

Nuevos efectos y aplicaciones para betabloqueantes en enfermedades hepáticas

Susana Almenara de Riquer.

Unidad de Farmacología Clínica del Hospital General Universitario de Alicante.

Presentación

Los betabloqueantes se utilizan en la cirrosis hepática para la prevención del sangrado por varices esofágicas desde la década de 1980. Desde entonces se han planteado numerosas cuestiones en cuanto a su seguridad y eficacia en diferentes situaciones y estadios de la enfermedad. Existe controversia acerca de su seguridad durante un episodio de descompensación hepática, aunque en estadios tempranos de la cirrosis podrían ser útiles para prevenir dichos episodios. Se ha observado además que podrían tener un efecto en la prevención y tratamiento del hepatocarcinoma. En este trabajo se revisan los estudios más relevantes publicados en torno a estas nuevas indicaciones de los betabloqueantes en la cirrosis hepática.

Resumen

Los betabloqueante no selectivos (BBNS) se utilizan en los pacientes con cirrosis en la prevención del sangrado por varices esofágicas cuando existen varices de alto riesgo de sangrado. Este efecto se supone consecuencia de la reducción de la presión portal a través del bloqueo beta-adrenérgico y las consiguientes vasoconstricción esplácnica y reducción del gasto cardíaco.

Además de la reducción de la presión portal, se conocen otros efectos de los BBNS en la cirrosis y resultados de estudios observacionales y de algún ensayo clínico aleatorizado sugieren que estos fármacos podrían utilizarse en la prevención del agrandamiento de las varices esofágicas pequeñas, en la prevención de la descompensación hepática y en la prevención y tratamiento del hepatocarcinoma, si bien todavía son necesarios ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados para recomendarlos en estas indicaciones. En cuanto a su seguridad, existe cierta controversia acerca de su utilización durante los episodios de descompensación hepática.

En el presente trabajo se revisan los potenciales efectos y la seguridad de los BBNS en diferentes indicaciones y estadios de la enfermedad hepática y los mecanismos de acción propuestos hasta el momento.

Palabras clave

Beta-bloquetantes, sistema adrenérgico, cirrosis, carcinoma hepatocelular, hipertensión, descompensación hepática.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Non-selective beta-blockers (NSBBs) are used in patients with cirrhosis to prevent bleeding from high risk esophageal varices. This effect is a consequence of portal pressure reduction through beta-2 adrenergic blockade and consequent splanchnic vasoconstriction and reduced cardiac output.

In addition to portal pressure reduction, other effects of NSBBs in cirrhosis are known, and the results of observational studies and some randomized clinical trials suggest that these drugs could be used in the prevention of enlargement of small esophageal varices, in the prevention of hepatic decompensation and in the prevention and treatment of hepatocellular carcinoma, although well-designed randomized clinical trials are still needed to recommend them in these indications. Regarding its safety, there is some controversy about its use during episodes of hepatic decompensation. In this paper, the potential effects and safety of NSBBs in different indications and stages of liver disease and the proposed mechanisms of action are reviewed.

Key words

Beta-blockers, adrenergic system, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, portal hypertension, hepatic decompensation.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Introducción

En 1962 se sintetizó el primer betabloqueante, el pronetolol (Black y Stephenson 1962) y si bien no se llegó a utilizar clínicamente por sus efectos adversos sirvió para confirmar la hipótesis del receptor dual adrenotrópico de Ahlquist (Ahlquist 1948). Dos años después nació el propranolol, el primer betabloqueante utilizado en la práctica clínica (Black et al. 1964) y el que más indicaciones tiene a día de hoy.

Los betabloqueantes se pueden diferenciar en selectivos y no selectivos dependiendo de su afinidad relativa hacia los receptores beta-1 y beta-2 adrenérgicos. Los selectivos (BBS) son aquellos con mayor afinidad por los receptores beta1, mientras que los no selectivos (BBNS) tienen una afinidad similar por ambos receptores. El carvedilol y el labetalol presentan además afinidad por los receptores alfa1-adrenérgicos, lo que les confiere un efecto vasodilatador. Al nebivolol también se le atribuye un efecto vasodilatador, aunque en este caso por su interacción con la vía de L-arginina/óxido nítrico (do Vale et al. 2019).

En España existen 12 fármacos comercializados bajo la definición de betabloqueante y aunque originalmente fueron concebidos para el tratamiento de enfermedades cardíacas actualmente se utilizan en multitud de indicaciones.

El uso de los Beta-bloqueantes en la cirrosis hepática

Actualmente el uso de los BBNS en la prevención del sangrado por varices esofágicas tanto primaria (en pacientes con varices de alto riesgo) como secundaria se encuentra ampliamente aceptado (Lesmana, Raharjo, y Gani 2020).

En sus estadios iniciales la cirrosis suele ser asintomática y encontrarse en un estado “compensado”, cuando todavía no han aparecido las consecuencias de la hipertensión portal (HTP) como la ascitis, el sangrado por varices esofágicas o la encefalopatía hepática. A medida que avanza la enfermedad y se desarrolla hipertensión portal se va haciendo más probable la ocurrencia de uno de estos eventos de “descompensación” que se asocian a una menor supervivencia (Ripoll, Zipprich, y Garcia-Tsao 2014). La presión portal se puede inferir en práctica clínica a partir de la medición del gradiente de presión venoso hepático (GPVH) (Iwao et al. 1994; Escorsell et al. 1999) y valores por encima de 10 mmHg se han asociado a una mayor probabilidad de presentar cirrosis descompensada (Albillos y Garcia-Tsao 2011).

En la cirrosis la resistencia intrahepática al flujo de entrada de sangre portal está aumentada mecánicamente por la fibrosis hepática y los nódulos de regeneración y dinámicamente por una disfunción endotelial en los sinusoides hepáticos que favorece la vasoconstricción sobre la vasodilatación (Gracia-Sancho, Marrone, y Fernández-Iglesias 2019). Por otra parte, conforme la cirrosis avanza y aumenta la presión portal, se produce vasodilatación esplácnica y se desarrollan colaterales portosistémicas, contribuyendo a un estado hiperdinámico y a una hipovolemia efectiva caracterizados por un

aumento del gasto cardíaco y una disminución de las resistencias periféricas. Esta circulación hiperkinética aumenta aún más el flujo sanguíneo a los órganos espláncnicos, lo que a su vez contribuye a un aumento adicional de la presión portal (Groszmann y Abraldes 2005).

En 1980, Lebrec et al. demostraron en un ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECCA) con 16 pacientes con cirrosis y hemorragia por varices esofágicas que el propranolol reducía el GPVH. Los autores teorizaron que la reducción de la presión portal probablemente se debiera a una disminución del flujo sanguíneo esplácnico como consecuencia de una reducción del gasto cardíaco (Lebrec et al. 1980). Posteriormente, se comprobó que el efecto del propranolol, un BBNS, en el descenso de la hipertensión portal era mayor que el producido por atenolol, un BBS (Hillon et al. 1982), los autores especularon con la idea de que los BBNS reducían el flujo de la vena porta no sólo a través de la reducción del gasto cardíaco sino también por la vasoconstricción de los vasos espláncnicos. La vasoconstricción esplácnica se produciría al bloquearse los receptores beta-2-adrenérgicos vasodilatadores, favoreciéndose así la actividad de los receptores alfa-adrenérgicos causantes de vasoconstricción (Price, Cooperman, y Warden 1967). Lo anterior fue corroborado en modelos de hipertensión portal en ratas por Groszmann et al. que atribuyeron el mantenimiento del estado de hipertensión portal, a pesar de la formación de colaterales portosistémicas a la vasodilatación esplácnica y al aumento del flujo portal subsiguiente (Sikuler, Kravetz, y Groszmann 1985). Groszman y Kroeger demostraron posteriormente que el bloqueo beta-2 adrenérgico reducía el flujo esplácnico (Kroeger y Groszmann 1985).

El carvedilol, un BBNS con acción alfa-bloqueante se recomienda también en la prevención del sangrado por varices esofágicas (Lesmana, Raharjo, y Gani 2020). De acuerdo con los resultados de un estudio en animales, el carvedilol disminuiría la presión portal a través de la reducción del flujo esplácnico y del descenso en las resistencias hepatocolaterales (Lin et al. 2006). Es posible además que el bloqueo de los receptores alfa-adrenérgicos contribuya también a una disminución de las resistencias intrahepáticas como se ha observado con el prazosín, un alfa-bloqueante (Albillo et al. 1994). En 2018 una revisión Cochrane de ensayos clínicos en pacientes con cirrosis y varices concluyó que la reducción del GPVH era mayor con el carvedilol que con otros NSBB (propranolol y nadolol) sin encontrarse diferencias en mortalidad, hemorragia digestiva alta o acontecimientos adversos. Sin embargo, los autores señalaban que los ensayos clínicos revisados eran de baja calidad (Zacharias et al. 2018).

Los BBNS en la prevención primaria del agrandamiento de varices esofágicas

Mientras que el tratamiento con BBNS en la prevención del sangrado por varices esofágicas en pacientes con varices de alto riesgo está aceptado, su utilización en estadios iniciales de la cirrosis se encuentra en discusión (Krag et al. 2012). Se ha propuesto como tratamiento en la prevención temprana del agrandamiento de las varices esofágicas pequeñas con resultados desalentadores en diferentes ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) (Lesmana, Raharjo, y Gani 2020), sin embargo un ECCA con 140 pacientes demostró una mayor proporción de pacientes sin progresión hacia varices grandes (79,4% vs 61,4%; $p=0,04$) y un mayor tiempo sin progresión hacia varices grandes (20,8 vs 18,7 meses, $p=0,04$) en el grupo que recibió carvedilol frente al grupo placebo (Bhardwaj et al. 2017), haciendo pensar que quizá este efecto se observe sólo con carvedilol y no con otros BBNS debido a que es más eficaz en la disminución de la hipertensión portal. Estos resultados son prometedores pero dado que el tratamiento con carvedilol no está exento de riesgos serían necesarios nuevos ECCA que demuestren un aumento de la supervivencia en pacientes con cirrosis y varices pequeñas de bajo riesgo de sangrado antes de recomendar su utilización en este grupo de pacientes.

Los BBNS y la disminución del riesgo de infección en cirrosis

Los BBNS son eficaces en la reducción del sangrado por varices esofágicas no sólo en los pacientes que responden hemodinámicamente al tra-

tamiento con descensos significativos del GPVH, sino también en una importante proporción de pacientes que no responden hemodinámicamente, lo que sucede en un 50-67% de los casos (Thalheimer, Bosch, y Burroughs 2007; Brunner, Berzigotti, y Bosch 2017). Además, el efecto observado de los BBNS en la reducción de la mortalidad en la cirrosis no se puede explicar sólo por la reducción que ejercen en el riesgo del sangrado por varices esofágicas (Funakoshi et al. 2012). Estas observaciones han conducido a una serie de trabajos en los que se trata de explicar este efecto beneficioso a través de una posible modulación de la respuesta inflamatoria e inmunológica de los BBNS en la prevención de ciertos desencadenantes de sangrado por varices esofágicas como la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) (Thalheimer, Bosch, y Burroughs 2007).

Los pacientes con cirrosis hepática tienen mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas siendo la PBE la infección más frecuente presentada en estos pacientes con una elevada tasa de mortalidad (Marciano et al. 2019). Las bacterias intestinales y los productos bacterianos como el ADN bacteriano o las endotoxinas cruzan la luz intestinal hacia los nódulos linfáticos mesentéricos asentándose en el líquido peritoneal en un proceso conocido como traslocación bacteriana (TB). Los principales mecanismos de TB propuestos en cirrosis son el sobrecrecimiento bacteriano, la alteración de la barrera mucosa intestinal y las deficiencias en la respuesta inmune local (Căruntu y Benea 2006).

Por otra parte, los pacientes con cirrosis presentan niveles elevados de noradrenalina y adrenalina en sangre, asociados a un aumento de la actividad simpática. A su vez los niveles de noradrenalina en sangre se correlacionan con el grado de hipertensión portal y la gravedad de la enfermedad (Henriksen et al. 1998). Tomando esta premisa de la hiperactividad del sistema adrenérgico se ha probado el efecto que tendría realizar una simpatectomía en animales con cirrosis y ascitis viéndose una disminución de la traslocación bacteriana y la migración de *E. coli* a la cavidad peritoneal y al torrente sanguíneo tras este procedimiento (Worlicek et al. 2010). El tratamiento con propranolol también se ha asociado a tasas más bajas de sobrecrecimiento bacteriano y TB y a un tránsito intestinal más rápido en ratas con cirrosis (Pérez-Paramo et al. 2000).

La hipótesis de un efecto de los BBNS en la prevención de la TB y por tanto la PBE se trasladó posteriormente a pacientes. En un primer estudio observacional llevado a cabo con 134 pacientes con cirrosis, el tratamiento con propranolol no se asoció a un menor riesgo de PBE (OR = 0,46, 95% IC: 0,17-1,22, $P = 0,17$), sin embargo los autores

no excluyeron un error estadístico tipo II alentando a realizar más investigaciones en este sentido (Cholongitas et al. 2006). Posteriormente, en un análisis post-hoc de un ensayo clínico con 230 pacientes con varices esofágicas en los que se aleatorizó para recibir terapia combinada (nadolol y mononitrato de isosorbide) o ligadura por bandas se analizó la incidencia de PBE en ambos grupos y se observó una menor probabilidad de presentar PBE adquirida en la comunidad en el grupo de tratamiento (18% versus 32% en 5 años; $P = 0,02$). La respuesta hemodinámica en estos pacientes se asoció además a una menor probabilidad de PBE. (Gonzalez-Suarez et al. 2006). El trabajo más reciente publicado en este sentido es un estudio observacional en el que se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 2165 pacientes con cirrosis y se analizaron los ingresos hospitalarios por infecciones en cada grupo (tratados con BBNS vs no tratados) mediante un emparejamiento por índice de propensión. Los pacientes no tratados con BBNS tuvieron mayor probabilidad de presentar ingreso hospitalario por infección, en general OR = 2,5; 95% IC 1,6-3,5), por bacteriemia (OR = 6,1; 95% IC 2,4-15,6) y por PBE (OR = 4,2; 95% IC 1,6-11,0). No se encontraron diferencias entre grupos en cuanto a infecciones urinarias ni neumonía (Sasso y Rockey 2021).

Ahondando en los mecanismos que puedan explicar el efecto de los beta-bloqueantes en la disminución del riesgo de PBE en la cirrosis se han realizado diversos estudios experimentales. En primer lugar se conoce la existencia de una comunicación entre el sistema inmunológico y el sistema adrenérgico mediada en mayor medida por los receptores beta2-adrenérgicos que se encuentran en la superficie de las células mononucleares (Marino y Cosentino 2013). Sin embargo, otros receptores adrenérgicos y tipos celulares podrían tener un importante papel en el desarrollo de PBE. Se ha sugerido que el receptor beta1-adrenérgico podría mediar la modulación de la noradrenalina hepática en la respuesta proinflamatoria en la PBE. Así lo muestra un estudio en ratones con cirrosis inducida en el que la presencia de ADN-bacteriano en tejido hepático, un marcador de TB, se asoció a niveles más elevados del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa), interleucina (IL)-6 y noradrenalina y con mayores niveles de expresión del receptor beta1-adrenérgico en el hígado (Zapater et al. 2012).

Los BBNS podrían actuar modificando la permeabilidad intestinal. En un estudio con 50 pacientes con cirrosis, la mayoría de ellos en estado compensado, a los que se les realizaron test para evaluar la permeabilidad intestinal (con el test de sacarosa-lactulosa-manitol) y la TB (con la medición de la proteína de unión a polisacáridos y la IL-6 en sangre) y a los que se les midió el GPVH antes

y después del tratamiento con BBNS, se observó una correlación entre el GPVH y marcadores de permeabilidad intestinal y de TB y una disminución en estos marcadores durante el tratamiento con BBNS independiente de la respuesta hemodinámica de los pacientes (Reiberger et al. 2013).

Los BBNS se han asociado a niveles más elevados de IL-6 durante una descompensación ascítica y a una mayor capacidad fagocítica de monocitos y macrófagos ante un episodio de TB en este contexto. Estas conclusiones se extraen de un estudio realizado en 63 pacientes con cirrosis (30 de los cuales mantenían tratamiento con BBNS de manera crónica) en los que se midieron marcadores de respuesta inflamatoria y TB en sangre durante un episodio de descompensación ascítica. En los pacientes tratados con BBNS se vieron niveles más elevados de IL-6 durante los episodios de descompensación ascítica con independencia de la presencia de ADN bacteriano en sangre. En los pacientes no tratados con BBNS, sin embargo, los niveles de IL-6, interferón-gamma (IFN-gamma) e IL-10 fueron significativamente mayores en aquéllos que presentaron ADN bacteriano en sangre frente a los que no, mientras que los niveles de estas citocinas en los pacientes tratados con BBNS fueron similares en ambos grupos. Los pacientes tratados con BBNS mostraron además una mayor capacidad fagocítica de monocitos y granulocitos en presencia de ADN bacteriano. (Gimenez et al. 2018). En esta dirección se ha observado también una mayor respuesta a la adrenalina por parte de las células mononucleares de pacientes cirróticos estables tratados con BBNS (Almenara et al. 2020).

Otro mecanismo propuesto por el que los BBNS podrían disminuir el riesgo de PBE es el de un posible efecto antioxidante sistémico que tendrían según se demostró en un estudio llevado a cabo en 14 pacientes con cirrosis y varices esofágicas y 14 controles sanos. En los pacientes con cirrosis se observaron mayores concentraciones de productos de peroxidación lipídica temprana y tardía y de endotoxina en comparación a los voluntario sanos, que se redujeron significativamente tras un mes de tratamiento con propranolol (Taprantzi et al. 2018).

El uso de BBNS en la prevención de la descompensación hepática

En 2019 se publicó un ECCA con 201 pacientes en el que se demostraba una disminución del riesgo de descompensación en los pacientes con cirrosis compensada y un GPVH mayor o igual a 10 mmHg sin presencia de varices de alto riesgo. Los pacientes que respondían hemodinámicamente recibían propranolol o placebo y los que no respondían carvedilol o placebo. El objetivo

primario fue la presencia de descompensación (definida como ascitis, sangrado o encefalopatía) o muerte. El objetivo primario ocurrió en un 16% de los pacientes tratados con BBNS y en un 27% de los que recibieron placebo (HR= 0,51, IC 95% 0,26-0,97, $p=0,041$). La incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos (Villanueva et al. 2019).

Los resultados obtenidos en este estudio podrían ampliar la indicación de los BBNS a los pacientes estables sin varices de alto grado y un GPVH mayor o igual a 10 mmHg. Aunque esta indicación se encontraría muy limitada por el procedimiento empleado para medir el GPVH que implica ciertos riesgos y no se hace rutinariamente en pacientes con cirrosis compensada.

El tratamiento con BBNS durante la descompensación hepática

Los BBNS tienen efectos adversos idiosincrásicos en los pacientes con cirrosis que son más probables encontrar en estados avanzados de la enfermedad. Varios estudios indican que los BBNS en pacientes descompensados o con enfermedad avanzada pueden aumentar el riesgo de presentar daño renal agudo (Sersté et al. 2015), síndrome hepatorenal (Mandorfer et al. 2014), disfunción circulatoria inducida por paracentesis (Sersté et al. 2011) y trombosis portal (Qi, Bai, y Fan 2014).

Existe gran controversia acerca del balance entre beneficios y riesgos que aportan los BBNS en los pacientes con cirrosis descompensada desde que en 2010 se publicaran los resultados de un estudio observacional en pacientes con ascitis refractaria, en el que se observó un aumento de la mortalidad en los tratados con BBNS. La mediana de supervivencia fue de 20 meses (IC 95% = 4,8-35,2 meses) en los no tratados con propranolol y de 5 meses (IC 95% = 3,5-6,5 meses) en los tratados con propranolol ($P = 0.0001$) (Sersté et al. 2010). Este estudio tuvo una gran trascendencia, pero también ha sido fuertemente criticado por el pobre control de variables confusoras y porque el grupo tratado con propranolol recibió dosis muy elevadas (Yoon, Liu, y Lee 2021).

Esta observación llevó a hipotetizar sobre una posible “ventana terapéutica” para los BBNS en el tratamiento de la cirrosis, fuera de la cual los riesgos superarían los beneficios. Esta ventana se abriría al aumentar el GPVH por encima de 10 mmHg y se cerraría al presentarse los signos y síntomas de la cirrosis avanzada con la aparición de ascitis refractaria (Krag et al. 2012).

El tratamiento con BBNS se ha asociado también a una mayor mortalidad en los casos de PBE. En un estudio observacional retrospectivo se analizó

el efecto de los BBNS en la supervivencia libre de trasplante en 607 pacientes tras una primera paracentesis y se vio que los BBNS aumentaban la supervivencia en pacientes sin PBE (HR=0,75, IC 95% 0,58-0,97) y reducían los días de hospitalización (19,4 vs 23,9 días/año). Sin embargo, en los pacientes que presentaron PBE los tratados con BBNS tuvieron una menor supervivencia libre de trasplante (HR= 1,58, IC 95% 1,10-2,27) y más días de hospitalización al año (29,6 vs 23,7 días/persona-año). Una proporción mayor de pacientes tratados con BBNS tuvo síndrome hepatorenal (24% vs 11%, $p= 0,027$) y daño renal grado C (20% vs 8%, $p=0,021$) (Mandorfer et al. 2014).

Sin embargo, más recientemente se han publicado varios estudios que parecen contradecir la hipótesis de la “ventana terapéutica”. En 2016 se realizó un análisis post-hoc de 3 ECCA con 1198 pacientes con cirrosis incluidos y seguidos durante un año en el que se observó que la mortalidad por todas las causas era similar en ambos grupos con una razón de riesgos (HR) ajustada de 0,92 (IC 95% 0,72-1,18). Específicamente la mortalidad por todas las causas en el subgrupo de 588 pacientes con ascitis refractaria también fue similar en ambos grupos (HR= 1,02, IC 95% 0,74-1,40). La mortalidad relacionada con la cirrosis tampoco fue mayor en el grupo de BBNS (HR= 1,00, IC 95% 0,76-1,31) (Bossen et al. 2016).

En la insuficiencia hepática aguda sobre crónica (IHAC), concepto que se refiere a una descompensación aguda asociada al fallo de diferentes órganos, se ha visto un nivel más bajo de los parámetros asociados a la inflamación como número de glóbulos blancos, PCR e IL6 en los pacientes tratados con BBNS (Jachs et al. 2021). En otro estudio prospectivo que incluyó 349 pacientes con IHAC se vio que los BBNS fueron seguros y se asociaron a una reducción significativa del riesgo de morir (reducción estimada del riesgo 0,60; IC 95%: 0,361–0,985) (Mookerjee et al. 2016).

En cuanto a la encefalopatía hepática recientemente se ha visto una disminución del riesgo de muerte en este contexto asociada al tratamiento con propranolol. En este estudio se incluyeron 4754 pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática. La media de supervivencia fue mayor en el grupo tratado con propranolol (3,46 vs 1, 88 años, $P<0.001$). Se observó además un aumento de la supervivencia con dosis más elevadas (>30 mg/día) (Lee et al. 2020).

El uso de los BBNS en cirrosis durante una descompensación sigue siendo controvertido y aunque el resultado de estudios observacionales recientes habla a su favor, son necesarios ECCA bien diseñados que demuestren su seguridad y eficacia en este contexto.

Los BBNS y la disminución del riesgo de desarrollar hepatocarcinoma

La cirrosis predispone a padecer hepatocarcinoma (HCC), de hecho la mayor parte de los pacientes que desarrollan HCC tienen una cirrosis subyacente siendo infrecuente encontrarlo fuera de este contexto (Janevska, Chaloska-Ivanova, y Janevski 2015).

Existen varias hipótesis acerca de los mecanismos por los cuales los BBNS podrían influir en el desarrollo del HCC (Thiele et al. 2013). En primer lugar, se han observado diferentes efectos del estrés y de las catecolaminas en el desarrollo y proliferación de las células tumorales (Thaker y Sood 2008) y también se conocen algunos de sus efectos en la regulación de la respuesta inmunitaria asociada (Colon-Echevarria et al. 2019). Por otra parte la expresión de receptores beta2-adrenérgicos está aumentada en las células del HCC en comparación con las células sanas (Kassahun et al. 2012). También se conoce el efecto de la inflamación en la transformación maligna de los hepatocitos (Yu, Ling, y Wang 2018) pudiendo los BBNS influir positivamente en este aspecto al disminuir el riesgo de TB y PBE. Otra posibilidad es que los BBNS reduzcan la angiogénesis tumoral a través del factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) de manera similar a como lo hacen en el hemangioma (Lamy et al. 2010). Además de lo anterior, el efecto de los BBNS en la prevención del HCC en cirrosis podría estar en relación al descenso de la presión portal que producen ya que el GPVH se ha asociado a mayor riesgo de HCC y los pacientes con un GPVH mayor de 10 mmHg tienen una incidencia 6 veces mayor de HCC (Ripoll et al. 2009).

Se han realizado varios estudios con el objetivo de demostrar el efecto de los BBNS en la disminución del riesgo de HCC. En un meta-análisis que incluía datos de 12 ECCA en los que se comparaban los BBNS con otras intervenciones para el tratamiento de las varices esofágicas se observó una menor proporción de pacientes que desarrollaron HCC en los tratados con BBNS. Cuarenta y siete de los 694 pacientes aleatorizados a BBNS desarrollaron HCC vs 65 de los 697 controles (diferencia de riesgo de $-0,026$; IC 95% $-0,052$ a $-0,001$; número necesario a tratar de 38 pacientes) (Thiele et al. 2015). Resultados similares en cuanto a la reducción del riesgo con el tratamiento con BBNS se han obtenido en estudios observacionales. En un estudio observacional retrospectivo que incluyó a 173 pacientes con cirrosis se observó una proporción menor de HCC en el grupo tratado con betabloqueantes (6 vs. 3%, a los 5 años; 19 vs. 6% a los 10 años; 24 vs. 16% a los 15 años; $P=0.048$). En el análisis multivariante la toma de betabloqueantes fue la única variable asociada significativamente con el desarrollo de HCC (Herrera et al. 2016). En esta dirección, otro estudio retrospectivo más re-

ciente que incluyó 107.428 pacientes observó un menor riesgo de padecer HCC entre los tratados con BBNS independientemente del tipo de BBNS [HR: carvedilol 0,61 (IC 95% 0,51-0,73), nadolol 0,74 (IC 95% 0,63-0,87), propranolol 0,75 (IC 95% 0,66-0,84)] (Wijarnpreecha et al. 2021).

El tratamiento con BBNS tras el desarrollo de HCC

El efecto del tratamiento con BBNS en el HCC parece no limitarse a la prevención, sino que también se ha asociado a una mayor supervivencia una vez diagnosticado. En un reciente meta-análisis que incluyó 3 estudios observacionales retrospectivos y 5148 pacientes se observó una menor mortalidad en los pacientes tratados con BBNS (HR = 0,69; IC 95% 0,54-0,88). En cuanto a la mortalidad específica por cáncer, un estudio retrospectivo que incluyó a 2104 pacientes con HCC observó una menor mortalidad por cáncer en los pacientes tratados con BBNS (HR= 0,82 IC 95% 0,72–0,94) (Udumyan et al. 2020).

Conclusiones

El tratamiento con BBNS en pacientes con cirrosis se encuentra ampliamente aceptado en la prevención del sangrado por varices esofágicas de alto riesgo de sangrado. Si bien los datos acerca de su utilidad más allá de esta indicación son escasos su utilización podría ampliarse a la prevención del agrandamiento de varices esofágicas de pequeño tamaño, donde se han visto resultados alentadores con carvedilol en un ECCA, pero no con otros BBNS.

Otra indicación emergente es la de la prevención de la descompensación en pacientes con cirrosis compensada y un GPVH mayor de 10 mmHg según se ha visto en un ECCA, aunque la medición del GPVH entraña ciertos riesgos y no parece factible su realización de manera rutinaria en pacientes sin sintomatología. Por otra parte, no se han realizado ECCA que evalúen la eficacia y seguridad de los BBNS durante un episodio de descompensación.

En cuanto a los efectos de los BBNS en la disminución del riesgo de PBE y el desarrollo y progresión del HCC parecen estar en relación no sólo con la disminución de la presión portal, sino también con su efecto en la motilidad intestinal, la neuromodulación del sistema inmunológico, la disminución de la inflamación y la inhibición de la angiogénesis.

Para poder ampliar las indicaciones de los BBNS en la prevención de descompensación hepática, en la prevención del HCC y en el tratamiento del HCC es necesario realizar ECCA bien diseñados cuyos resultados se puedan trasladar a la práctica clínica.

Referencias

- Ahlquist, Raymond P. 1948. «A STUDY OF THE ADRENOTROPIC RECEPTORS». *American Journal of Physiology-Legacy Content* 153 (3): 586-600. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1948.153.3.586>.
- Albillos, Agustín, y Guadalupe Garcia-Tsao. 2011. «Classification of Cirrhosis: The Clinical Use of HVPG Measurements». *Disease Markers* 31 (3): 121-28. <https://doi.org/10.1155/2011/706032>.
- Albillos, Agustin, Jose Luis Lledó, Rafael Bañares, Irma Rossi, Jerónimo Iborra, Jose Luis Calleja, Aurelio Garrido, Pedro Escartin, y Jaime Bosch. 1994. «Hemodynamic effects of α -adrenergic blockade with prazosin in cirrhotic patients with portal hypertension». *Hepatology* 20 (3): 611-17.
- Almenara, Susana, Beatriz Lozano, Paula Gimenez, Ivan Herrera, Cayetano Miralles, Pablo Bellot, María Rodríguez, Rubén Francés, Jose M. Gonzalez-Navajas, y Sonia Pascual. 2020. «Functionality of beta-adrenergic receptors in patients with cirrhosis treated chronically with non-selective beta-blockers». *Hepatology International* 14 (5): 858-68.
- Bhardwaj, Ankit, Chandan Kumar Kedarisetty, Chitranshu Vashishtha, Ajeet Singh Bhadoria, Ankur Jindal, Guresh Kumar, Ashok Choudhary, S. M. Shasthy, Rakhi Maiwall, y Manoj Kumar. 2017. «Carvedilol delays the progression of small oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomised placebo-controlled trial». *Gut* 66 (10): 1838-43.
- Black, J. W., A. F. Crowther, R. G. Shanks, L. H. Smith, y A. C. Dornhorst. 1964. «A NEW ADRENERGIC: BETA-RECEPTOR ANTAGONIST». *The Lancet* 283 (7342): 1080-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(64\)91275-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(64)91275-9).
- Black, J. W., y J. S. Stephenson. 1962. «Pharmacology of a New Adrenergic Beta-Receptor-Blocking Compound (Nethalide)». *Lancet (London, England)* 2 (7251): 311-14. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(62\)90103-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(62)90103-4).
- Bossen, Lars, Aleksander Krag, Hendrik Vilstrup, Hugh Watson, y Peter Jepsen. 2016. «Nonselective β -Blockers Do Not Affect Mortality in Cirrhosis Patients with Ascites: Post Hoc Analysis of Three Randomized Controlled Trials with 1198 Patients». *Hepatology* 63 (6): 1968-76. <https://doi.org/10.1002/hep.28352>.
- Brunner, Felix, Annalisa Berzigotti, y Jaime Bosch. 2017. «Prevention and Treatment of Variceal Haemorrhage in 2017». *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver* 37 Suppl 1 (enero): 104-15. <https://doi.org/10.1111/liv.13277>.
- Căruntu, Florin Alexandru, y Loredana Benea. 2006. «Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis, treatment». *Journal of gastrointestinal and liver diseases: JGLD* 15 (1): 51-56.
- Cholongitas, Evangelos, George V Papatheodoridis, Emanuel K Manesis, Andrew K Burroughs, y Athanasios J Archimandritis. 2006. «Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients: Is Prophylactic Propranolol Therapy Beneficial?». *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 21 (3): 581-87. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03982.x>.
- Colon-Echevarria, Claudia B., Rocio Lamboy-Caraballo, Alexandra N. Aquino-Acevedo, y Guillermo N. Armaiz-Pena. 2019. «Neuroendocrine Regulation of Tumor-Associated Immune Cells». *Frontiers in Oncology* 9. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/onc.2019.01077>.
- Escorsell, Àngels, Concepció Bru, Rosa Gilabert, Eduardo Moitinho, Juan Carlos García-Pagán, y Jaime Bosch. 1999. «Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis». *Hepatology* 30 (6): 1393-97.
- Funakoshi, Natalie, Yohan Duny, Jean-Christophe Valats, Frédérique Ségalas-Largey, Nicolas Flori, Michael Bismuth, Jean-Pierre Daurès, y Pierre Blanc. 2012. «Meta-Analysis: Beta-Blockers versus Banding Ligation for Primary Prophylaxis of Esophageal Variceal Bleeding». *Annals of Hepatology* 11 (3): 369-83. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)30934-2](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)30934-2).
- Gimenez, Paula, Irma Garcia-Martinez, Rubén Francés, Jose M. Gonzalez-Navajas, Montserrat Mauri, Rocio Alfayate, Susana Almenara, et al. 2018. «Treatment with Non-Selective Beta-Blockers Affects the Systemic Inflammatory Response to Bacterial DNA in Patients with Cirrhosis». *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver* 38 (12): 2219-27. <https://doi.org/10.1111/liv.13890>.
- Gonzalez-Suarez, Begoña, Carlos Guarner, Candid Villanueva, Josep Minana, German Soriano, Adolfo Gallego, Sergio Sainz, Xavier Torras, Xavier Cusso, y Joaquim Balanzo. 2006. «Pharmacologic Treatment of Portal Hypertension in the Prevention of Community-Acquired Spontaneous Bacterial Peritonitis». *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 18 (1): 49-55. <https://doi.org/10.1097/00042737-200601000-00009>.
- Gracia-Sancho, Jordi, Giusi Marrone, y Anabel Fernández-Iglesias. 2019. «Hepatic Microcirculation and Mechanisms of Portal Hypertension». *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 16 (4): 221-34. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0097-3>.
- Groszmann, Roberto J., y Juan G. Abraldes. 2005. «Portal Hypertension: From Bedside to Bench». *Journal of Clinical Gastroenterology* 39 (4): S125. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000155552.14396.3d>.
- Henriksen, Jens H., Søren Møller, Helmer Ring-Larsen, y Niels Juel Christensen. 1998. «The sympathetic nervous system in liver disease». *Journal of hepatology* 29 (2): 328-41.
- Herrera, Iván, Sonia Pascual, Pedro Zapater, Fernando Carnicer, Pablo Bellot, y Jose Maria Palazon. 2016. «The use of β -blockers is associated with a lower risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis». *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 28 (10): 1194-97.
- Hillon, Patrick, Didier Lebrec, Cristina Muñoz, Michel Jungers, Gerard Goldfarb, y Jean-Pierre Benhamou. 1982. «Comparison of the effects of a cardioselective and a nonselective β -blocker on portal hypertension in patients with cirrhosis». *Hepatology* 2 (5): 528S-531S.
- Iwao, Tadashi, Atsushi Toyonaga, Motoki Ikegami, Michihiro Sumino, Kazuhiko Oho, Munenori Sakaki, Hiroyuki Shigemori, Masafumi Nakayama, y Kyuichi Tanikawa. 1994. «Wedged hepatic venous pressure reflects portal venous pressure during vasoactive drug

- administration in nonalcoholic cirrhosis». *Digestive diseases and sciences* 39 (11): 2439-44.
23. Jachs, Mathias, Lukas Hartl, Dunja Schaufler, Christopher Desbalmes, Benedikt Simbrunner, Ernst Eigenbauer, David Josef Maria Bauer, Rafael Paternostro, Philipp Schwabl, y Bernhard Scheiner. 2021. «Amelioration of systemic inflammation in advanced chronic liver disease upon beta-blocker therapy translates into improved clinical outcomes». *Gut* 70 (9): 1758-67.
 24. Janevska, Dafina, Viktorija Chaloska-Ivanova, y Vlado Janevski. 2015. «Hepatocellular Carcinoma: Risk Factors, Diagnosis and Treatment». *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences* 3 (4): 732-36. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2015.111>.
 25. Kassahun, Woubet T., Bianca Guenl, Fritz R. Unge-mach, Sven Jonas, y Getu Abraham. 2012. «Expression and functional coupling of liver β 2-adrenoceptors in the human hepatocellular carcinoma». *Pharmacology* 89 (5-6): 313-20.
 26. Krag, Aleksander, Reiner Wiest, Agustín Albillos, y Lise Lotte Gluud. 2012. «The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of β -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease». *Gut*. BMJ Publishing Group.
 27. Kroeger, R.J., y R.J. Groszmann. 1985. «Effect of Selective Blockade of B2-Adrener Gis Receptors on Portal and Systemic Hemodynamics in a Portal Hypertensive Rat Model». *Gastroenterology* 88 (4): 896-900. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(85\)80005-6](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(85)80005-6).
 28. Lamy, Sylvie, Marie-Paule Lachambre, Simon Lord-Dufour, y Richard Béliveau. 2010. «Propranolol Suppresses Angiogenesis in Vitro: Inhibition of Proliferation, Migration, and Differentiation of Endothelial Cells». *Vascular Pharmacology* 53 (5): 200-208. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2010.08.002>.
 29. Lebrech, Didier, Michèle Corbic, Olivier Nouel, y Jean-Pierre Benhamou. 1980. «Propranolol—a medical treatment for portal hypertension?» *The Lancet* 316 (8187): 180-82.
 30. Lee, Pei-Chang, Yu-Ju Chen, Yueh-Ching Chou, Kuei-Chuan Lee, Ping-Hsien Chen, Wei-Yu Kao, Yi-Hsiang Huang, et al. 2020. «Low Dose of Propranolol Treatment Is Associated with Better Survival in Cirrhotic Patients with Hepatic Encephalopathy». *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 32 (3): 365-72. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001511>.
 31. Lesmana, Cosmas Rinaldi Adithya, Monica Raharjo, y Rino A. Gani. 2020. «Managing Liver Cirrhotic Complications: Overview of Esophageal and Gastric Varices». *Clinical and Molecular Hepatology* 26 (4): 444-60. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0022>.
 32. Lin, Han-Chieh, Yi-Tsau Huang, Hung-Chi Wei, Ying-Ying Yang, Tzung-Yan Lee, Ying-Wen Wang, Ming-Chih Hou, y Shou-Dong Lee. 2006. «Hemodynamic effects of one week of carvedilol administration on cirrhotic rats». *Journal of gastroenterology* 41 (4): 361-68.
 33. Mandorfer, Mattias, Simona Bota, Philipp Schwabl, Theresa Bucsecs, Nikolaus Pfisterer, Matthias Kruzik, Michael Hagmann, et al. 2014. «Nonselective β Blockers Increase Risk for Hepatorenal Syndrome and Death in Patients with Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis». *Gastroenterology* 146 (7): 1680-1690.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.005>.
 34. Marciano, Sebastián, Juan Manuel Díaz, Melisa Dirchwolf, y Adrián Gadano. 2019. «Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies». *Hepatic Medicine : Evidence and Research* 11 (enero): 13-22. <https://doi.org/10.2147/HMER.S164250>.
 35. Marino, Franca, y Marco Cosentino. 2013. «Adrenergic Modulation of Immune Cells: An Update». *Amino Acids* 45 (1): 55-71. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-1186-6>.
 36. Mookerjee, Rajeshwar P., Marco Pavesi, Karen Louise Thomsen, Gautam Mehta, Jane Macnaughtan, Flemming Bendtsen, Minneke Coenraad, et al. 2016. «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». *Journal of Hepatology* 64 (3): 574-82. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.018>.
 37. Pérez-Paramo, M., J. Muñoz, A. Albillos, I. Freile, F. Portero, M. Santos, y J. Ortiz-Berrocal. 2000. «Effect of Propranolol on the Factors Promoting Bacterial Translocation in Cirrhotic Rats with Ascites». *Hepatology (Baltimore, Md.)* 31 (1): 43-48. <https://doi.org/10.1002/hep.510310109>.
 38. Price, Henry L., Lee H. Cooperman, y John C. Warden. 1967. «Control of the splanchnic circulation in man: role of beta-adrenergic receptors». *Circulation Research* 21 (3): 333-40.
 39. Qi, X. S., M. Bai, y D. M. Fan. 2014. «Nonselective β -blockers may induce development of portal vein thrombosis in cirrhosis.» *World Journal of Gastroenterology* 20 (32): 11463-66.
 40. Reiberger, Thomas, Arnulf Ferlitsch, Berit A. Payer, Mattias Mandorfer, Birgit B. Heinisch, Hubert Hayden, Frank Lammert, Michael Trauner, Markus Peck-Radosavljevic, y Harald Vogelsang. 2013. «Non-Selective Betablocker Therapy Decreases Intestinal Permeability and Serum Levels of LBP and IL-6 in Patients with Cirrhosis». *Journal of Hepatology* 58 (5): 911-21. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.011>.
 41. Ripoll, Cristina, Roberto J. Groszmann, Guadalupe Garcia-Tsao, Jaime Bosch, Norman Grace, Andrew Burroughs, Ramon Planas, et al. 2009. «Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Development of Hepatocellular Carcinoma Independently of Severity of Cirrhosis». *Journal of Hepatology* 50 (5): 923-28. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.01.014>.
 42. Ripoll, Cristina, Alexander Zipprich, y Guadalupe Garcia-Tsao. 2014. «Prognostic Factors in Compensated and Decompensated Cirrhosis». *Current Hepatology Reports* 13 (3): 171-79. <https://doi.org/10.1007/s11901-014-0234-6>.
 43. Sasso, Roula, y Don C. Rockey. 2021. «Non-Selective Beta-Blocker Use in Cirrhotic Patients Is Associated with a Reduced Likelihood of Hospitalisation for Infection». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 53 (3): 418-25. <https://doi.org/10.1111/apt.16156>.
 44. Sersté, Thomas, Claire Francoz, François Durand, Pierre-Emmanuel Rautou, Christian Melot, Dominique Valla, Richard Moreau, y Didier Lebrech. 2011. «Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory

- ascites: A cross-over study». *Journal of Hepatology* 4 (55): 794-99.
45. Sersté, Thomas, Christian Melot, Claire Francoz, François Durand, Pierre-Emmanuel Rautou, Dominique Valla, Richard Moreau, y Didier Lebrec. 2010. «Deleterious Effects of Beta-Blockers on Survival in Patients with Cirrhosis and Refractory Ascites». *Hepatology* 52 (3): 1017-22. <https://doi.org/10.1002/hep.23775>.
 46. Sersté, Thomas, Hassane Njimi, Delphine Degré, Pierre Deltenre, Jonas Schreiber, Antonia Lepida, Eric Trépo, Thierry Gustot, y Christophe Moreno. 2015. «The Use of Beta-Blockers Is Associated with the Occurrence of Acute Kidney Injury in Severe Alcoholic Hepatitis». *Liver International* 35 (8): 1974-82. <https://doi.org/10.1111/liv.12786>.
 47. Sikuler, EMANUEL, DAVID Kravetz, y ROBERTO J. Groszmann. 1985. «Evolution of portal hypertension and mechanisms involved in its maintenance in a rat model». *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 248 (6): G618-25.
 48. Taprantzi, Dimitra, Dimitrios Zisimopoulos, Konstantinos C. Thomopoulos, Iris Spiliopoulou, Christos D. Georgiou, Georgios Tsiaoussis, Christos Triantos, Charalambos A. Gogos, Chrisoula Labropoulou-Karatzá, y Stelios F. Assimakopoulos. 2018. «Propranolol reduces systemic oxidative stress and endotoxemia in cirrhotic patients with esophageal varices». *Annals of Gastroenterology* 31 (2): 224-30. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0222>.
 49. Thaker, Premal H., y Anil K. Sood. 2008. «Neuroendocrine influences on cancer biology». En *Seminars in cancer biology*, 18:164-70. Elsevier.
 50. Thalheimer, Ulrich, Jaime Bosch, y Andrew K. Burroughs. 2007. «How to prevent varices from bleeding: shades of grey—the case for nonselective β blockers». *Gastroenterology* 133 (6): 2029-36.
 51. Thiele, Maja, Agustín Albillos, Rozeta Abazi, Reiner Wiest, Lise L. Gluud, y Aleksander Krag. 2015. «Non-selective beta-blockers may reduce risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials». *Liver international* 35 (8): 2009-16.
 52. Thiele, Maja, Reiner Wiest, Lise Lotte Gluud, Agustín Albillos, y Aleksander Krag. 2013. «Can non-selective beta-blockers prevent hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis?». *Medical hypotheses* 81 (5): 871-74.
 53. Udumyan, Ruzan, Scott Montgomery, Ann-Sofi Duberg, Fang Fang, Unnur Valdimarsdottir, Anders Ekblom, Karin E. Smedby, y Katja Fall. 2020. «Beta-adrenergic receptor blockers and liver cancer mortality in a national cohort of hepatocellular carcinoma patients». *Scandinavian journal of gastroenterology* 55 (5): 597-605.
 54. Vale, Gabriel T. do, Carla S. Ceron, Natália A. Gonzaga, Janaina A. Simplicio, y Júlio C. Padovan. 2019. «Three Generations of β -Blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability». *Current Hypertension Reviews* 15 (1): 22-31. <https://doi.org/10.2174/1573402114666180918102735>.
 55. Villanueva, Cándid, Agustín Albillos, Joan Genescà, Joan C Garcia-Pagan, José L Calleja, Carles Aracil, Rafael Bañares, et al. 2019. « 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* 393 (10181): 1597-1608. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31875-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31875-0).
 56. Wijarnpreecha, Karn, Fang Li, Yang Xiang, Xun Xu, Cong Zhu, Vahed Maroufy, Qing Wang, Wei Tao, Yifang Dang, y Huy Anh Pham. 2021. «Nonselective beta-blockers are associated with a lower risk of hepatocellular carcinoma among cirrhotic patients in the United States». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 54 (4): 481-92.
 57. Worlicek, M., K. Knebel, H. J. Linde, L. Moleda, J. Schölmerich, R. H. Straub, y R. Wiest. 2010. «Splanchnic Sympathectomy Prevents Translocation and Spreading of E Coli but Not S Aureus in Liver Cirrhosis». *Gut* 59 (8): 1127-34. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.185413>.
 58. Yoon, Ki Tae, Hongqun Liu, y Samuel S. Lee. 2021. « β -Blockers in Advanced Cirrhosis: More Friend than Enemy». *Clinical and Molecular Hepatology* 27 (3): 425-36. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0234>.
 59. Yu, Le-Xing, Yan Ling, y Hong-Yang Wang. 2018. «Role of Nonresolving Inflammation in Hepatocellular Carcinoma Development and Progression». *Npj Precision Oncology* 2 (1): 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41698-018-0048-z>.
 60. Zacharias, Antony P., Rebecca Jeyaraj, Lise Hobolth, Flemming Bendtsen, Lise Lotte Gluud, y Marsha Y. Morgan. 2018. «Carvedilol versus traditional, non-selective beta-blockers for adults with cirrhosis and gastroesophageal varices». *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n.º 10.
 61. Zapater, Pedro, Isabel Gómez-Hurtado, Gloria Peiró, José Manuel González-Navajas, Irma García, Paula Giménez, Alba Moratalla, José Such, y Rubén Francés. 2012. «Beta-Adrenergic Receptor 1 Selective Antagonism Inhibits Norepinephrine-Mediated TNF- α Downregulation in Experimental Liver Cirrhosis». *PLOS ONE* 7 (8): e43371. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043371>.