

## REVISIÓN

# Eficacia del uso de Carvedilol vs Propranolol en la reducción de la presión de gradiente hepática en la profilaxis del sangrado variceal: una revisión sistemática y metaanálisis

- Efficacy of Carvedilol vs Propranolol in reducing hepatic gradient pressure in variceal bleeding prophylaxis: a systematic review and meta-analysis
- Eficácia do carvedilol versus propranolol na redução do gradiente de pressão hepática na profilaxia do sangramento varicoso: uma revisão sistemática e meta-análise

**Pablo Alexander Bolaños** **Resumen****Jacome**<sup>1</sup>

ORCID: 0000-0001-5586-4410

**Sherlyn Nicolle Mafla Maza**<sup>2</sup>

ORCID: 0009-0007-0364-8274

**Atahualpa Cortez Erick****Fernando**<sup>2</sup>

ORCID: 0009-0007-5314-0487

**Christian Fernando****Condolo Freire**<sup>3</sup>

ORCID: 0009-0009-6802-9911

**Francisco Fierro**<sup>4</sup>

ORCID: 0009-0000-2627-1448

1-Hospital Pablo Arturo Suarez.

2-Hospital Luis Gabriel Dávila.

3-Hospital IESS Quitosur.

4-Hospital Eugenio Espejo.

Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis, registrada en PROSPERO (CRD420251118849) y conducida según guías PRISMA, para comparar la eficacia y seguridad de carvedilol frente a propranolol en la profilaxis primaria de hemorragia variceal en cirrosis. Se buscaron ensayos clínicos aleatorizados en MEDLINE/PubMed, Embase y Cochrane CENTRAL (hasta diciembre de 2024), incluyendo adultos con várices sin sangrado previo y seguimiento  $\geq 6$  meses. Siete estudios cumplieron criterios (seis ECA y una cohorte emparejada; esta última no se metaanalizó); tres ECA aportaron datos homogéneos para síntesis cuantitativa de respuesta hemodinámica (HVPG). Con modelo de efectos aleatorios, no se observaron diferencias significativas entre carvedilol y propranolol en la proporción de respondedores hemodinámicos (diferencia de riesgos 0,01; IC95%  $-0,31$  a  $0,33$ ;  $p=0,96$ ), con heterogeneidad sustancial ( $I^2=81\%$ ;  $p=0,005$ ). La evidencia directa y consistente para “primer sangrado” fue limitada y heterogénea, sin señal concluyente de superioridad clínica de uno u otro fármaco; el perfil de seguridad global fue comparable. El gráfico de embudo no mostró asimetría evidente, si bien su interpretación está restringida por el bajo número de estudios por desenlace. En conjunto, la evidencia disponible de ECA no demuestra superioridad estadísticamente significativa de carvedilol sobre propranolol para profilaxis primaria; se requieren ECA de mayor tamaño y diseño ciego, con potencia adecuada para desenlaces clínicos duros y seguimiento suficiente.

**Palabras clave:** Carvedilol; Propranolol; Hipertensión Portal.**Abstract**

We conducted a systematic review and meta-analysis, registered in PROSPERO (CRD420251118849) and reported per PRISMA, to compare the efficacy and safety of carvedilol versus propranolol for primary prophylaxis of variceal hemorrhage in cirrhosis. Randomized controlled trials were searched in MEDLINE/PubMed, Embase, and Cochrane CENTRAL through December 2024, including adults with varices without prior bleeding and  $\geq 6$  months' follow-up. Seven studies met eligibility (six RCTs and one propensity-matched cohort; the latter was not meta-analyzed); three RCTs provided homogeneous data for quantitative synthesis of hemodynamic response (HVPG). Using a random-effects model, there was no significant difference between carvedilol and propranolol in the proportion of hemodynamic responders (risk difference 0.01; 95% CI  $-0.31$  to  $0.33$ ;  $p=0.96$ ), with substantial heterogeneity ( $I^2=81\%$ ;  $p=0.005$ ). Direct, consistent evidence on first variceal bleeding was limited and heterogeneous, without a conclusive signal of clinical superiority for either drug; overall safety profiles were comparable. The funnel plot showed no clear asymmetry, although interpretation was limited by the small number of studies per endpoint. Overall, available RCT evidence does not demonstrate statistically significant superiority of carvedilol over propranolol for primary prophylaxis; larger,

blinded RCTs with adequate power for hard clinical outcomes and sufficient follow-up are warranted.

**Key words:** Carvedilol; Propranolol; Portal Hypertension.

---

### Resumo

Realizamos uma revisão sistemática e metanálise, registrada no PROSPERO (CRD420251118849) e reportada segundo PRISMA, para comparar a eficácia e a segurança do carvedilol versus propranolol na profilaxia primária da hemorragia varicosa em cirrose. Ensaio clínicos randomizados foram pesquisados nas bases MEDLINE/PubMed, Embase e Cochrane CENTRAL até dezembro de 2024, incluindo adultos com varizes sem sangramento prévio e seguimento  $\geq 6$  meses. Sete estudos preencheram os critérios (seis ECR e uma coorte pareada por escore de propensão; esta última não foi meta-analisada); três ECR forneceram dados homogêneos para síntese quantitativa da resposta hemodinâmica (HVPG). Utilizando modelo de efeitos aleatórios, não houve diferença significativa entre carvedilol e propranolol na proporção de respondedores hemodinâmicos (diferença de risco 0,01; IC95% -0,31 a 0,33;  $p=0,96$ ), com heterogeneidade substancial ( $I^2=81\%$ ;  $p=0,005$ ). A evidência direta e consistente sobre o primeiro episódio de sangramento varicoso foi limitada e heterogênea, sem sinal conclusivo de superioridade clínica de qualquer fármaco; os perfis de segurança foram globalmente comparáveis. O gráfico de funil não mostrou assimetria evidente, embora a interpretação seja limitada pelo pequeno número de estudos por desfecho. Em conjunto, as evidências provenientes dos ECR não demonstram superioridade estatisticamente significativa do carvedilol sobre o propranolol na profilaxia primária; são necessários ECR maiores, cegos e com poder adequado para desfechos clínicos robustos e seguimento suficiente.

**Palavras-chave:** Carvedilol; Propranolol; Hipertensão Portal.

---

## Introducción

La hipertensión portal debida a cirrosis origina el desarrollo de colaterales portosistémicas, entre ellas las várices esofágicas, presentes en aproximadamente 30% de los pacientes cirróticos al momento del diagnóstico <sup>(1)</sup>. La hemorragia por ruptura de várices esofágicas es una complicación grave y potencialmente mortal, responsable de hasta el 80% de los episodios de sangrado digestivo en la cirrosis.

Se estima que la tasa anual de primer sangrado variceal oscila entre 5% y 15% <sup>(1)</sup> dependiendo de factores de riesgo como el tamaño de las várices y la severidad de la cirrosis. Además, una vez ocurrida una hemorragia variceal, la probabilidad de resangrado alcanza ~ 60% a los 1–2 años a pesar del tratamiento.

A pesar de los avances en el manejo (medidas farmacológicas, endoscópicas y de cuidados intensivos), la hemorragia variceal continúa asociándose con una elevada mortalidad en pacientes con cirrosis <sup>(1)</sup>. Estas cifras subrayan la importancia de la profilaxis primaria, cuyo objetivo es prevenir el primer episodio de sangrado en pacientes con várices de alto riesgo antes de que ocurra la hemorragia.

Las guías clínicas actuales recomiendan el uso de  $\beta$ -bloqueadores no selectivos (NSBB), como propranolol o nadolol, para la profilaxis primaria de la hemorragia variceal <sup>(1)</sup>. La eficacia de estos fármacos se atribuye a la reducción del flujo portal mediada por el bloqueo  $\beta$ -1 (disminución del gasto cardíaco) y  $\beta$ -2 (vasoconstricción esplácnica refleja) que disminuye la presión portal.

Carvedilol, un  $\beta$ -bloqueador no selectivo de introducción más reciente, posee además actividad antagonista  $\alpha$ 1-adrenérgica; este efecto dual produce vasodilatación esplácnica e induce una disminución adicional de la resistencia intrahepática, lo que se traduce en una reducción más pronunciada del gradiente de presión venosa hepática (HVPG, por sus siglas en inglés) <sup>(1)</sup>.

En estudios hemodinámicos, carvedilol ha mostrado ser 2 a 4 veces más potente que propranolol en el bloqueo  $\beta$ -adrenérgico y lograr reducciones mayores del HVPG <sup>(2)</sup>. Sin embargo, solo 40% de los pacientes tratados con NSBB logran la meta terapéutica de disminución del HVPG ( $\leq 12$  mmHg o 20 % del basal) <sup>(1)</sup>. De interés, carvedilol puede conseguir respuesta hemodinámica en una proporción considerable de pacientes que no responden adecuadamente al propranolol, lo que sugiere un potencial beneficio clínico en este subgrupo.

A pesar del fundamento fisiológico y los hallazgos iniciales favorables, **existe controversia sobre si carvedilol ofrece ventajas clínicamente significativas sobre propranolol** en la prevención del sangrado variceal.

Algunos ensayos controlados han sugerido mayor eficacia de carvedilol en prevenir la primera hemorragia variceal en comparación con propranolol, mientras otros estudios no han demostrado diferencias significativas en los desenlaces clínicos <sup>(3)</sup>.

Una revisión sistemática previa enfocada en parámetros hemodinámicos encontró que carvedilol logró reducciones más pronunciadas del HVPG tanto a corto como a largo plazo, en comparación con propranolol, aunque con disminución más marcada de la presión arterial media <sup>(2)</sup>. No obstante, no estaba claro si estas mejorías hemodinámicas se traducen en una reducción de la incidencia de complicaciones clínicas o de progresión de la enfermedad <sup>(2)</sup>. Hasta hace pocos años, la evidencia en profilaxis primaria seguía siendo limitada y con resultados conflictivos, por lo que se consideraba necesario acumular más ensayos clínicos antes de reemplazar a propranolol por carvedilol como terapia de primera línea.

Recientemente, nuevos estudios y metanálisis han aportado datos adicionales. Un metanálisis en red de 33 ensayos (3188 pacientes) indicó que carvedilol podría asociarse con menor riesgo de hemorragia variceal y mejor supervivencia en comparación con otros  $\beta$ -bloqueadores <sup>(4)</sup>. En dicho análisis, carvedilol se posicionó como el NSBB con mayor beneficio en supervivencia y con menor frecuencia de eventos adversos entre pacientes con várices gastroesofágicas <sup>(4)</sup>. Sin embargo, persisten vacíos en la literatura respecto a su perfil comparativo de eficacia y seguridad versus propranolol en distintos contextos clínicos, ya que muchos estudios individuales tuvieron tamaño de muestra limitado o metodologías heterogéneas, además se incluyeron más estudios en esta nueva revisión.

## Metodología

Esta revisión sistemática y metaanálisis se realizó y reportó siguiendo las directrices del Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones y los lineamientos de la Declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). El estudio está registrado en PROSPERO con la identificación CRD42025118849. El protocolo se modificó una vez en el sistema PROSPERO, actualizando la edad de los pacientes de acuerdo con los artículos encontrados.

### a) Estrategia de búsqueda y extracción de datos

Se desarrolló una estrategia de búsqueda amplia para identificar literatura relevante. Dos investigadores, realizaron búsquedas sistemáticas en Medline/PubMed, Embase y la Biblioteca Cochrane (Central Register of Controlled Trials), desde el inicio de cada base de datos hasta diciembre de 2024, sin restricción de idioma. Se utilizaron términos estandarizados (MeSH/Emtree) y palabras clave relacionadas con la condición y las intervenciones, incluyendo “cirrosis”, “hipertensión portal”, “várices esofágicas”, “hemorragia variceal”, “carvedilol” y “propranolol”. También se consultó ClinicalTrials.gov para estudios en curso o no publicados que cumplieran con los criterios de inclusión.

La revisión de títulos y resúmenes fue realizada por los autores (PA y EA) según criterios predefinidos de elegibilidad. Las discrepancias se resolvieron por consenso, con intervención de un tercer revisor (NR) si era necesario. La revisión de textos completos siguió el mismo esquema de screening, documentando sistemáticamente las razones de exclusión.

La extracción de datos fue llevada a cabo independientemente por dos revisores utilizando un formulario previamente diseñado y pilotado. Se extrajeron características del estudio (diseño, año, país), características de la población (número de pacientes, criterios de inclusión), detalles de las intervenciones (dosis) y resultados (eventos de sangrado, mortalidad). Las discrepancias se resolvieron mediante revisión conjunta y consulta con un tercer revisor si era necesario (NR).

### b) Evaluación de la calidad

La calidad metodológica fue evaluada de manera independiente por dos revisores utilizando la herramienta Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2) para ensayos aleatorizados. (PB y EA). Cada dominio fue calificado como “bajo riesgo”, “alguna preocupación” o “alto riesgo” de sesgo, otorgando una valoración global. Las discrepancias se resolvieron por consenso. Los resultados de calidad se utilizaron en análisis de sensibilidad excluyendo estudios con alto riesgo de sesgo. Además, la certeza de la evidencia para cada desenlace principal fue graduada mediante el enfoque GRADE, considerando factores como sesgo, inconsistencia, indirecta, imprecisión y sesgo de publicación, categorizando la evidencia como alta, moderada, baja o muy baja.

### c) Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el modelo de efectos aleatorios debido a heterogeneidad clínica y metodológica anticipada. El riesgo relativo fue calculado usando los pacientes con disminución del gradiente venoso hepático con efecto sostenido a por más de 90 días. La heterogeneidad estadística se evaluó mediante el estadístico  $I^2$  de Higgins, considerando sustancial una heterogeneidad  $>50\%$ . El sesgo de publicación se evaluó visualmente mediante gráficos en embudo (funnel plots). Los análisis estadísticos se realizaron con software especializado (Review Manager 5.4). Los resultados se presentan mediante gráficos de bosque (forrest plot).

Se siguieron las directrices PRISMA en todo momento, incluyendo la documentación del proceso en un diagrama de flujo y tablas resumen de características y calidad. El manuscrito y análisis fueron revisados por todos los autores para garantizar precisión metodológica y claridad de los hallazgos, asegurando conclusiones fiables sobre la comparación entre carvedilol y propranolol en profilaxis primaria de sangrado variceal. El desenlace primario prespecificado fue incidencia del primer episodio de hemorragia variceal. Este desenlace fue seleccionado por su relevancia clínica directa y porque representa el objetivo fundamental de la profilaxis primaria en pacientes con cirrosis e hipertensión portal.

## Resultados

### a) Identificación y selección de estudios

La búsqueda inicial arrojó un total combinado de aproximadamente 167 registros. Tras la evaluación, se eliminaron registro duplicados y aquellos que no cumplían los criterios de inclusión. Finalmente, se incluyeron en la revisión un total de 7 estudios: 6 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y 1 estudio observacional comparativos que cumplían todos los criterios de inclusión con relevancia clínica significativa, sin embargo, no se incluyó para el metaanálisis. Los detalles de la inclusión y exclusión de los artículos hallados son descritos en el flujograma PRISMA. Figura 1

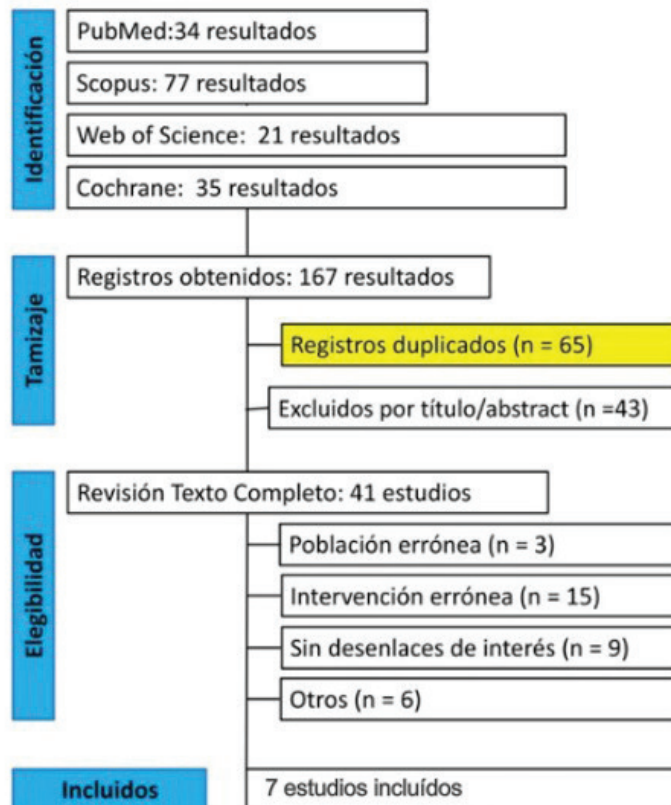


Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA de tamizaje y selección

### b) Características de los estudios incluidos

En la tabla 1 se presentan las características de los estudios incluidos (> 50.000 pacientes en bases de datos electrónicas). De los ensayos clínicos, 3 estudios incluyeron como desenlace clínico la disminución del gradiente de presión hepática en pacientes con cirrosis e hipertensión portal con várices esofágicas, los cuáles fueron incluidos en la síntesis cuantitativa.

Estudio (año)	Diseño (país)	Población (n)	Intervenciones (dosis)	Seguimiento	Desenlaces evaluados	Resultados principales
Bañares et al. (1999) (6)	ECA multicéntrico (España)	Cirrosis con hipertensión portal (N=77); varices grandes	Carvedilol (6.25–25 mg/día) vs Propranolol (40–320 mg/día)	12 meses	HVPG, primer sangrado variceal, mortalidad, EA	Carvedilol redujo más la presión portal (HVPG) que propranolol (reducción ~12% vs 3%, p<0.01). Incidencia acumulada de primer sangrado variceal similar en ambos grupos (aprox. 10–15%, p no significativo). Mortalidad global sin diferencias. Menor incidencia de bradicardia/hipotensión con carvedilol (7% vs 30% en propranolol).
De BK et al., 2002 (7)	ECA, comparativo (7 días)	Cirrosis con hipertensión portal (n=36)	Carvedilol vs Propranolol	Al momento y 7mo día	Respuesta hemodinámica (HVPG)	Respondedores HVPG: 11/18 vs 9/18 por lo que se encuentra una diferencia no significativa en % reducción HVPG (p=0.6)
Kim et al. (2016) (1)	ECA abierto multicéntrico (Corea)	Cirrosis con várices de alto riesgo (N=59)	Carvedilol (12.5–25 mg/día) vs Propranolol (40–160 mg/día)	8 semanas (HVPG); seguimiento extendido ~12 meses	Respuesta hemodinámica (HVPG $\geq$ 20% o <12 mmHg), primer sangrado, EA	Carvedilol logró mayor reducción del HVPG promedio que propranolol (-16% vs -10%, p < 0.05), con mayor tasa de respondedores hemodinámicos numérica (49% vs 31% lograron HVPG objetivo) aunque sin significación estadística en global. No hubo diferencias claras en la aparición de hemorragia variceal a 1 año (ningún episodio en ambos grupos durante el estudio principal). Perfil de EA similar; tendencia a menos efectos $\beta$ -adrenérgicos (hipotensión/bradicardia) con carvedilol.
Gupta V et al., 2017 (8)	ECA, paralelo (1 mes)	Sangrado variceal índice (n=59)	Carvedilol vs Propranolol	30 días	Respuesta hemodinámica (HVPG)	Mayor % respondedores con carvedilol (p=0.04), con una diferencia estadísticamente significativa

**Tabla 1:** Características principales de los estudios incluidos (ECA y observacional comparativo). Abreviaturas- ECA: ensayo clínico aleatorizado; HVPG: gradiente de presión venosa hepática; EVL: ligadura endoscópica de várices; PHG: gastropatía hipertensiva portal; EA: eventos adversos; FC: frecuencia cardíaca.

Continúa en página siguiente

Estudio (año)	Diseño (país)	Población (n)	Intervenciones (dosis)	Seguimiento	Desenlaces evaluados	Resultados principales
Abd ElRahim et al. (2018) (9)	ECA abierto, 3 brazos (Egipto)	Cirrosis con várices esofágicas grandes sin sangrado previo (N=104)	Grupo 1: Ligadura endoscópica (EVL); Grupo 2: Propranolol (dosis ajustada hasta FC 55–60); Grupo 3: Carvedilol (6.25–12.5 mg/12h)	12 meses	Primer sangrado variceal, eventos adversos, cambios Child/PHG	Tasa de éxito (supervivencia sin sangrado) a 1 año: 75% EVL vs 65% propranolol vs 70% carvedilol (diferencia no significativa, p = 0.09). Riesgo de primer hemorragia variceal comparable entre carvedilol y propranolol (ambos ~5–11%, p > 0.5); EVL tuvo tasa similar. Efectos adversos: carvedilol presentó significativamente menos eventos adversos que propranolol (14.2% vs 34.7%, p < 0.01), principalmente debido a menor hipotensión y bradicardia. Con EVL los efectos adversos fueron mínimos (5.7%). No hubo diferencias significativas en mortalidad a 1 año entre los 3 grupos (= 4–6% en cada grupo).
Villanueva C et al., 2019 (PREDESCI) (10)	ECA doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo	Cirrhosis compensada (n=201; β-bloq = 100; placebo=101)	Carvedilol vs Propanol	Mediana ≈ 36 meses	Respuesta hemodinámica (HVPG)	Respondedores HVP: 22/29 vs 14/28.
Ismail et al. (2024) (5)	Cohorte retrospectiva con emparejamiento por puntaje de propensión (Global, datos real-world)	Cirrosis en tratamiento con β-bloqueador no selectivo (N=53.694; 26.847 emparejados en cada grupo)	Propranolol vs Carvedilol (dosis según práctica clínica; varios centros)	Mediana ~3 años (rango 1–5 años)	Desarrollo de complicaciones: hemorragia digestiva alta (HDA), ascitis, encefalopatía, mortalidad	Hemorragia HDA: menor incidencia acumulada en usuarios de carvedilol vs propranolol (23% vs 27% a 5 años; OR=0.80, p < 0.001). Encefalopatía: 12.5% vs 15% (p < 0.001). Nueva ascitis o empeoramiento: 40% vs 43% (p < 0.001). Mortalidad a 5 años: significativamente menor con carvedilol (22% vs 26%; OR=0.83, p < 0.001). Este amplio estudio observacional sugiere ventajas clínicamente relevantes de carvedilol sobre propranolol en la práctica habitual, aunque está sujeto a posibles sesgos residuales a pesar del ajuste multivariado.

### c) Evaluación de calidad y riesgo de sesgo

Los estudios observacionales presentaron un riesgo de sesgo moderado a alto, inherente a su diseño no aleatorizado.

El gran estudio de Ismail aplicó emparejamiento por puntaje de propensión para equilibrar factores de confusión conocidos (edad, severidad de la enfermedad hepática, comorbilidades cardiovasculares, etc. <sup>(6)</sup>). Aun así, podrían existir variables no medidas que influyan en la elección del  $\beta$ -bloqueador (por ejemplo, preferencias del médico, tolerancia previa del paciente) y en los desenlaces. La calidad de este estudio es robusta en términos de tamaño muestral y seguimiento, pero se considera evidencia de menor nivel (nivel de evidencia III) en comparación con los ECA. Por lo comentado anteriormente este estudio fue incluido únicamente en la síntesis narrativa debido a su relevancia clínica y gran tamaño muestral. Sin embargo, no se incorporó al metaanálisis porque su diseño no aleatorizado introduce un riesgo significativo de confusión residual aun después del emparejamiento por puntaje de propensión. Para mantener la solidez metodológica y evitar mezclar evidencias de niveles distintos, se decidió restringir el metaanálisis exclusivamente a ensayos clínicos aleatorizados.

No se detectó presencia de sesgo de publicación significativo. La inspección visual del gráfico de embudo (Figura 2) para el desenlace de hemorragia variceal no mostró asimetría evidente <sup>(1)</sup>, aunque el número de ECA incluidos ( $n = 6$ ) es limitado para una evaluación formal. De igual modo, el análisis de sensibilidad de la red bayesiana no indicó efectos de estudios pequeños en los resultados de eficacia <sup>(1)</sup>.

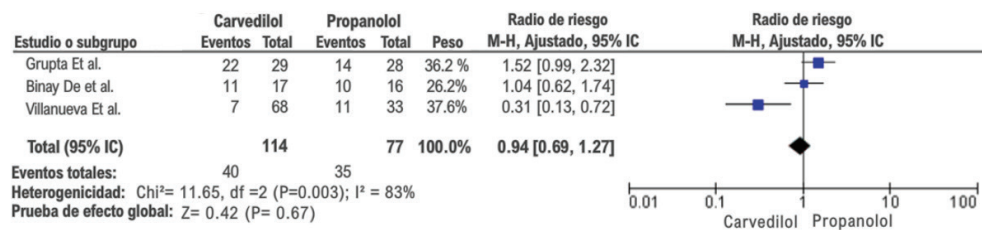


Figura 2: Eficacia del Carvedilol y Propranolol para la profilaxis de sangrado variceal en pacientes cirróticos

### d) Síntesis Cuantitativa

El análisis de datos no mostró diferencias estadísticamente significativas en la reducción del gradiente de presión venosa hepática entre carvedilol y propranolol para la profilaxis del sangrado variceal esofágico (RD: 0,01; IC 95%: -0,31 a 0,33;  $p = 0,96$ ) (Figura 3).

El modelo de efectos aleatorios se utilizó debido a la heterogeneidad significativa entre los estudios ( $I^2 = 81\%$ ;  $p = 0,005$ ).

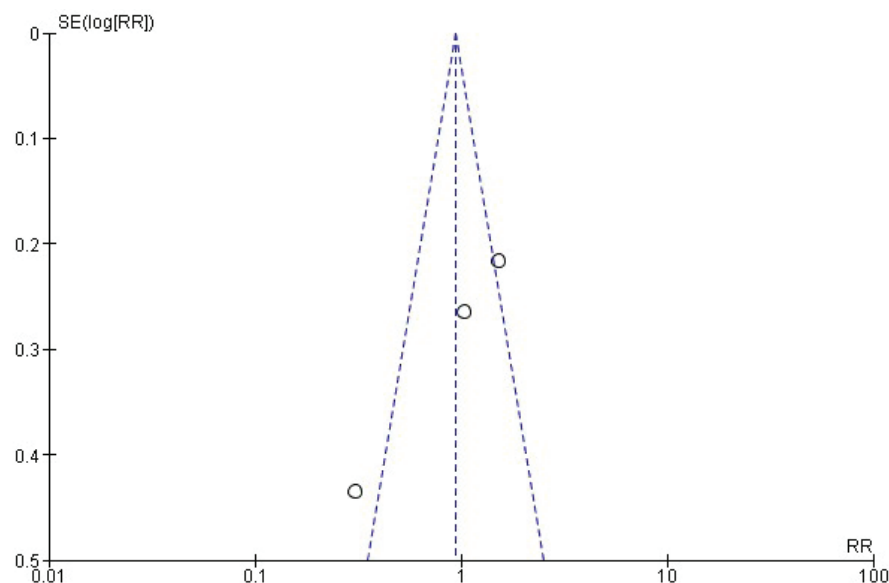


Figura 3: Funnel Plot

El funnel plot no muestra una asimetría evidente que sugiera sesgo de publicación; sin embargo, el reducido número de ensayos ( $n=3$ ) impide una interpretación concluyente. Esto debido al número limitado de estudios ( $< 10$ ), se utilizó únicamente funnel plot como herramienta exploratoria. Además, se difirió aplicar prueba de Egger, siguiendo recomendaciones metodológicas para metaanálisis pequeños.

## Discusión

Aunque nuestro metaanálisis no evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre carvedilol y propranolol en la reducción del gradiente de presión venosa hepática (RD: 0,01; IC 95 %: -0,31 a 0,33;  $p = 0,96$ ), esta conclusión contrasta con hallazgos previos que favorecen a carvedilol.

Bañares et al.<sup>(11)</sup> demostraron que carvedilol indujo una reducción mayor en el HVPG comparado con propranolol ( $-19 \pm 2$  % vs  $-12 \pm 2$  %;  $p < 0,001$ ) y logró una respuesta hemodinámica más frecuente (reducción  $\geq 20$  % o  $\leq 12$  mm Hg;  $p < 0,05$ ).

Metaanálisis posteriores respaldan esta superioridad: Aguilar-Olivos et al.<sup>(12)</sup> encontraron una diferencia media de reducción en HVPG significativamente mayor con carvedilol (MD: -2,21; IC 95 %: -2,83 a -1,60;  $p < 0,00001$ ), mientras que otro metaanálisis de siete ensayos clínicos aleatorizados confirmó una mayor eficacia de carvedilol sin heterogeneidad significativa (MD: 1,08; IC 95 %: 0,61-1,54;  $p < 0,00001$ )<sup>(3)</sup>.

Sin embargo, algunos estudios no han reportado diferencias clínicas relevantes, posiblemente debido a variaciones en dosis, duración del tratamiento o características basales de la población<sup>(13)</sup>.

En conjunto, aunque la evidencia previa sugiere una ventaja hemodinámica de carvedilol, la heterogeneidad metodológica y los posibles efectos adversos —como la hipotensión arterial— obligan a interpretar estos resultados con cautela y resaltan la necesidad de investigaciones adicionales.

En resumen, carvedilol demostró ventajas hemodinámicas claras sobre propranolol (mayor descenso de la presión portal y mayor fracción de pacientes con respuesta adecuada), sin traducirse en diferencias significativas en la prevención del primer sangrado variceal o en la supervivencia en los ensayos controlados disponibles<sup>(14)</sup>. Ambos fármacos reducen sustancialmente el riesgo de hemorragia respecto a no tratar (en comparación indirecta con placebo, carvedilol, propranolol y nadolol disminuyen 50–75% el riesgo de sangrado variceal)<sup>(6)</sup>.

Las comparaciones directas sugieren que carvedilol es al menos igual de eficaz que propranolol en profilaxis primaria y podría ser ligeramente superior en ciertos aspectos (mejor respuesta hemodinámica, menor ocurrencia de complicaciones de cirrosis a largo plazo según datos no aleatorizados).

La calidad de la evidencia para diferencias en desenlaces duros es baja, pues está basada en ECA pequeños y heterogéneos. De acuerdo con Cochrane (2018), la certeza de la evidencia es baja a muy baja para sangrado y eventos adversos, y moderada para la superioridad de carvedilol en reducir HVPG<sup>(10)</sup>.

## Conclusiones

En pacientes con cirrosis e hipertensión portal, carvedilol y propranolol son estrategias farmacológicas efectivas para la profilaxis primaria de la hemorragia por vórices esofágicas.

Los hallazgos de esta revisión sistemática indican que **carvedilol es al menos tan eficaz como propranolol en prevenir el primer sangrado variceal**, sin diferencias significativas en la mortalidad a corto-medio plazo.

Carvedilol ofrece la ventaja de una mayor reducción del gradiente de presión portal, lo que sugiere un mecanismo de protección potencialmente superior. Aunque los ensayos clínicos no demostraron diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces clínicos primarios, la tendencia de los datos y la evidencia de estudios observacionales recientes apuntan a un posible beneficio incremental de carvedilol, traducido en menor incidencia de hemorragia, descompensación y muerte en la práctica real.

Los  $\beta$ -bloqueadores no selectivos continúan siendo la piedra angular en la prevención primaria de la hemorragia variceal en pacientes con cirrosis e hipertensión portal. Sobre la base de la

evidencia sintetizada, carvedilol puede considerarse una opción terapéutica particularmente atractiva en aquellos pacientes que toleran adecuadamente la reducción de la presión arterial, debido a su mayor efecto hemodinámico sobre el gradiente de presión venosa hepática.

Este perfil podría traducirse en un beneficio clínico en subgrupos específicos, especialmente en quienes presentan hipertensión portal clínicamente significativa o en quienes no alcanzaron una respuesta hemodinámica adecuada con propranolol.

Por otro lado, propranolol continúa siendo un fármaco eficaz y ampliamente disponible, que puede resultar preferible en pacientes con hipotensión basal, bradicardia, comorbilidades cardiovasculares o antecedente de intolerancia al carvedilol.

Dado que los ensayos clínicos incluidos no mostraron diferencias consistentes en desenlaces como primer episodio de sangrado variceal o mortalidad, la elección del  $\beta$ -bloqueador debe individualizarse, considerando el estado hemodinámico, el estadio de la enfermedad hepática (Child-Pugh), las características del paciente y la tolerancia farmacológica durante la titulación inicial.

Independientemente del agente seleccionado, se recomienda un monitoreo clínico estrecho, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento, con vigilancia de presión arterial, frecuencia cardíaca y síntomas de hipotensión, para optimizar la seguridad del paciente y asegurar el logro del objetivo terapéutico.

La evidencia actualmente disponible proviene de ensayos clínicos pequeños, heterogéneos y con limitaciones metodológicas que afectan la certeza global de los resultados, por lo que existe una necesidad clara de ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos, con mayor tamaño muestral y adecuado cegamiento, que permitan evaluar con precisión el impacto comparativo de carvedilol y propranolol en desenlaces clínicos relevantes.

Futuros estudios deben priorizar desenlaces centrados en el paciente, como primer sangrado variceal, mortalidad, progresión de la hipertensión portal y calidad de vida, complementando los análisis hemodinámicos. La estandarización de dosis, duración del tratamiento y criterios de respuesta, así como la selección homogénea de pacientes, facilitará la comparación entre estudios y reducirá la heterogeneidad observada.

Asimismo, será importante el desarrollo de análisis por subgrupos preespecificados, considerando variables como el estadio de la cirrosis, el HVPG basal, la etiología hepática y la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa, con el objetivo de identificar poblaciones que podrían beneficiarse de manera diferencial de cada intervención.

Finalmente, se requieren estudios que evalúen la seguridad a largo plazo de carvedilol en cirrosis más avanzada, así como su impacto en complicaciones como ascitis, encefalopatía hepática y hemorragias no variceales. A nivel de síntesis de evidencia, futuros metaanálisis deberán integrar tablas GRADE completas, análisis de sensibilidad rigurosos y métodos más robustos de detección de sesgo de publicación, aprovechando el mayor número de estudios que se espera en los próximos años. Tablas 2 a 6.

Dominio	Evaluación	Justificación
Riesgo de sesgo	↓ Serio	La mayoría de ECA fueron abiertos, con tamaños muestrales pequeños, ocultamiento de la asignación poco claro y alto riesgo global de sesgo.
Inconsistencia	↓ Seria	Heterogeneidad muy alta ( $I^2 = 81\%$ ), con efectos variables entre estudios. Diferencias en dosis, tiempos de medición y características basales (Child-Pugh, HVPG inicial).
Indirecta	No serio	Poblaciones, intervenciones, comparadores y desenlaces directamente aplicables.
Imprecisión	↓ Seria	Intervalos amplios (RD $-0.31$ a $0.33$ ), tamaño pequeño total, riesgo alto de error tipo II.
Sesgo de publicación	No serio (pero incierto)	Funnel plot sin asimetría, pero $n < 10$ limita su utilidad.
Certeza global	◆ Baja	Tres dominios afectados (riesgo de sesgo, inconsistencia, imprecisión).

**Tabla 2:** Tabla GRADE – Desenlace: reducción de gradiente de presión venosa hepática (HVPG). Abreviatura- ECA: ensayo clínico aleatorizados.

**Tabla 3:** Tabla GRADE – Desenlace: primer sangrado variceal  
Abreviatura- ECA: ensayo clínico aleatorizados.

Dominio	Evaluación	Justificación
Riesgo de sesgo	↓ Serio	ECA abiertos, tamaños muestrales pequeños, definiciones de sangrado variables y desenlaces clínicos dependientes de juicio clínico.
Inconsistencia	↓ Seria	Estudios con resultados divergentes, algunos sin eventos, otros con incidencias diferentes y sin poder estadístico.
Indirecta	No serio	Desenlace exactamente pertinente a profilaxis primaria.
Imprecisión	↓ Seria	Pocos eventos, CI amplios, tamaño insuficiente para detectar diferencias en un desenlace poco frecuente.
Sesgo de publicación	Incierto	Menos de 10 estudios, funnel plot no concluyente.
Certeza global	● Muy baja	Serías limitaciones metodológicas y muy poca precisión.

**Tabla 4:** Tabla GRADE – Desenlace: mortalidad  
Abreviatura- ECA: ensayo clínico aleatorizados, CI: intervalos confianza

Dominio	Evaluación	Justificación
Riesgo de sesgo	↓ Serio	Mortalidad no fue desenlace primario en la mayoría de ECA, alto riesgo de sesgo, seguimiento heterogéneo.
Inconsistencia	No serio a moderado	Resultados generalmente similares (sin diferencias), pero número pequeño limita evaluación.
Indirecta	↓ Seria	Los estudios no estaban diseñados para evaluar mortalidad; seguimiento corto para evaluar beneficio en supervivencia.
Imprecisión	↓ Seria	Muy pocos eventos; CI amplios; no se descarta ni beneficio ni perjuicio.
Sesgo de publicación	Incierto	Número insuficiente de estudios para evaluación formal.
Certeza global	● Muy baja	Múltiples dominios afectados.

**Tabla 5:** Tabla GRADE – Desenlace: eventos adversos  
Abreviatura- ECA: ensayo clínico aleatorizados, EA: evento adverso

Dominio	Evaluación	Justificación
Riesgo de sesgo	↓ Serio	ECA abiertos → reporte subjetivo de síntomas, posible subreporte.
Inconsistencia	Moderada	Carvedilol mostró menos hipotensión/bradicardia en algunos estudios; otros no mostraron diferencias.
Indirecta	No serio	EA directamente relevantes y comparables.
Imprecisión	↓ Seria	Baja cantidad de eventos; estudios pequeños; CI amplios.
Sesgo de publicación	Incierto	EA rara vez se publican con detalle; pocos estudios dificultan evaluación.
Certeza global	◆ Baja	Principales limitaciones: riesgo de sesgo e imprecisión.

**Tabla 6:** Tabla GRADE – Resumen  
Abreviatura- HPVG: gradiente de presión venosa hepática

Desenlace	Certeza GRADE	Interpretación
HPVG (respuesta hemodinámica)	◆ Baja	Carvedilol parece superior, pero la evidencia es limitada y heterogénea.
Primer sangrado variceal	● Muy baja	No hay evidencia confiable para demostrar diferencias.
Mortalidad	● Muy baja	Los estudios no permiten evaluar impacto real en supervivencia.
Eventos adversos	◆ Baja	Carvedilol podría tener mejor tolerancia, pero la evidencia es débil.

## Bibliografía

- Zacharias AP, Jeyaraj R, Hobolth L, Bendtsen F, Gluud LL, Morgan MY. Carvedilol versus traditional, non-selective beta-blockers for adults with cirrhosis and gastroesophageal varices. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10:CD011510. doi:10.1002/14651858.CD011510.pub2
- Cheung KS, Mok CH, Lam LK, Mao XH, Mak LY, Seto WK, Yuen MF. Carvedilol versus other nonselective beta blockers for variceal bleeding prophylaxis and death: a network meta-analysis. *J Clin Transl Hepatol.* 2023;11(5):1143-1149. doi:10.14218/JCTH.2022.00130S

- 3- Joshi A, Raja HAA, Roy P, Latif F, Reji RG, Deb N, et al. Comparison of carvedilol to propranolol in reduction of hepatic venous pressure gradient in liver cirrhosis: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2025;40(6):1409-1418. doi:10.1111/jgh.16999
- 4- Dardari L, Taha M, Dahat P, Toriola S, Satnarine T, Zohara Z, et al. The efficacy of carvedilol in comparison to propranolol in reducing the hepatic venous pressure gradient and decreasing the risk of variceal bleeding in adult cirrhotic patients: a systematic review. *Cureus*. 2023;15(8):e43253. doi:10.7759/cureus.43253
- 5- Ismail A, Abusuliman M, Kloub M, Abbarh S, Aloum K, Najim MS, et al. Comparative Risk of Recurrent Esophageal Variceal Hemorrhage and Other Decompensation Events with Carvedilol Versus Propranolol in Patients with Cirrhosis: A Retrospective Study. *Dig Dis Sci*. 2025 Oct 18. doi: 10.1007/s10620-025-09453-6.
- 6- Bañares R, Moitinho E, Piqueras B, Casado M, García-Pagán JC, de Diego A, et al. Carvedilol, a new nonselective beta-blocker with intrinsic anti-alpha1-adrenergic activity, has a greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1999;30(1):79. doi:10.1002/hep.510300124
- 7- De BK, Das D, Sen S, Biswas PK, Mandal SK, Majumdar D, et al. Acute and 7-day portal pressure response to carvedilol and propranolol in cirrhotics. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(2):183-189. doi:10.1046/j.1440-1746.2002.02674.x
- 8- Gupta V, Rawat R, Shalimar, Saraya A. Carvedilol versus propranolol effect on hepatic venous pressure gradient at 1 month in patients with index variceal bleed: RCT. *Hepatol Int*. 2017;11(2):181-187. doi:10.1007/s12072-016-9765-y
- 9- Abd ElRahim AY, Fouad R, Khairy M, Elsharkawy A, Fathalah W, Khatamish H, et al. Efficacy of carvedilol versus propranolol versus variceal band ligation for primary prevention of variceal bleeding. *Hepatol Int*. 2018;12(1):75-82. doi:10.1007/s12072-017-9835-9
- 10- Villanueva C, Albillos A, Genescà J, García-Pagán JC, Calleja JL, Aracil C, et al. -blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2019;393(10181):1597-1608. doi:10.1016/S0140-6736(18)31875-0
- 11- Bañares R, Moitinho E, Matilla A, García-Pagán JC, Lampreave JL, Piera C, et al. Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology*. 2002;36(6):1367-1373. doi:10.1053/jhep.2002.36947
- 12- Aguilar-Olivos N, Motola-Kuba M, Candia R, Arrese M, Méndez-Sánchez N, Uribe M, Chávez-Tapia NC. Hemodynamic effect of carvedilol vs propranolol in cirrhotic patients: systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2014;13(4):420-428.
- 13- Wong SY, Lee J, Sule AA. Is carvedilol better than propranolol in portal hypertension? *AME Med J*. 2017;2:85. doi:10.21037/amj.2017.06.04
- 14- Kim SG, Kim TY, Sohn JH, Um SH, Seo YS, Baik SK, et al. A randomized, multicenter, open-label study to evaluate the efficacy of carvedilol vs propranolol to reduce portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(11):1582-1590. doi:10.1038/ajg.2016.327

**Nota de contribución autoral**

**Pablo Alexander Bolaños Jacome:** concepción y diseño del trabajo.

**Sherlyn Nicolle Mafía Maza:** recolección de datos o realización de los experimentos.

**Atahualpa Cortez Erick Fernando:** análisis e interpretación de los datos o resultados.

**Christian Fernando Condolo Freire:** análisis estadísticos de los datos o resultados.

**Francisco Fierro:** redacción del manuscrito.

**Nota de referencia autoral**

**Pablo Alexander Bolaños Jacome:** Médico

**Sherlyn Nicolle Mafía Maza:** Médico

**Atahualpa Cortez Erick Fernando:** Médico

**Christian Fernando Condolo Freire:** Médico

**Francisco Fierro:** Médico

**Nota de disponibilidad de datos**

Los autores declaran que el conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio no se encuentran disponibles. Autor de referencia.

**Nota del editor**

El editor responsable por la publicación del presente artículo es la **Dra. Mercedes Perendones**.