

Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2017; 17(Suppl1):e6847 doi: 10.5867/medwave.2017.6847

¿Vale la pena agregar betabloqueadores a la ligadura endoscópica como profilaxis secundaria de hemorragia variceal en pacientes cirróticos?

Autores: Petre Cotoras[1,2], Jorge Faúndez[1,2], Roberto Candia[2,3,4]

Filiación:

[1] Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[3] Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[4] Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

E-mail: roberto.candia@gmail.com

Citación: Cotoras P, Faúndez J, Candia R. Should we add beta-blockers to band ligation for secondary prophylaxis of variceal bleeding?. *Medwave* 2017; 17(Suppl1):e6847 doi: 10.5867/medwave.2017.6847

Fecha de publicación: 23/2/2017

Resumen

Los pacientes cirróticos que han tenido un episodio de hemorragia por várices gastroesofágicas tienen un alto riesgo de resangrado, a pesar del tratamiento con ligadura variceal endoscópica. La adición de betabloqueadores podría disminuir este riesgo, pero se asocia a efectos adversos. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples bases de datos, identificamos siete revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen tres estudios aleatorizados que responden la pregunta. Extrajimos los datos, realizamos un metanálisis y confeccionamos tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que la adición de betabloqueadores a la ligadura variceal endoscópica como profilaxis secundaria de hemorragia variceal disminuye el riesgo de resangrado, sin embargo, parece no disminuir la mortalidad, aunque la certeza de la evidencia para esto es baja. Si bien se asociaría a efectos adversos frecuentes estos serían leves y en general no llevan a suspender la terapia.

Problema

La hemorragia variceal en un paciente cirrótico acarrea una mortalidad entre 20 y 50% por episodio, tanto por shock hipovolémico como por descompensación del daño hepático crónico subyacente [1]. El resangrado variceal ocurre en el 60 a 70% de los pacientes en los primeros dos años después del primer episodio [2],[3],[4]. La conducta habitual como estrategia de profilaxis secundaria es la erradicación de las várices con sesiones múltiples de ligadura endoscópica. Por otro lado, el betabloqueo constituye una terapia superior a placebo y existen estudios aleatorizados que muestran que no existirían diferencias al compararlo contra terapia endoscópica [5],[6],[7],[8],[9],[10].

La ligadura endoscópica con bandas elásticas erradica las várices con alto riesgo de sangrado y el betabloqueo disminuye la presión portal, principal factor de riesgo de

sangrado variceal. Sin embargo, ha sido motivo de controversia si la asociación de ambas terapias se traduce en un beneficio clínico relevante sobre ligadura endoscópica por sí sola.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- La adición de betabloqueadores a la ligadura variceal endoscópica como profilaxis secundaria de hemorragia variceal disminuye de manera sustantiva el resangrado.
- La adición de betabloqueadores a la ligadura variceal endoscópica como profilaxis secundaria de hemorragia variceal parece no disminuir la mortalidad, pero la certeza de esta evidencia es baja.
- La adición de betabloqueadores se asociaría a efectos adversos frecuentes pero leves, por lo que en general no llevan a suspender la terapia, aunque la certeza de la evidencia es baja.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos siete [1],[2],[3],[4],[5],[11],[12] revisiones sistemáticas que incluyen tres estudios controlados aleatorizados reportados en cuatro referencias [13],[14],[15],[16]. Dos estudios [17],[18] incorporados en la mayoría de las revisiones sistemáticas identificadas, fueron excluidos de este resumen debido a que la terapia farmacológica incluía mononitrato de isosorbide.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Todos los estudios revisados incluyeron pacientes que ya habían tenido un episodio previo de hemorragia variceal. Dos estudios [14],[15] incluyeron sólo pacientes cirróticos. Un estudio [16] no reportó si todos los pacientes incluidos eran cirróticos. Sólo en un estudio [14], la mayoría de los pacientes incluidos eran Child B. Dos estudios [15],[16] no reportaron este dato. En un estudio [14], la etiología más frecuente de la cirrosis hepática fue el alcohol. En otro estudio [15], la etiología más frecuente fue viral y un estudio [16] no reportó este dato.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>El intervalo de las sesiones de ligadura fue menor a 3 semanas en dos estudios [14],[15]. Un estudio [16] no reportó este dato. En dos estudios [15],[16] se utilizó propranolol y en un estudio [14], se utilizó nadolol. En los tres estudios [14],[15],[16], la terapia farmacológica se tituló para conseguir una disminución de un 25% de la frecuencia cardiaca basal. El tiempo de seguimiento de un estudio [14] fue mayor a un año. En dos estudios [15],[16], el tiempo de seguimiento fue menor de un año.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Los desenlaces principales fueron mortalidad general y resangrado en todas las revisiones sistemáticas incluidas. Cuatro revisiones [1],[2],[3],[12] incluyeron los efectos adversos dentro de su análisis, pero ninguna reportó los efectos adversos de los estudios incorporados en este resumen.</p>

Resumen de los resultados

La información sobre el efecto de adicionar betabloqueadores a la ligadura variceal endoscópica en profilaxis secundaria de hemorragia variceal está basada en tres estudios aleatorizados que incluyen 161 pacientes [14],[15],[16]. Todos los estudios reportaron mortalidad y resangrado y sólo uno reportó los efectos adversos [14]. El resumen de los resultados es el siguiente:

- La adición de betabloqueadores a la ligadura variceal endoscópica disminuye de manera sustantiva el resangrado. La certeza de la evidencia es alta.
- La adición de betabloqueadores a la ligadura variceal endoscópica como profilaxis secundaria de hemorragia variceal parece no disminuir la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja.
- La adición de betabloqueadores se asociaría a efectos adversos frecuentes pero leves y que en general no llevan a suspender la terapia, aunque la certeza de la evidencia es baja.

Betabloqueadores más ligadura en profilaxis secundaria de hemorragia variceal				
Pacientes	Cirróticos con antecedentes de hemorragia variceal			
Intervención	Ligadura variceal endoscópica (LVE) más betabloqueador (BB)			
Comparación	Ligadura variceal endoscópica			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	CON LVE sola	CON LVE más BB		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad	104 por 1000	83 por 1000	RR 0,8 (0,32 a 2,05)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja
	Diferencia: 21 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 72 menos a 109 más)			
Resangrado	286 por 1000	97 por 1000	RR 0,34 (0,17a 0,69)	⊕⊕⊕⊕ ¹ Alta
	Diferencia: 189 menos por 1000 (Margen de error: 89 a 237 menos)			
Efectos adversos	Sólo un estudio [14] reportó los efectos adversos, en 14 de 43 pacientes en el grupo de terapia combinada, de los cuales 3 abandonaron el tratamiento debido a estos.		--	⊕⊕○○ ³ Baja

Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.
 RR: Riesgo relativo.
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **CON LVE sola** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON LVE más BB** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

¹ No se disminuyó la certeza de la evidencia a pesar de existir riesgo de sesgo alto o no claro en dos de los tres estudios, dado que el estudio que aporta mayor peso al metanálisis tiene bajo riesgo de sesgo [14].
² Se disminuyó la certeza de la evidencia porque el intervalo de confianza es muy amplio, incluyendo tanto la posibilidad de que la mortalidad disminuya como de que esta aumente.
³ Se disminuyó la certeza de la evidencia en dos niveles por imprecisión ya que el resultado está basado en un número limitado de casos en un solo estudio.

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- La información presentada en este resumen es aplicable a pacientes adultos con cirrosis hepática de cualquier etiología, que ya hayan presentado un episodio de hemorragia variceal.
 - Sólo se aplica a pacientes tratados con terapia endoscópica basada en ligadura variceal y no incluye la escleroterapia.
 - Esta información no se aplica a aquellos pacientes con cirrosis hepática sin antecedentes de hemorragia variceal, o que hayan presentado un episodio de sangrado digestivo alto no variceal.
-

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Los desenlaces presentados en la tabla de resumen de resultados corresponden a aquellos críticos para la toma de decisión de acuerdo a la opinión de los autores de este resumen.
-

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- Se trata de una intervención con un beneficio sustantivo en términos de resangrado y efectos adversos menores, los que en general no llevan a suspender la terapia. Si bien existe incertidumbre sobre estos últimos, el balance entre beneficios y riesgos es favorable.
 - Existe incertidumbre en relación al efecto del betabloqueo sobre la mortalidad en este escenario. Por un lado, es esperable que la disminución de los eventos de resangrado se traduzca en una disminución en la mortalidad derivada de las complicaciones inmediatas de una hemorragia digestiva. A pesar de lo anterior, la evidencia disponible no muestra una disminución categórica de la mortalidad. Esta situación puede ser explicada porque ni la terapia endoscópica ni el betabloqueo intervienen en la progresión de la cirrosis hepática y la aparición de otras complicaciones graves de la enfermedad, tales como peritonitis bacteriana espontánea, ascitis refractaria, síndrome hepatorenal, etcétera. Bajo este punto de vista, si bien la terapia endoscópica aguda y profiláctica combinada reducen en forma categórica el riesgo de resangrado, esto no se traduce necesariamente en una disminución en mortalidad, ya que el episodio de resangrado variceal sería un marcador de mal pronóstico y progresión de la insuficiencia hepática, la que finalmente explica la mortalidad a largo plazo.
-

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- La gran mayoría de los pacientes y tratantes debieran inclinarse a favor de la terapia combinada en base a la evidencia existente.
 - Si bien existe incertidumbre sobre los efectos adversos, especialmente sobre su frecuencia y magnitud, lo más probable es que estos no sean determinantes para la toma de decisión.
-

Consideraciones de recursos

- Se trata de una intervención de bajo costo y amplia disponibilidad, por lo que la relación entre costo y beneficio es muy favorable.
-

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

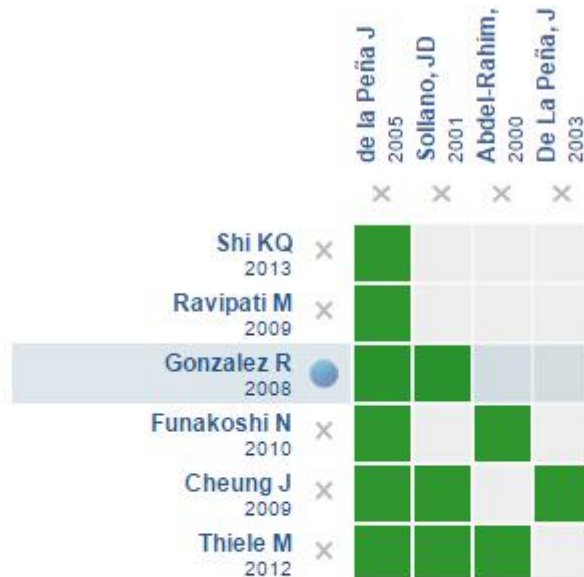
- Las conclusiones de nuestro resumen coinciden con las revisiones sistemáticas identificadas en relación al riesgo de resangrado.
 - Las guías clínicas para la profilaxis secundaria de hemorragia variceal entregan recomendaciones similares a las concluidas en este resumen. El consenso de BAVENO VI [19] recomienda la terapia combinada como primera línea para la profilaxis secundaria de hemorragia variceal (ya sea propanolol o nadolol). No se recomienda el uso de carvedilol por la ausencia de evidencia que lo respalde. Por otro lado, la guía europea de 2015 [20] realiza exactamente las mismas recomendaciones, con la salvedad de que el carvedilol puede ser una alternativa al propanolol o nadolol.
-

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad que futura evidencia cambie las conclusiones presentadas en este resumen es baja, debido a la certeza de la evidencia.
 - En los registros de la *International Controlled Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud existe un estudio aleatorizado [21] en curso que completaría el reclutamiento de pacientes el 2018, con una estimación de 212 pacientes. Este estudio podría agregar mayor certeza, en especial en lo que respecta a efectos adversos y a la magnitud del beneficio.
-

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Betabloqueadores más ligadura versus ligadura para la prevención secundaria de sangrado variceal](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en Medwave o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

1. Puente A, Hernández-Gea V, Graupera I, Roque M, Colomo A, Poca M, et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: an updated systematic review. *Liver Int.* 2014 Jul;34(6):823-33 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

2. Thiele M, Krag A, Rohde U, Gluud LL. Meta-analysis: banding ligation and medical interventions for the prevention of rebleeding from oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 May;35(10):1155-65 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Cheung J, Zeman M, van Zanten SV, Tandon P. Systematic review: secondary prevention with band ligation, pharmacotherapy or combination therapy after bleeding from oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Sep 15;30(6):577-88 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Ravipati M, Katragadda S, Swaminathan PD, Molnar J, Zarling E. Pharmacotherapy plus endoscopic intervention is more effective than pharmacotherapy or endoscopy alone in the secondary prevention of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2009 Oct;70(4):658-664.e5 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Shi KQ, Liu WY, Pan ZZ, Ling XF, Chen SL, Chen YP, et al. Secondary prophylaxis of variceal bleeding for cirrhotic patients: a multiple-treatments meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2013 Aug;43(8):844-54. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Colombo M, de Franchis R, Tommasini M, Sangiovanni A, Dioguardi N. Beta-blockade prevents recurrent gastrointestinal bleeding in well-compensated patients with alcoholic cirrhosis: a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology.* 1989 Mar;9(3):433-8 | [PubMed](#) |
7. Garden OJ, Mills PR, Birnie GG, Murray GD, Carter DC. Propranolol in the prevention of recurrent variceal hemorrhage in cirrhotic patients. A controlled trial. *Gastroenterology.* 1990 Jan;98(1):185-90 | [PubMed](#) |
8. Ahmad I, Khan AA, Alam A, Butt AK, Shafqat F, Sarwar S. Propranolol, isosorbide mononitrate and endoscopic band ligation - alone or in varying combinations for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2009 May;19(5):283-6 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Lo GH, Chen WC, Chen MH, Hsu PI, Lin CK, Tsai WL, et al. Banding ligation versus nadolol and isosorbide mononitrate for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Gastroenterology.* 2002 Sep;123(3):728-34 | [PubMed](#) |
10. Sarin SK, Wadhawan M, Gupta R, Shahi H. Evaluation of endoscopic variceal ligation (EVL) versus propranolol plus isosorbide mononitrate/nadolol (ISMN) in the prevention of variceal rebleeding: comparison of cirrhotic and noncirrhotic patients. *Dig Dis Sci.* 2005 Aug;50(8):1538-47 | [PubMed](#) |
11. Funakoshi N, Ségalas-Largey F, Duny Y, Oberti F, Valats JC, Bismuth M, et al. Benefit of combination β -blocker and endoscopic treatment to prevent variceal rebleeding: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2010 Dec 21;16(47):5982-92 | [PubMed](#) |
12. Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, Molinero LM, Bañares R, Albillos A. Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med.* 2008 Jul 15;149(2):109-22 | [PubMed](#) |
13. De La Peña J, Rivero M, Suárez C, Brullet E, Campo R, Vergara M, et al. Variceal ligation plus nadolol compared with variceal ligation after bleeding. Multicenter randomized trial. Preliminary analysis. *Gastroenterology.* 2003;124(4, Supplement 1):A733 | [CrossRef](#) |
14. de la Peña J, Brullet E, Sanchez-Hernández E, Rivero M, Vergara M, Martin-Lorente JL, et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology.* 2005 Mar;41(3):572-8 | [PubMed](#) |
15. Sollano JD, Melchor MC, Ismael AE, Babaran RP, Lira EL. Propranolol prevents rebleeding after variceal ligation. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2001;53(5):AB143 | [CrossRef](#) |
16. Abdel-Rahim AY, Abdel-Ghany MS, El-Kholy B. Band ligation alone versus band ligation and propranolol in the management of bleeding esophageal varices. *The American Journal of Gastroenterology.* 2000;95(9):2442-2442 | [CrossRef](#) |
17. Lo GH, Chen WC, Chan HH, Tsai WL, Hsu PI, Lin CK, et al. A randomized, controlled trial of banding ligation plus drug therapy versus drug therapy alone in the prevention of esophageal variceal rebleeding. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jun;24(6):982-7 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
18. Jha SK, Kumar A, Sharma BC, Sarin SK. Endoscopic variceal ligation (EVL) plus propranolol (P) and isosorbide mononitrate (ISMN) versus EVL alone in secondary prophylaxis of variceal bleeding: a prospective RCT [Abstract]. *Hepatology* 2007; 46(Suppl S): 250A-1A. | [Link](#) |
19. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015 Sep;63(3):743-52 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
20. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, et al; Clinical Services and Standards Committee of the British Society of Gastroenterology. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut.* 2015 Nov;64(11):1680-704. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
21. Banding Ligation Plus Propranolol Versus Banding Ligation to Prevent Rebleeding of Esophageal Varices 2013 [on line] | [Link](#) |

Correspondencia a:
[1] Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.