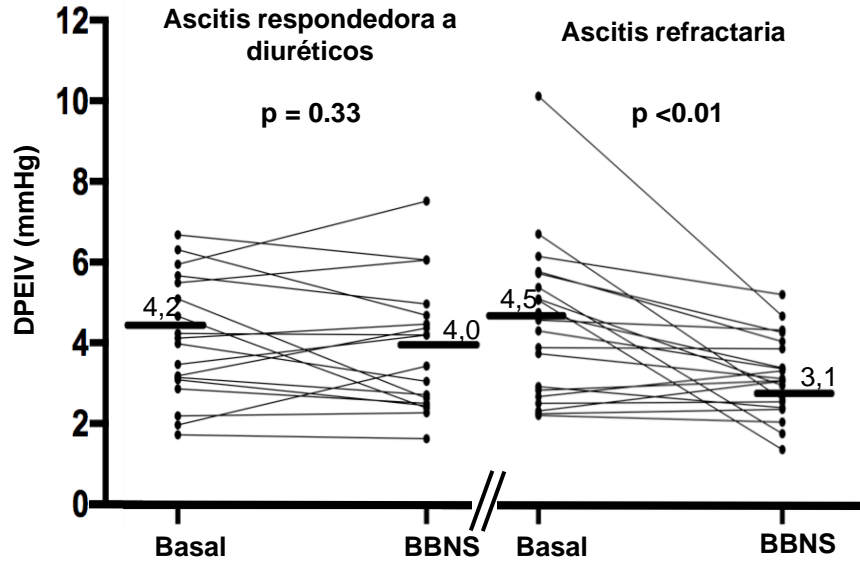


**DIGESTIVO**  
RAMON Y CAJAL  
MADRID

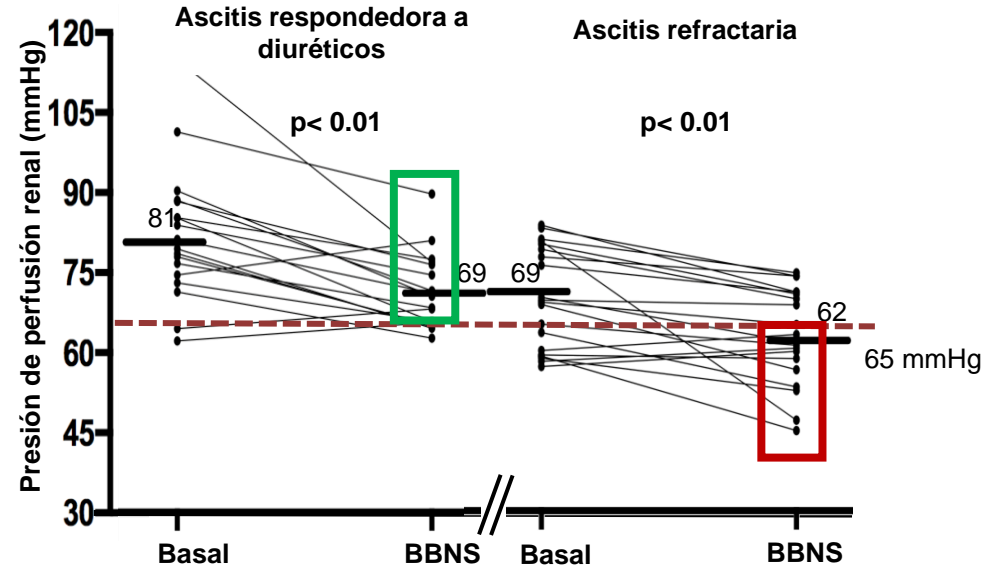


# Los beta-bloqueantes dañan la homeostasis circulatoria global y la función renal en pacientes con ascitis refractaria

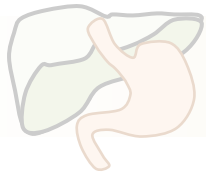
## Función sistólica del ventrículo izquierdo



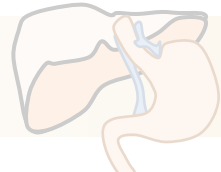
## Presión de perfusión renal



L Téllez, et al. JHEP 2020



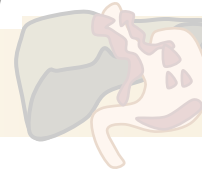
Hipertensión portal no significativa



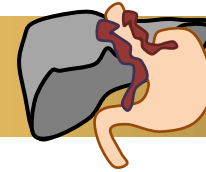
Hipertensión portal significativa



Varices grandes +/- ascitis



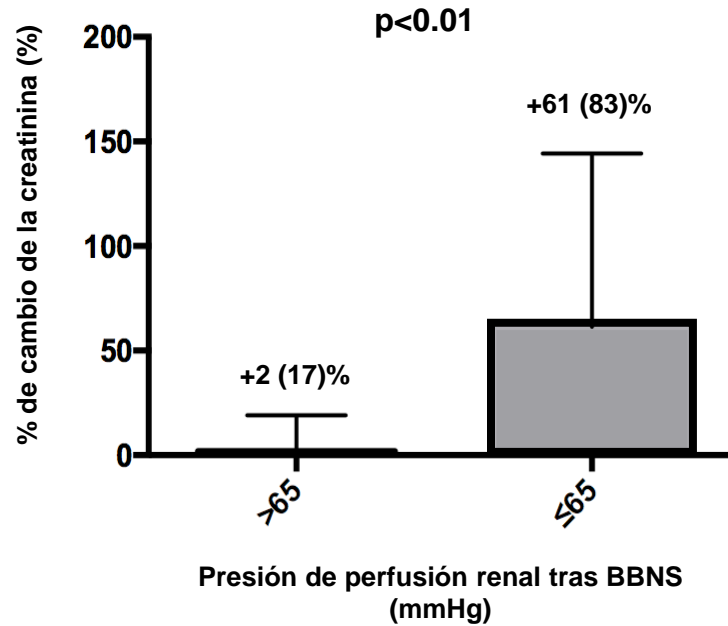
Varices sangrantes +/- ascitis



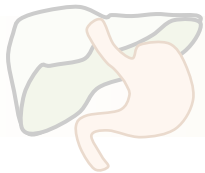
Ascitis grave-refractaria



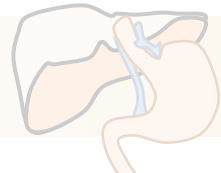
# Los beta-bloqueantes dañan la homeostasis circulatoria global y la función renal en pacientes con ascitis refractaria



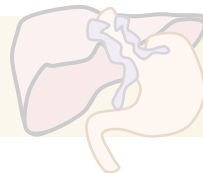
*L Téllez... A Albillos. JHEP 2020*



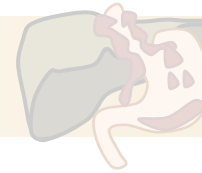
Hipertensión portal no significativa



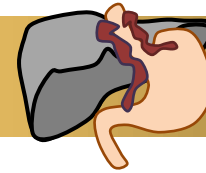
Hipertensión portal significativa



Varices grandes +/- ascitis

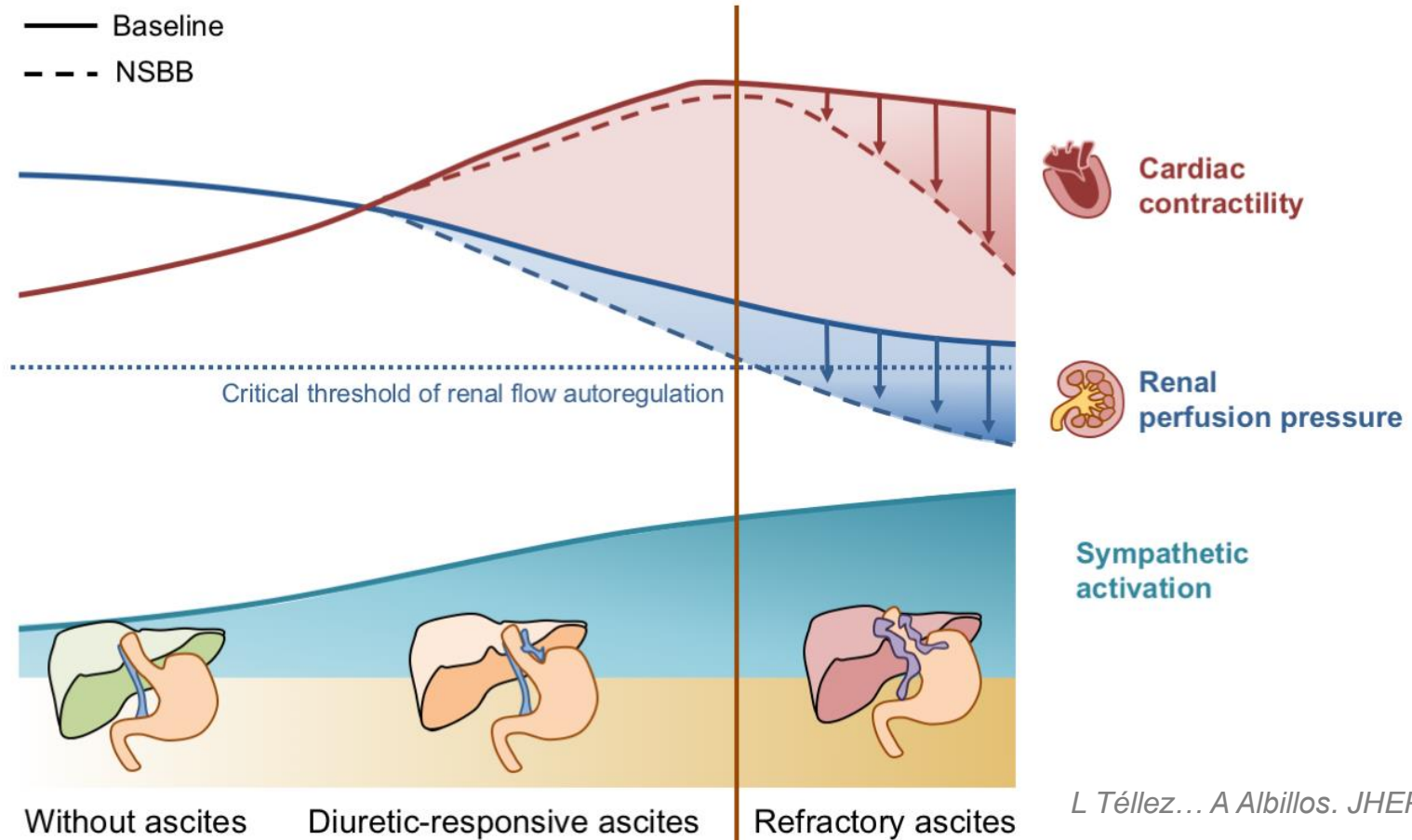


Varices sangrantes +/- ascitis



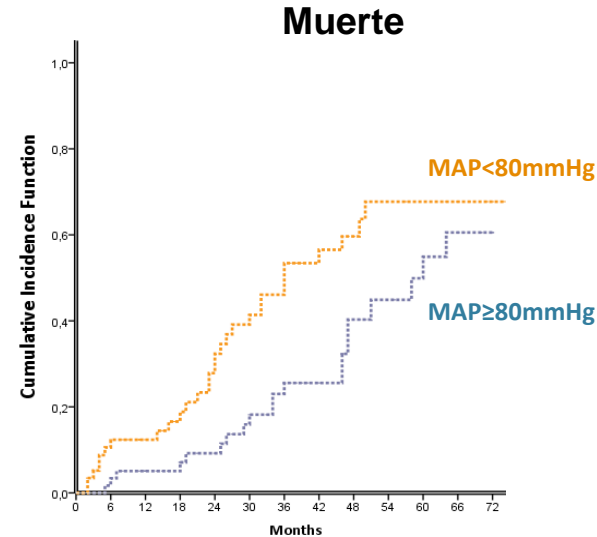
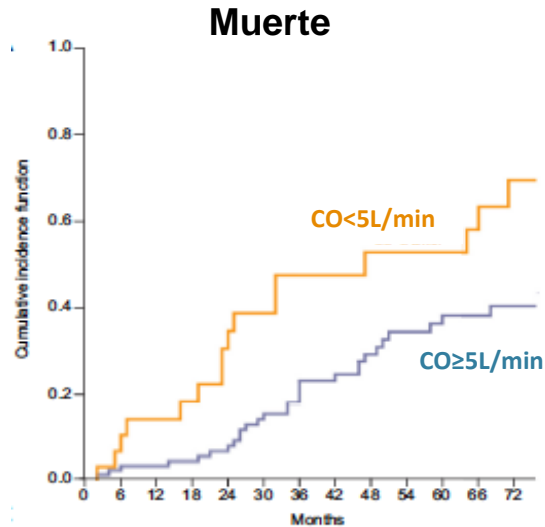
Ascitis grave-refractaria

# Confirmación de la teoría de la ventana en ascitis refractaria



# El efecto de los beta-bloqueantes en la función cardíaca puede comprometer la supervivencia

403 pacientes (48% descompensados) con cirrosis y varices grandes  
Tratamiento con BBNS para profilaxis primaria



### Pacientes sin ascitis

- Frecuencia cardiaca 50-55 lpm o dosis máxima tolerada
- BB (propranolol) titular dosis de 20 → **160 mg/d** (en 2 dosis)
- Carvedilol titular dosis de 6.25 → 12.5 mg/d

### Pacientes con ascitis

- Frecuencia cardiaca 50-55 lpm o dosis máxima tolerada
- BB (propranolol) titular dosis de 20 → **80 mg/d** (en 2 dosis)
- Carvedilol: **evitar!!**

### Pacientes con ascitis refractaria

- **Evitar !!**



### **Suspender/reducir la dosis BB en pacientes**

- Presión arterial sistólica <90 mmHg
- Daño renal agudo (AKI)
- Hiponatremia ( $\text{Na}^+$  <130 mEq/l)

### **Reiniciar BB**

- tras la normalización de los parámetros anteriores
- especialmente en la prevención del resangrado
- re-titular comenzando por dosis bajas



## **Beneficios de los beta-bloqueantes en pacientes con varices grandes con/sin ascitis:**

- Disminuyen el riesgo de primera y sucesivas hemorragias por varices
- Disminuyen el riesgo de otras complicaciones (ascitis, PBE,...)
- Aumentan la supervivencia

## **Beneficios de los beta-bloqueantes en pacientes con cirrosis compensada y varices pequeñas (CSPH)**

- Disminuyen el riesgo de descompensación
- Aumentan la supervivencia

## **Efectos nocivos de los beta-bloqueantes en pacientes con cirrosis avanzada con ascitis refractaria, hipotensión arterial y/o hiponatremia**

- Disminuyen de forma crítica la reserva cardíaca
- Comprometen la perfusión y la función renal

Importancia de **titular individualmente** la dosis de beta-bloqueantes

**Carvedilol** mejor que propranolol en prevención primaria en cirrosis compensada