

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ
FACULTAD DE MEDICINA



Metaanálisis:
**Combinación de tratamiento endoscópico y
farmacológico para prevenir el resangrado por
varices esofágicas en la cirrosis hepática.**

Tesis Doctoral

M^a Rosario González Alonso

Madrid 2008

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ



**Metaanálisis:
Combinación de tratamiento endoscópico y
farmacológico para prevenir el resangrado por
varices esofágicas en la cirrosis hepática.**

Tesis Doctoral presentada por la Licenciada

Dña. M^a Rosario González Alonso, para optar al grado de Doctor en Medicina.

Director:

Dr. Agustín Albillos Martínez

Codirectores:

Dr. Rafael Bañares Cañizares,

Dr. Javier Zamora Romero

Madrid 2008

Agustín Albillos Martínez, Catedrático de Medicina de la Universidad de Alcalá, Rafael Bañares Cañizares, Profesor Asociado en Ciencias de la Salud de la Universidad Complutense de Madrid, y Javier Zamora Romero, Profesor Asociado de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICAN QUE

El trabajo de investigación presentado por Doña M^a ROSARIO GONZÁLEZ ALONSO titulado **“Metaanálisis: Combinación de tratamiento endoscópico y farmacológico para prevenir el resangrado por varices esofágicas en la cirrosis hepática”** ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne, a nuestro juicio, los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde proceda, se firma la presente en Madrid a doce de noviembre de dos mil ocho.

Fdo.: Agustín Albillos

Fdo.: Rafael Bañares

Fdo.: Javier Zamora

AYUDAS

- Esta tesis ha sido realizada por la doctoranda durante el periodo de Contrato de Formación en Investigación para profesionales sanitarios que han finalizado el periodo de Formación Sanitaria Especializada del Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo (CM04/00132).
- Otras ayudas para relizar esta tesis han provenido de los Centros de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd) y en Epidemiología y Salud Pública (Ciberesp), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo (PI051871), del Ministerio de Educación (BFU 2006-092080/BFI) y de la Fundación Mutua Madrileña (FundaciónMM-2006-001).

A Julio y a nuestros hijos con todo mi amor.

A mis padres.

AGRADECIMIENTOS

Tan sólo unos meses atrás parecía que nunca iba a ser acabada y ahora aquí está, mi tesis o “nuestra tesis”. Nuestra porque han sido unas cuantas las personas que han trabajado en ella, y otras tantas las que indirectamente, con su apoyo y su tiempo, han estado involucradas, y a todas ellas quiero darles las gracias.

Al Dr. Albillos, porque esta tesis no se habría hecho sin él. Gracias Agustín, no sólo por esta tesis sino por los tres años de trabajo en investigación bajo tu dirección. No podré olvidar nunca una de mis guardias contigo durante la residencia, tú como médico adjunto. Ante una pregunta tuya, te contesté “a mí eso de la investigación no me va, no me gusta”. Quién me diría a mí en ese momento que unos pocos años más tarde estaría contigo aprendiendo a investigar. Gracias Agustín, por inculcarme el espíritu de la investigación, por todo cuanto me has enseñado y por hacerme entender que Medicina e Investigación no son mundos separados, y mucho menos opuestos, sino complementarios y que uno sustenta al otro. Gracias también por tu cariño, apoyo y comprensión, y por haberme dado la envidiable oportunidad de trabajar junto a ti.

A la Dra. Mónica González, porque sería injusto no darle las gracias desde aquí. Mónica tengo que agradecerte que pensaras en mí para seguir tus pasos como discípula de Agustín. Gracias por todo lo que he aprendido de ti, no sólo del mundo de la investigación, como mis primeros contactos con el spss o a leer en el espectrofotómetro el verde de indiocianina, sino también por tu apoyo para escribir la tesis y tu optimismo.

A Cristina Martín, porque su apoyo y amistad han sido muy importantes a lo largo de estos años de trabajo en investigación. Gracias Cris, por tu ayuda y enseñanzas para hacer los estudios y el trabajo del día a día, pero sobre todo, por haberme sentido acompañada y apoyada, por tu afán de lucha y alegría en el trabajo.

A los miembros del servicio de Bioestadística del Hospital Ramón y Cajal, por todo lo que durante estos tres años me han enseñado. Gracias por vuestra dedicación a la formación y vuestra generosa disponibilidad. En concreto a Javier Zamora, por todas

las horas de trabajo dedicadas a este metaanálisis, por tu ánimo y paciencia para explicar y corregir errores.

Al Dr. Rafael Bañares, por todas tus aportaciones y reflexiones a la hora de dar sentido a este trabajo, por tus acertados consejos y por tu afecto.

A todas las personas del servicio de Digestivo del Hospital Ramón y Cajal, con las que he compartido muchas horas de trabajo y esfuerzo. Gracias muy especialmente a mis compañeros de residencia que me habéis acompañado durante los años de especialización, por vuestra amistad y cariño.

A mi marido, Julio, por tu paciencia y por saber apaciguar mis nervios. Por tu apoyo incondicional, porque en momentos de cansancio tú me has dado valor y me has hecho creer que yo era capaz. A nuestros hijos, Julio, Pablo y Diego, porque a ellos y a su padre les he robado las horas para escribir; ellos han sido el motor principal que me ha impulsado para sacar adelante este trabajo. Gracias, por vuestras risas y vuestros llantos, por dar sentido a las horas de duro trabajo.

A mis padres. Gracias papá, por enseñarme el sacrificio, a poner muy alta mi mira y a luchar por aquello en lo que creo. Gracias por tu espíritu de trabajo y tu entrega absoluta a la familia. Gracias mamá, porque de ti aprendí a batallar a pesar de las adversidades, porque supiste plantarle cara al sufrimiento siempre con una sonrisa, y porque continúas alentándome y caminando a mi lado.

A mis hermanos y hermanas, por estar siempre ahí, porque con vosotros todo parece más fácil y mejor, porque muchas de las horas de trabajo delante del ordenador os las debo a vosotros.

A mis amigas y amigos, por acompañarme durante todos estos años.

A mis suegros y hermanos políticos, y a mis abuelos, tios y primos, por vuestra confianza y cariño. En especial, gracias a mi abuelo Luis, quien siempre confió en mí

como capaz de ser un buen médico, y sé que desde el cielo miras orgulloso la tesis de tu nieta.

A los enfermos. Desde aquí y a sabiendas de que tal vez nunca más pueda hacerlo por escrito, quiero agradecerles su confianza en los médicos y su abandono en nuestras manos, con la simple esperanza en muchas ocasiones, no de curación, sino sólo de comprensión y de cariño.

ÍNDICE

	Pág.
ABREVIATURAS	1
INTRODUCCIÓN	5
<u>I- Varices esofágicas como complicación de la hipertensión portal en la cirrosis</u>	7
1. Hipertensión portal en la cirrosis	7
1.1. Bases fisiopatológicas de la hipertensión portal en la cirrosis	7
1.2. Complicaciones clínicas de la hipertensión portal	9
2. Varices esofágicas y hemorragia por varices	10
2.1. Historia natural de las varices esofágicas: Tasa de formación y de crecimiento	10
2.2. Mecanismo fisiopatológico y factores de riesgo de la rotura y hemorragia por varices	11
2.3. Recidiva de la hemorragia variceal	11
3. Tratamientos para prevenir la recidiva hemorrágica	13
3.1. <u>Tratamiento farmacológico</u>	13
3.1.1. Beta-bloqueantes adrenérgicos no selectivos	14
3.1.2. Nitratos orgánicos y combinación de beta-bloqueantes y nitratos	15
3.1.3. Otros fármacos	16
3.2. <u>Tratamiento endoscópico</u>	16
3.2.1. Inyección de esclerosante	16
3.2.2. Ligadura con bandas	17
3.2.3. Combinación de ligadura y escleroterapia endoscópicas	19
3.3. <u>Procedimientos de derivación portosistémica</u>	19
3.4. <u>Eficacia de los tratamientos</u>	20
3.5. <u>Ventajas e inconvenientes de los tratamientos para prevenir el resangrado por varices</u>	23
3.6. <u>Aspectos controvertidos del tratamiento</u>	27

II- Revisiones sistemáticas y metaanálisis	29
1. Relevancia de las revisiones sistemáticas	29
2. Revisiones sistemáticas en investigación clínica	30
3. Evolución histórica de la revisión sistemática y metaanálisis	32
4. Objetivos de una revisión sistemática y metaanálisis	33
5. Fases de una revisión sistemática	34
5.1. Formular el problema o pregunta a estudio	36
5.2. Identificar estudios originales	37
5.3. Evaluar la calidad de los estudios	40
5.4. Extraer datos de estudios individuales	41
5.5. Análisis, metaanálisis y presentación de resultados	41
6. El problema de la heterogeneidad	43
6.1. Análisis de sensibilidad	44
6.2. Metarregresión	45
6.3. Análisis por subgrupos	45
6.4. Metaanálisis de datos individuales	46
7. Limitaciones	46
7.1. Sesgo de publicación	46
7.2. Otros sesgos	48
 JUSTIFICACIÓN	 49
 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	 53
1. Objetivos primarios	55
2. Objetivos secundarios	55
 MATERIAL Y MÉTODOS	 57
1. Búsqueda e identificación de los estudios	59
2. Selección de los estudios	61
3. Extracción de datos y evaluación de la calidad de los estudios	63
4. Síntesis de los resultados y análisis estadístico	67
4.1. Síntesis de los datos	67
4.2. Estudio de la heterogeneidad	67

4.3. Evaluación del sesgo de publicación	68
4.4. Cálculo del NNT y NNH	69
RESULTADOS	71
1. Identificación y selección de los estudios	73
2. Características de los estudios incluidos	75
3. Características de los pacientes	81
4. Evaluación de la calidad	83
5. Objetivos primarios del metaanálisis que compara tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico	85
5.1. <u>Resangrado global</u>	85
5.1.1. Metaanálisis	85
5.1.2. Metarregresión y análisis estratificado	86
5.1.3. Estudio del sesgo de publicación	90
5.2. <u>Mortalidad</u>	92
5.2.1. Metaanálisis	92
5.2.2. Metarregresión y análisis estratificado	92
5.2.3. Estudio del sesgo de publicación	95
6. Objetivos primarios del metaanálisis que compara tratamiento combinado frente a tratamiento farmacológico	97
6.1. Resangrado global	97
6.2. Mortalidad	97
7. Objetivos secundarios	99
7.1. <u>Metaanálisis que compara tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico</u>	99
7.1.1. Resangrado variceal	99
7.1.2. Recurrencia variceal	101
7.2. <u>Metaanálisis que compara tratamiento combinado frente a tratamiento farmacológico</u>	102
7.2.1. Resangrado variceal	102
7.2.2. Recurrencia variceal	103
8. Efectos adversos	104
9. Medidas de impacto clínico	108

9.1. NNT	108
9.2. NNH	109
DISCUSIÓN	111
1. Interpretación de los resultados	113
2. Limitaciones del estudio	115
3. Implicaciones para la práctica clínica	119
CONCLUSIONES	123
BIBLIOGRAFÍA	127
RESUMEN EN LENGUA EXTRANJERA	143
ANEXOS	147
1. Anexo I. Carta a los autores de los estudios originales	149
2. Anexo II. Publicación del trabajo en “Annals of Internal Medicine”	151

ABREVIATURAS

ADH: hormona antidiurética
AIT: análisis por intención de tratar
BB: beta-bloqueantes
bid: 2 veces al día
C: brazo de tratamiento combinado
CHC: carcinoma hepatocelular
DE: desviación estándar
DPPI: derivación portosistémica percutánea intrahepática
E: brazo de tratamiento endoscópico
ECC: ensayo clínico controlado
F: brazo de tratamiento farmacológico
GPVH: gradiente de presión venosa hepática
HVE: hemorragia por varices esofágicas
IC: intervalo de confianza
IES: inyección endoscópica de esclerosante
LEB: ligadura endoscópica con bandas
Ln: logaritmo neperiano
lpm: latidos por minuto
mmHg: milímetros de mercurio
MIS: mononitrato de 5-isosorbide
NA: no disponible
NNH: “*number needed to harm*” (número necesario para dañar)
NNT: “*number needed to treat*” (número necesario a tratar)
OR: odds ratio
Peto OR: odds ratio de Peto
qd: una vez al día
Rb: riesgo basal
RR: riesgo relativo
Sem: semanas
SNS: sistema nerviosos simpático
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

INTRODUCCIÓN

I- VARICES ESOFÁGICAS COMO COMPLICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL EN LA CIRROSIS

Las varices esofágicas son una manifestación clínica de la hipertensión portal, cuya causa más frecuente en nuestro medio es la cirrosis. La hipertensión portal se desarrolla progresivamente en el curso natural de la cirrosis y es el factor pronóstico principal de la misma, pues es directamente responsable de la aparición de las dos complicaciones más graves y potencialmente letales: la hemorragia variceal y la ascitis.

1. Hipertensión portal en la cirrosis

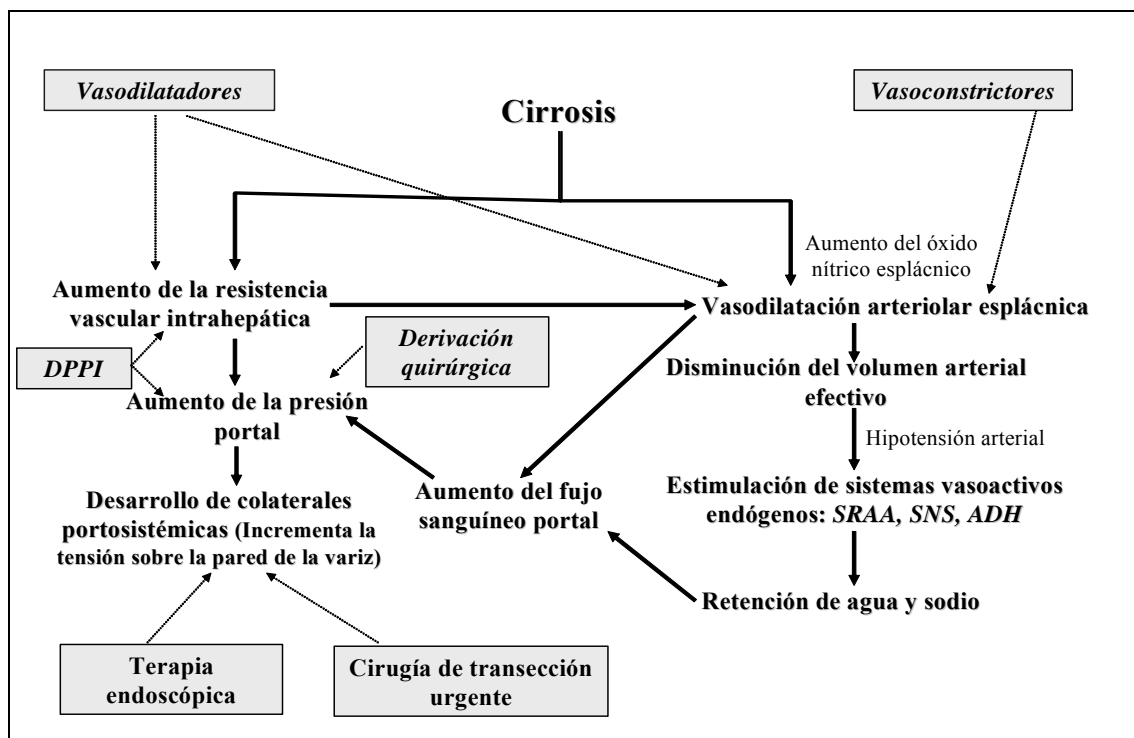
1.1. Bases fisiopatológicas de la hipertensión portal en la cirrosis

La hipertensión portal en la cirrosis es consecuencia de dos factores: el incremento de la resistencia intrahepática y el aumento del aflujo sanguíneo portal. El factor inicial es un incremento en la resistencia al flujo portal, que en la cirrosis se localiza a nivel de la microcirculación hepática, en el sinusoides. Este aumento de resistencia al flujo venoso está principalmente causado por los cambios morfológicos en la arquitectura hepática secundarios a la fibrosis y a los nódulos de regeneración (1). Pero además de este mecanismo estructural interviene otro mecanismo dinámico y reversible, responsable del 30% del incremento de la resistencia intrahepática, y que resulta del aumento del tono sinusoidal al contraerse los miofibroblastos portales y septales, las células estrelladas y las vénulas portales. Este aumento en el tono vascular intrahepático es consecuencia del desequilibrio entre los estímulos vasodilatadores y los vasoconstrictores. En la cirrosis existe una disminución en la producción intrahepática de óxido nítrico, junto con un aumento en la actividad de los vasoconstrictores endógenos (endotelina, estímulo alfa-adrenérgico, leucotrienos, tromboxano A, angiotensina II) (2). Ello proporciona la base fisiopatológica para el empleo de fármacos donadores de óxido nítrico y otros vasodilatadores en el tratamiento de la hipertensión portal.

El segundo factor que contribuye a aumentar la presión portal en la cirrosis es el aumento del aflujo venoso portal, el cual es secundario a la vasodilatación arteriolar esplácnica, y es característico de estadios más avanzados de cirrosis (3). El aumento del aflujo de sangre al territorio venoso portal mantiene y agrava la hipertensión portal

establecida, y explica porqué persiste a pesar de formarse las colaterales portosistémicas. Este hiperflujo es consecuencia del incremento en la concentración de vasodilatadores circulantes, de la excesiva producción local de vasodilatadores endoteliales y de una respuesta vascular deprimida a los vasoconstrictores endógenos. Entre los vasodilatadores de origen endotelial el más estudiado ha sido el óxido nítrico. En contra de lo que ocurre en la microcirculación intrahepática, en los lechos vasculares esplácnico y sistémico existe una sobreproducción endotelial de óxido nítrico. Este incremento del óxido nítrico es el principal mediador de la vasodilatación arterial y del desarrollo de la circulación hiperdinámica (2). Los vasoconstrictores esplácnicos (terlipresina, somatostatina, beta-bloqueantes) reducen la presión portal al disminuir el aflujo sanguíneo portal.

Figura 1. Patogenia de la hipertensión portal y el desarrollo de varices en la cirrosis. Mecanismo de acción de las diferentes opciones terapéuticas.



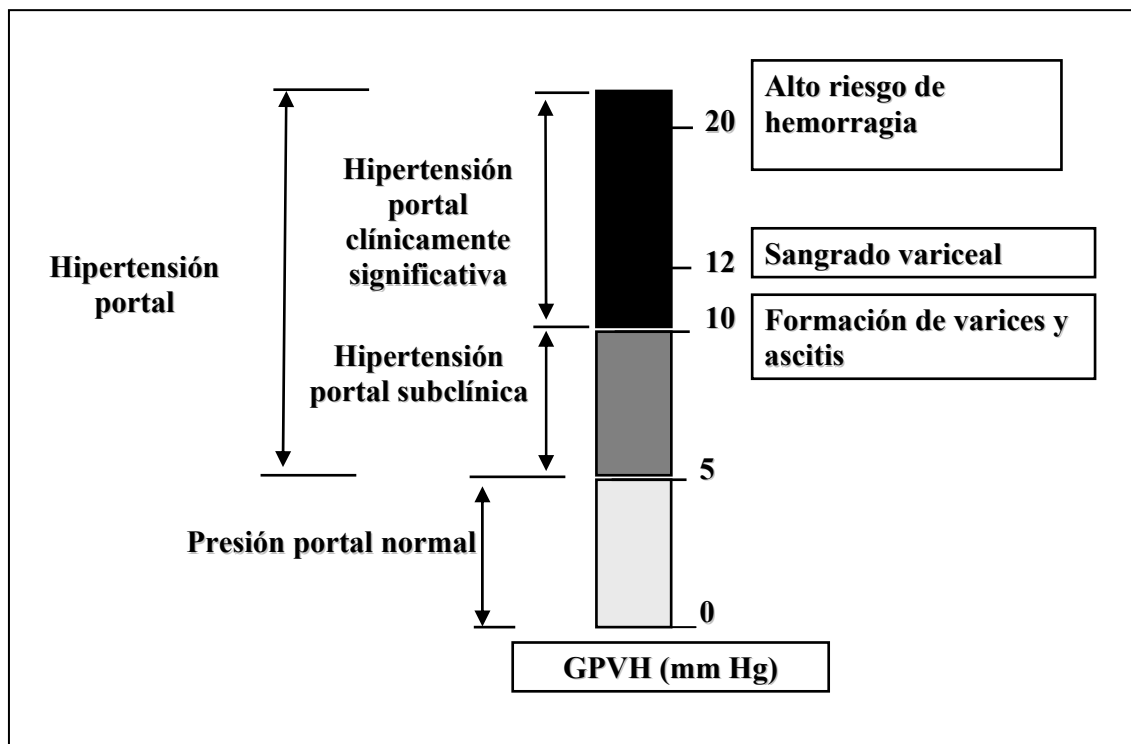
ADH, hormona antidiurética; DPPI, derivación portosistémica percutánea intrahepática; SNS: sistema nervioso simpático; SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona.

1.2. Complicaciones clínicas de la hipertensión portal

En la práctica clínica la presión portal se estima por el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) que es la diferencia de presiones entre las venas porta y suprahepática. La hipertensión portal se define por un aumento del GPVH por encima de valores normales (1-5 mmHg) y se considera clínicamente significativa por encima de 10 mmHg, valor a partir del cual se desarrollan las complicaciones de la hipertensión portal: hiperesplenismo, ascitis, hemorragia variceal y encefalopatía hepática. La presencia de varices, hemorragia por varices y/o ascitis es indicativa de hipertensión portal clínicamente significativa.

El GPVH y los cambios que en el tiempo aparecen en dicho gradiente tienen un valor predictivo del desarrollo de varices y otras complicaciones de la hipertensión portal, del riesgo de hemorragia variceal, y de la mortalidad. De esta forma, es preciso que el GPVH alcance el valor de 10 mmHg para que aparezcan las varices y la ascitis (4, 5) y de 12 mmHg para que se produzca el sangrado variceal (4) (figura 2). Por extensión de estos datos, si se consigue reducir la presión portal por debajo de los valores umbrales es posible evitar la aparición de las complicaciones. El riesgo de primera hemorragia o de recidiva es prácticamente nulo cuando el GPVH desciende (espontánea o farmacológicamente) por debajo de 12 mmHg y es muy bajo (inferior al 10% a los 2 años) cuando el GPVH se reduce más de un 20% respecto al valor basal (descensos clínicamente significativos del GPVH) (6, 7, 8). Además, estudios longitudinales han demostrado que reducciones de esta magnitud del GPVH reducen el riesgo de aparición de otras complicaciones de la hipertensión portal (ascitis, peritonitis bacteriana espontánea y síndrome hepatorenal) y de muerte (9, 10).

Figura 2. Relación entre el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) y el desarrollo de complicaciones de la hipertensión portal en pacientes con cirrosis



2. Varices esofágicas y hemorragia por varices

2.1. Historia natural de las varices esofágicas: tasa de formación y de crecimiento

Las colaterales portosistémicas, entre ellas las varices esofagogástricas, se desarrollan en respuesta al aumento de la presión portal, como un mecanismo para descomprimir la vena porta y permitir el retorno venoso a la circulación sistémica. A pesar de que la mayor parte del flujo venoso se desvía por estas colaterales, la hipertensión portal se mantiene a expensas de un aumento concomitante del aflujo venoso portal. Las colaterales portosistémicas con mayor relevancia clínica son las varices gastroesofágicas por su tendencia a la ruptura y hemorragia.

La prevalencia de varices esofágicas es proporcional a la gravedad de la enfermedad hepática y en el momento del diagnóstico de la cirrosis es aproximadamente del 40% en los pacientes con cirrosis compensada y del 60% en aquellos con ascitis (11). Las varices se forman a un ritmo anual del 8% y sólo cuando el GPVH es mayor de 10

mmHg (12). Una vez desarrolladas pasan de pequeñas a grandes con una frecuencia de 10-15% al año, siendo el ritmo mayor en los pacientes con cirrosis de etiología etílica o avanzada (Child-Pugh B/C) (13).

2.2. Mecanismo fisiopatológico y factores de riesgo de la rotura y hemorragia por varices

Tras el desarrollo de las varices la incidencia anual de hemorragia es del 5-15% (14). En líneas generales se acepta que en los pacientes con cirrosis y varices alrededor de un tercio presentará una hemorragia por varices a los dos años de seguimiento (15). El aumento de la tensión de la pared de las varices es el factor clave que determina su ruptura y en consecuencia, la hemorragia; dicha tensión es directamente proporcional al radio de la variz y a la presión transmural (diferencia de la presión intravariceal y la presión en el esófago) e inversamente proporcional al grosor de la pared variceal. Diferentes estudios han demostrado la importancia de estos parámetros como factores de riesgo de hemorragia por varices. Los principales factores relacionados con el riesgo de presentar la primera hemorragia por varices son el tamaño de las varices, la presencia de signos rojos en su superficie y el grado de insuficiencia hepática, evaluado según la clasificación de Child-Pugh. El tamaño de las varices es el mejor factor predictivo de hemorragia, y el más utilizado en la práctica clínica: la incidencia de hemorragia es del 15% al año en los pacientes con varices grandes frente a un 5% en aquellos con varices pequeñas (14). El GPVH constituye una adecuada estimación de la presión variceal transmural, habiéndose demostrado que la hemorragia sólo se produce cuando el GPVH supera los 12 mmHg. Por último, la presencia de puntos rojos en la variz se relaciona con una reducción del espesor de su pared y por ello su presencia indica un aumento del riesgo de hemorragia.

2.3. Recidiva de la hemorragia variceal

La recidiva de la hemorragia por varices esofágicas es muy frecuente, y según su aparición cronológica se ha dividido en 2 fases, una temprana, aquella que se produce en las primeras seis semanas tras el episodio de hemorragia, y otra tardía, después de las primeras seis semanas. La incidencia de resangrado temprano es del 30-40% (16), y el

40% de estos episodios ocurren en los primeros cinco días (recidiva precoz) (17). Entre los factores de riesgo de recidiva hemorrágica precoz se encuentran: el estadio de Child, el sangrado activo durante la endoscopia inicial, la insuficiencia renal y el valor del GPVH. Aquellos pacientes con un GPVH superior a 20 mmHg en las primeras 48 horas siguientes a la hemorragia presentan un riesgo 5 veces mayor de fracaso en el control de la hemorragia, de recidiva hemorrágica precoz y de muerte al año (18). El resangrado temprano es un importante factor de riesgo de mortalidad secundaria a sangrado variceal.

Los pacientes que sobreviven a un primer episodio de hemorragia por varices, si no reciben tratamiento profiláctico presentan un riesgo muy elevado de resangrado tardío, entre el 32 y el 84%, con una media del 65% a los 2 años (15, 19). Después de las 6 semanas de la hemorragia inicial el riesgo de resangrado se iguala virtualmente al riesgo que tenía el paciente de sangrar antes de la primera hemorragia (17). Este riesgo es mayor en pacientes en estadio C de Child-Pugh, con varices grandes, con carcinoma hepatocelular o que continúan bebiendo alcohol (8, 20).

La hemorragia variceal constituye la complicación más grave de la cirrosis, pues a pesar de los avances terapéuticos de las dos últimas décadas, que han logrado reducir a la mitad las muertes por esta complicación, cada episodio de sangrado aún conlleva una tasa de mortalidad de aproximadamente el 20% en seis semanas (21-24), y además un 5-8% de los pacientes fallecen en las primeras 24-48 horas por hemorragia incoercible (25). Actualmente sólo el 40% de las muertes están relacionadas directamente con el sangrado, mientras que la mayoría son consecuencia de insuficiencia hepática, infección y síndrome hepatorenal (21).

La frecuente recurrencia del resangrado junto con la alta tasa de mortalidad de cada episodio de hemorragia determina que la profilaxis secundaria sea obligatoria en todos los pacientes que han presentado hemorragia por varices.

3. Tratamientos para prevenir la recidiva hemorrágica

La evolución desfavorable de los pacientes que no reciben ningún tratamiento específico después de una hemorragia por varices esofágicas determina que esté ampliamente consensuado que todos los supervivientes reciban tratamiento para prevenir la recidiva, y que éste se inicie inmediatamente después del control del episodio inicial (19, 26-28). En la actualidad, se recomienda comenzar el tratamiento farmacológico tan pronto como el paciente se encuentre estable hemodinámicamente. La endoscopia terapéutica, actualmente con ligadura con bandas, debe empezar entre 1 a 2 semanas después del control del episodio hemorrágico agudo, en el cuál ya suele haberse aplicado terapia endoscópica, y se debe continuar hasta la erradicación de las varices.

En las dos últimas décadas se han introducido y mejorado diversos tratamientos que en la práctica clínica se usan para la prevención del resangrado por varices, lo que ha conducido a una disminución del riesgo de resangrado y a una menor tasa de mortalidad secundaria a la hemorragia por varices. Los tratamientos de los que se dispone en el momento vigente para la profilaxis secundaria de la hemorragia variceal son farmacológicos (beta-bloqueantes no selectivos solos o combinados con nitratos orgánicos, en concreto, mononitrato de 5-isosorbide), endoscópicos (ligadura con bandas e inyección de sustancias esclerosantes), procedimientos de derivación portosistémica radiológicos (derivación portosistémica percutánea intrahepática) y quirúrgicos, y combinación de estos métodos.

3.1. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico se basa en el concepto de que un descenso prolongado de la presión portal debería reducir el riesgo de hemorragia por varices esofágicas. Es de destacar que no resangra ningún paciente en el que el tratamiento reduce el GPVH por debajo de 12 mmHg, y que sólo resangran el 10% de aquellos pacientes respondedores en los que se consigue un descenso del GPVH superior al 20% con respecto al valor basal (29). Los beta-bloqueantes, aisladamente o combinados con nitratos orgánicos, son los fármacos utilizados para prevenir la recidiva hemorrágica. La administración de fármacos tiene por objeto reducir significativamente el GPVH, pues la incidencia de

resangrado es del 6-16% en respondedores frente al 44-67% en no respondedores (29-32).

3.1.1. Beta-bloqueantes adrenérgicos no selectivos

Los beta-bloqueantes no cardioselectivos, como propranolol o nadolol, disminuyen el flujo sanguíneo portal por dos mecanismos: descenso del gasto cardiaco (por bloqueo de los receptores cardíacos beta-1-adrenérgicos) y vasoconstricción esplácnica (por bloqueo de los receptores beta-2-adrenérgicos situados en los vasos espláncnicos) (8). Como resultado de ello disminuyen el GPVH, el flujo sanguíneo de la vena ázigos (una medida del flujo colateral) y la presión variceal. Los beta-bloqueantes consiguen un descenso clínicamente significativo del GPVH en el 30-40% de los pacientes, siendo la reducción media del GPVH aproximadamente del 15%. Los beta-bloqueantes también reducen el flujo a través de las colaterales portosistémicas, lo que representa un beneficio añadido no cuantificable por el descenso del GPVH y que podría explicar su eficacia a pesar de la modesta reducción de la presión portal que producen. El grado de formación de colaterales portosistémicas parece el principal determinante de la respuesta del GPVH a los beta-bloqueantes, pues la mayor reducción se observa en pacientes cirróticos con hipertensión portal sin varices y la menor en aquellos con hemorragia variceal previa.

La pauta de administración de beta-bloqueantes recomendada es comenzar con dosis bajas (propranolol 10-20 mg/12h, nadolol 20 mg/24h), que se aumentan cada 48 horas hasta reducir la frecuencia cardiaca en reposo un 25% del valor basal o hasta 55 latidos por minuto. Sin embargo, el descenso de la frecuencia cardiaca no se correlaciona con la reducción del GPVH, pues refleja únicamente el grado de bloqueo de los receptores beta-1 y no el de los beta-2. Se ha demostrado que la dosis de propranolol es un factor independiente predictivo de respuesta en pacientes que reciben este fármaco como profilaxis de la recidiva hemorrágica (10). En este estudio, la posibilidad de administrar dosis más altas de propranolol era factible en un subgrupo constituido por el 40% de pacientes; en ellos la dosis administrada era la que lograba descender la frecuencia cardiaca un 25%. Por tanto, es probable aumentar el número de respondedores a beta-bloqueantes, si estos fármacos se administran a la máxima dosis tolerada, siempre que no causen hipotensión arterial o bradicardia intensas.

La eficacia del propranolol y del nadolol es similar, si bien la experiencia clínica con el primero es mayor y su coste es menor. El nadolol posee la ventaja de administrarse en una sola toma. El tratamiento debe mantenerse de forma indefinida, pues su beneficio se limita al período de administración.

Los efectos adversos principales de los beta-bloqueantes son astenia, bradicardia intensa (inferior a 50 lpm), hipotensión ortostática, insuficiencia cardiaca y broncoespasmo. Suelen desaparecer al disminuir la dosis y sólo obligan a retirar el tratamiento en el 10% de los casos. Los beta-bloqueantes están contraindicados en el 20% de los pacientes cirróticos, generalmente por la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, estenosis aórtica, bloqueo aurículo-ventricular o claudicación intermitente.

3.1.2. Nitratos orgánicos y combinación de beta-bloqueantes y nitratos

Los nitratos orgánicos son fármacos donadores de óxido nítrico que reducen la presión portal al aminorar el componente reversible del aumento de la resistencia vascular del hígado cirrótico. El fármaco más empleado es el mononitrato de 5-isosorbide (MIS). En combinación con los beta-bloqueantes, causan un mayor grado de reducción de la presión portal que cada fármaco por separado, pues atenúan el aumento de la resistencia portocolateral que causan los beta-bloqueantes y que limita su efecto reductor de la presión portal. La administración aislada de MIS reduce el GPVH en apenas un 10%, pero en combinación con propranolol consigue un descenso clínicamente relevante del GPVH en un 50% de los pacientes (33, 34). Es de destacar que la adición de nitratos sólo potencia la reducción de la presión portal en los pacientes no respondedores a beta-bloqueantes, mientras que no ofrece beneficio adicional alguno en respondedores. No se recomienda la administración aislada de nitratos en la cirrosis, pues pueden acentuar la vasodilatación periférica, la retención hidrosalina y afectar negativamente a la supervivencia (35).

El MIS se administra a una dosis inicial de 20 mg al acostarse, que se aumenta en 20 mg cada 4 días hasta alcanzar una dosis diaria de 80 mg. Estudios recientes indican que la dosis de 40 mg/día podría ser suficiente. La cefalea y la hipotensión ortostática son los efectos adversos más frecuentes y se producen en el 30% de los pacientes, aunque suelen

desaparecer tras la primera semana de tratamiento y sólo en un 12% de los pacientes obligan a retirar el fármaco.

3.1.3. Otros fármacos

Se ha estudiado el potencial efecto reductor de la presión portal de otros vasodilatadores diferentes de los nitratos. La acción de todos ellos se basa en atenuar el componente dinámico del aumento de la resistencia vascular hepática. Con este fin se han testado bloqueantes de los receptores alfa-1-adrenérgicos (prazosín) y del sistema renina-angiotensina (losartán, irbesartán) (36, 37). La reducción del GPVH es muy marcada con el primer fármaco, y casi nula con los segundos. El principal inconveniente de ambos es que incrementan la vasodilatación e hipotensión arterial del paciente cirrótico, favoreciendo la retención hidrosalina y el deterioro de la función renal. Más prometedor puede ser el carvedilol, un fármaco que combina el efecto del bloqueo de los receptores beta y alfa-1-adrenérgicos (38). Su acción remeda por tanto a la combinación de propranolol y prazosín, que reduce el GPVH en mayor cuantía que la combinación de propranolol y MIS, si bien ello se acompaña de un mayor grado de hipotensión arterial (33).

3.2. Tratamiento endoscópico

Los tratamientos endoscópicos han sido definidos como tratamientos locales pues actúan sólo a nivel de las varices sin modificar las causas de la hipertensión portal. Por esta razón, tanto la ligadura endoscópica como la escleroterapia son sólo efectivas por un periodo limitado de tiempo, y las varices recurren frecuentemente, en una tasa que alcanza el 50% a los 2 años.

3.2.1. Escleroterapia

Durante muchos años la escleroterapia fue el tratamiento endoscópico de elección. Esta técnica consiste en trombosar la variz sangrante mediante la inyección de una sustancia esclerosante, con sesiones espaciadas a intervalos de 1 semana, hasta conseguir la obliteración de las varices. Su eficacia se constató en distintos estudios controlados que en su conjunto incluyeron más de mil pacientes, y que mostraron una reducción del

riesgo de recidiva hemorrágica hasta tasas de alrededor de un 50% de los casos y una mejoría significativa de la supervivencia (39-41). Se han publicado una amplia variedad de complicaciones locales y sistémicas asociadas a este tratamiento (40). La más frecuente es la ulceración mucosa, que puede llevar a la estenosis esofágica o al sangrado hasta en un 20-30% de los pacientes.

3.2.2. Ligadura endoscópica con bandas

La ligadura endoscópica de varices esofágicas se introdujo hace algo más de una década como método puramente mecánico para conseguir erradicar las varices, evitando las complicaciones locales y sistémicas asociadas a la esclerosis (42). Esta técnica consiste en estrangular el cuello de la variz con una banda elástica, lo que provoca su isquemia, necrosis y su cicatrización. La ligadura se efectúa con sistemas de disparo múltiple que permiten colocar entre 3 y 10 bandas por sesión. Las sesiones se inician ligando los cordones situados justo por encima de la unión gastroesofágica y después se prosigue en sentido ascendente, colocando las bandas en una disposición espiral para evitar que la retracción de las escaras estenose la luz. En cada sesión se ligan todos los cordones visibles con al menos una banda, y en los de mayor tamaño puede colocarse más de una, siempre dentro de los 5-10 cm distales del esófago. Las sesiones se repiten a intervalos de aproximadamente 2-4 semanas con el paciente en régimen ambulatorio hasta obliterar las varices; posteriormente se revisa al paciente a los 3 y 6 meses. Con esta técnica se consigue obliterar las varices hasta en un 90% de los casos, aunque es frecuente la recurrencia (40).

Actualmente la ligadura es el tratamiento endoscópico de elección para obliterar las varices esofágicas y el único tratamiento endoscópico indicado para la profilaxis secundaria. Múltiples estudios han comparado la ligadura y la esclerosis en la profilaxis secundaria de la hemorragia por varices. En comparación con la escleroterapia, la ligadura con bandas causa menos complicaciones y precisa de un menor número de sesiones para erradicar las varices (40). Ello se traduce en una mayor celeridad para lograr la erradicación, reduciéndose el intervalo en el que el riesgo de resangrado es elevado. Un metaanálisis de estos estudios ha demostrado que esta técnica disminuye en un 50% la tasa global de resangrado de la esclerosis, necesitándose 4 sesiones de ligadura en vez de 8 de esclerosis para prevenir un episodio de resangrado (43). Las úlceras esofágicas causadas por las bandas son más superficiales y se resuelven más

rápidamente que las producidas por la inyección de esclerosante. La incidencia de úlceras sangrantes es del 4.7 con esclerosis y del 1.19 con ligadura. En consecuencia, la incidencia de estenosis esofágica se reduce aproximadamente del 30% a menos del 5% (40, 43).

Es discutible si la tasa de recurrencia de las varices es mayor con ligadura que con esclerosis como parecen indicar algunos estudios prospectivos. La tasa de recurrencia tras ligadura con bandas oscila del 21 al 48% (en comparación con el 6 al 44% tras esclerosis) y ocurre en los 6 a 12 meses que siguen a la obliteración. No obstante, el meta-análisis de 13 estudios controlados no muestra diferencias significativas en la tasa de recurrencia entre ambas modalidades terapéuticas (40). La posible mayor recurrencia de las varices con ligadura se debe a que ésta sólo oblitera las venas situadas en las capas mucosa y submucosa, sin afectar, como hace la inyección de esclerosante, a las venas perforantes que conectan los canales submucosos con los paraesofágicos; además, la irritación química que produce el esclerosante fibrosa la pared del esófago, lo que contribuye a evitar la recurrencia de las varices. En la tabla 1 se pueden observar las diferencias en la eficacia de las dos técnicas endoscópicas en la prevención del resangrado variceal.

Tabla 1. Escleroterapia frente a ligadura con bandas en la prevención del resangrado variceal, metaanálisis (7 estudios: 547 pacientes)

Ligadura endoscópica con bandas	OR	IC 95%
↓ Resangrado variceal	0,52	0,37-0,74
↓ Mortalidad	0,52	0,37-0,74
↓ Complicaciones	0,10	0,03-0,29
↑ Erradicación con menor nº de sesiones	0,67	0,46-0,98

OR, Odds Ratio

Adaptado de Kravetz D. Prevention of recurrent esophageal variceal hemorrhage. Review and current recommendations. J Clin Gastroenterol. 2007; 41(Supl 3): S318-S-322 (44).

3.2.3. Combinación de ligadura y escleroterapia endoscópicas

No se recomienda la combinación de esclerosis con ligadura para reducir la tasa de recurrencia de las varices, pues ensayos controlados no han conseguido establecer que la combinación de ambas técnicas ofrezca beneficio adicional alguno (45, 46).

3.3. Procedimientos de derivación portosistémica

Si pese al tratamiento adecuado con los métodos anteriores el paciente resangra, se debe considerar el siguiente escalón terapéutico, consistente en la creación de una derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI) o quirúrgica.

Durante más de 50 años se utilizó la cirugía derivativa para corregir la hipertensión portal. La derivación quirúrgica se basa en anastomosis portosistémicas que desvían parte de la sangre que llega al hígado por el sistema portal hacia la circulación venosa sistémica, la vena cava o una de sus ramas, y así evitan el área de mayor resistencia al flujo sanguíneo portal. Por tanto, esta técnica actúa directamente sobre el mecanismo fisiopatológico principal de la hipertensión portal, siendo efectiva no sólo para disminuir el riesgo de resangrado variceal, sino también para tratar otras complicaciones derivadas de la misma. El mayor inconveniente de las derivaciones portosistémicas es que facilitan la aparición de encefalopatía hepática y agravan la insuficiencia hepatocelular al disminuir la llegada de sangre portal al hígado. Las derivaciones selectivas, como el shunt esplenorrenal distal, tienen como objetivo reducir estas complicaciones, porque están diseñadas para derivar sólo parte del flujo sanguíneo portal, descomprimiendo selectivamente las varices gastroesofágicas y manteniendo el resto del flujo mesentérico portal y, por tanto, la perfusión hepática. No obstante, incluso estas intervenciones más selectivas, a largo plazo acaban por descomprimir completamente el sistema portal, aumentando también la probabilidad de desarrollar encefalopatía hepática. Es por ello, que la derivación quirúrgica se realiza hoy en día en aquellos pacientes con buena función hepática.

La DPPI es una derivación portosistémica realizada mediante la inserción, a través de un acceso percutáneo, de una prótesis intrahepática situada entre una rama de la vena porta y una vena suprahepática, y su objetivo es conseguir una adecuada descompresión del

territorio portal, de manera que el GPVH sea menor de 12 mHg. Las principales complicaciones de la DPPI son la disfunción y la encefalopatía hepática. La disfunción se debe a estenosis de la prótesis por proliferación de la neoíntima y afecta a más del 80% de los pacientes al año de su implantación en el caso de las prótesis convencionales (47). La elevada incidencia de disfunción obliga a controlar periódicamente el funcionamiento de la prótesis. Ello suele hacerse analizando mediante ultrasonografía con Doppler diferentes parámetros del flujo (velocidad, dirección) en la vena porta y en la prótesis, método que posee una sensibilidad del 70-90% para detectar la disfunción. La angiografía está indicada siempre que el Doppler detecte anomalías en el flujo, se produzca un resangrado, o aparezca ascitis de novo o mayor dificultad para el control de la misma. La encefalopatía aparece en el 35% de los casos especialmente en los mayores de 60 años, con insuficiencia hepática avanzada o encefalopatía previa y en el 25% es refractaria al tratamiento convencional. La incidencia de ambas complicaciones se reduce notablemente utilizando prótesis recubiertas (48), lo que ha extendido el uso de este tipo de prótesis en los últimos años.

Comparada con el tratamiento endoscópico y el farmacológico, la DPPI es más eficaz en la prevención del resangrado, pero se asocia a un mayor riesgo de encefalopatía, sin diferencias en la mortalidad global, por lo que no debe de ofrecerse como terapia de primera línea. Las derivaciones quirúrgicas (mesocava en H y esplenorrenal distal) (49) presentan similares tasas de resangrado, y encefalopatía que la DPPI, en aquellos enfermos en los que la función hepática se encuentra relativamente preservada (Child A/B), y las mismas tasas de disfunción que las derivaciones percutáneas realizadas con las nuevas prótesis recubiertas (48). La elección de DPPI o shunt quirúrgico en este tipo de enfermos depende de la experiencia de cada centro.

3.4. Eficacia de los tratamientos

En la tabla 2 se puede observar el riesgo aproximado de resangrado y de mortalidad de los pacientes con un episodio previo de hemorragia variceal, según el tipo de tratamiento que reciban para prevenir el resangrado variceal. En la figura 3 se representa la tasa de resangrado al año para cada modalidad terapéutica, lo que equivale a representar la eficacia relativa de las terapias existentes para la prevención del riesgo de recurrencia hemorrágica (50, 51).

3.4.1. Beta-bloqueantes solos o asociados a nitratos

El metaanálisis de los estudios controlados que evalúan la eficacia de los beta-bloqueantes para la prevención de la recidiva hemorrágica ha demostrado una reducción significativa del riesgo de recidiva hemorrágica que decrece sobre un 20% a los 2 años y se sitúa en torno al 45% de los casos, lo que se asocia con una mejoría de la supervivencia que se aproxima a la significación estadística (11, 52). Cuando estos fármacos se asocian a nitratos la tasa de resangrado disminuye al 39% (53).

3.4.2. Escleroterapia y ligadura

Tanto la inyección de esclerosante como la ligadura de las varices esofágicas consiguen una reducción del riesgo de recidiva hemorrágica hasta tasas de alrededor de un 50% de los casos y una mejoría significativa de la supervivencia.

Tabla 2. Riesgo de resangrado y mortalidad de los pacientes con hemorragia variceal previa según el tratamiento que reciban para prevenir el resangrado por varices.

Tipo de tratamiento	Nº estudios	Nº pacientes	Tasa de resangrado*	Tasa de mortalidad *
Ninguno	19	928	55-67%	23-54%
Beta-bloqueantes	26	983	37-57%	13-39%
Beta-bloqueantes + MIS	6	310	30-42%	12-32%
Escleroterapia	54	2347	34-53%	18-36%
Ligadura	18	836	20-43%	19-34%
DPPI	14	519	12-22%	18-35%
Derivación quirúrgica	9	309	11-31%	22-55%

* Rango intercuartílico. DPPI: derivación portosistémica percutánea intrahepática; MIS: Mononitrato de 5-isosorbide. *Modificado de Bosch J. García-Pagán JC. Prevention of variceal rebleeding. Lancet. 2003; 361: 952-954 (50).*

3.4.3. Beta-bloqueantes frente a escleroterapia endoscópica

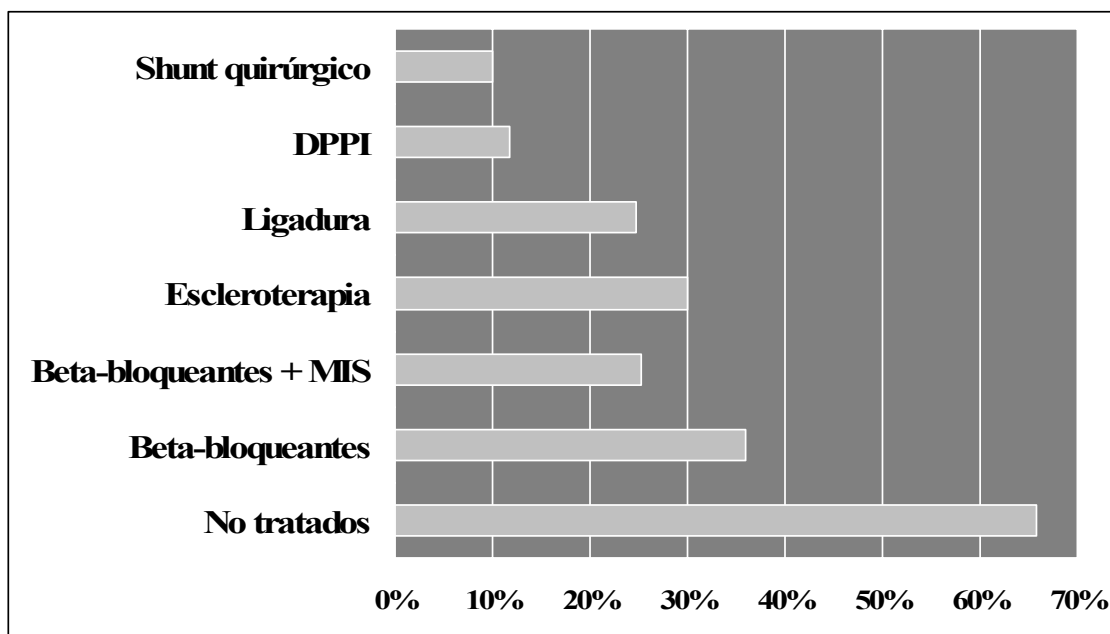
Los beta-bloqueantes se han comparado con la escleroterapia en distintos estudios en el conjunto de los cuales se han incluido a más de 800 pacientes. Su metaanálisis constata

que la escleroterapia es algo más efectiva para prevenir recidivas aunque con una marcada heterogeneidad entre los estudios. Por otra parte, la incidencia de complicaciones graves es mayor con la esclerosis, y la supervivencia es similar con ambos tratamientos (11, 54). Cabe resaltar también, que mientras los beta-bloqueantes reducen la tasa de recidiva hemorrágica por gastropatía de la hipertensión portal, la incidencia de gastropatía aumenta con los tratamientos endoscópicos (55).

3.4.4. Beta-bloqueantes frente a ligadura endoscópica con bandas

La eficacia y seguridad de los dos estándares actuales de tratamiento, el endoscópico (ligadura con bandas) y el farmacológico (beta-bloqueantes más nitratos), para la prevención de la recidiva hemorrágica ha sido comparada en seis estudios controlados con resultados diferentes (32, 56-60). En estos estudios, la eficacia de los fármacos fue mayor, menor o igual que la de la ligadura. El metaanálisis de estos 6 ensayos, que incluye un total de 713 pacientes, no encontró ninguna diferencia significativa en el resangrado variceal ni en la supervivencia (61). La tasa de efectos adversos fue similar en ambos brazos, aunque las complicaciones más graves se encontraron en el grupo de tratamiento endoscópico. La supervivencia, aunque no estadísticamente significativa, demostró una tendencia a favor de los fármacos. Es de destacar que si bien ninguno de los estudios demostró diferencias significativas en la supervivencia entre ambos tratamientos, la supervivencia rozó la significación estadística en favor de los fármacos en el estudio en el que éstos muestran una menor eficacia para prevenir la recidiva hemorrágica (56). Por otra parte, las dosis de fármacos utilizadas en el ensayo en el que la eficacia de los fármacos es mayor es de aproximadamente el doble que en el estudio en el que los fármacos obtienen el peor resultado. La tasa mediana de resangrado en el brazo de tratamiento farmacológico fue del 35%, y del 42% en el brazo de ligadura, mucho más alta que la encontrada en los estudios en los que se comparaba ligadura con bandas frente a escleroterapia, en la que la tasa fue del 24%. Estas diferencias pueden ser debidas a factores metodológicos entre los estudios, como distintos criterios de exclusión o en la definición de resangrado. En todos los estudios el mayor número de episodios de resangrado se produce en las primeras 4 semanas, cuando aún no se han conseguido obliterar endoscópicamente las varices ni se han alcanzado las dosis plenas de fármacos.

Figura 3. Eficacia relativa de las terapias existentes para prevenir la recidiva hemorrágica, expresado como tasa anual de resangrado.



DPPI, Derivación portosistémica percutánea intrahepática; MIS, mononitrato de 5-isorbide. *Adaptado de Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. N Engl J Med. 2001;345:669-81 (51).*

3.5. Ventajas e inconvenientes de los tratamientos para prevenir el resangrado por varices

La tabla 3 resume las ventajas e inconvenientes del tratamiento endoscópico y del farmacológico para prevenir el resangrado variceal.

3.5.1. Ventajas e inconvenientes del tratamiento farmacológico

La principal ventaja de los fármacos en el tratamiento de la hipertensión portal es que inciden sobre los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la misma, disminuyendo el incremento de la presión portal. Este hecho es de máxima relevancia, pues como se ha comentado previamente, estudios longitudinales han demostrado que descensos clínicamente significativos del GPVH reducen no sólo el riesgo de recidiva hemorrágica sino también el riesgo de aparición de otras complicaciones de la hipertensión portal (ascitis, peritonitis bacteriana espontánea y síndrome hepatorenal) y de muerte (9, 10).

Los beta-bloqueantes son fármacos de fácil manejo, muy usados en la práctica clínica habitual y con un precio asequible, lo que hace que el coste por año no sea muy elevado, de unos 100 euros/año, lo que hay que tener en cuenta en tratamientos crónicos.

Uno de los grandes inconvenientes del tratamiento con beta-bloqueantes y nitratos son sus contraindicaciones y los efectos adversos. Sin embargo habría que resaltar que los efectos adversos aunque frecuentes, no suelen ser graves (mareo, disnea, cansancio) y algunos desaparecen con el tiempo o con la reducción de dosis. La aparición de efectos adversos secundarios al tratamiento con beta-bloqueantes obliga a la retirada del mismo hasta en un 15% de los enfermos tratados. Existe un 15% adicional de pacientes en los que el tratamiento está contraindicado por asma, diabetes insulín-dependiente con episodios de hipoglucemia y enfermedad vascular periférica (62).

Sin embargo, el principal inconveniente del tratamiento farmacológico es la baja tasa de respondedores, ya que no todos los pacientes que reciben el tratamiento y lo toleran presentan una adecuada reducción del GPVH, por lo que en ellos el tratamiento farmacológico es inefectivo. La respuesta hemodinámica durante el tratamiento continuo con beta-bloqueantes es impredecible. Los factores que influyen dicha respuesta incluyen la extensión de las colaterales porto-sistémicas y el grado de descompensación de la enfermedad hepática. Además deben existir otros factores que la modulan, como los polimorfismos genéticos. Un tercio de los pacientes no respondedores a beta-bloqueantes, se convertirán en respondedores al añadir nitratos al tratamiento (34). No obstante, aquellos pacientes que no responden a los 2 fármacos pueden presentar efectos adversos por los vasodilatadores como cefalea, hipotensión postural e incremento de la retención de sodio. Más allá, para conocer si un paciente es respondedor a beta-bloqueantes y en consecuencia, añadir o no nitratos, es necesario medir el GPVH. Sin embargo la medida del GPVH por cateterismo de venas suprahepáticas para evaluar la respuesta clínica es una técnica invasiva, y por tanto no exenta de complicaciones, y que precisa de personal con experiencia y una infraestructura que sólo existe en pocos centros sanitarios, para poder realizarse.

Una vez que se comienza el tratamiento de la hipertensión portal con fármacos se debe mantener de por vida, ya que el riesgo de resangrado se incrementa rápidamente tras la retirada de los mismos.

3.5.2. Ventajas e inconvenientes del tratamiento endoscópico

La ligadura endoscópica es el tratamiento de elección en el manejo del episodio de sangrado agudo, siendo altamente efectiva en esta situación, ya que al actuar localmente sobre el lugar de la hemorragia permite que ésta cese inmediatamente. Además es una técnica endoscópica de fácil aplicación, que en manos expertas tiene un escaso número de efectos adversos, la mayoría de los cuales son leves y no contraindican realizar nuevas sesiones posteriores.

Aunque, como se ha expuesto con anterioridad, la endoscopia es una terapia local que no posee efecto alguno sobre los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la hipertensión portal y a la ruptura de las varices (8), existe un 30% de pacientes tratados con ligadura o escleroterapia en los que ocurre una disminución espontánea del GPVH (32); y estos pacientes requieren un menor número de sesiones de tratamiento endoscópico para obliterar las varices y presentan una tasa de erradicación mayor que los pacientes que no desarrollan una respuesta hemodinámica, además de una menor probabilidad de resangrado y un mejor pronóstico.

El inconveniente más directo del tratamiento endoscópico es la aparición de complicaciones. Por una lado están las complicaciones derivadas de la técnica endoscópica, que aunque son menos frecuentes que con los fármacos (4% vs 13%) (28), algunas de ellas pueden comprometer la vida del paciente, como la perforación esofágica o la hemorragia fatal durante el procedimiento. A esto hay que añadir las complicaciones relacionadas con la sedación del paciente durante la endoscopia. Otro inconveniente sería el económico; el coste de cada sesión de ligadura endoscópica es muy alto, porque incluye no sólo la técnica endoscópica en sí, sino también la sedación y el ingreso hospitalario del paciente. Si tenemos en cuenta que para obliterar las varices se necesitan sesiones endoscópicas repetidas, la ligadura se convierte en un procedimiento mucho más caro que los fármacos para prevenir el resangrado, de unos 700 euros al año.

La actuación de la endoscopia sólo a nivel local se traduce en una recurrencia posterior de las varices, lo que obliga a realizar endoscopias periódicas de por vida para vigilar la reaparición de las varices y en caso de que ésta se constata, realizar nuevas sesiones de terapia endoscópica.

Tabla 3. Ventajas e inconvenientes del tratamiento farmacológico y endoscópico para prevenir el resangrado por varices

	Beta-bloqueantes	Endoscopia
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> - Inciden sobre los mecanismos de la hipertensión portal. 	<ul style="list-style-type: none"> - Actuación local, permiten que cese inmediatamente el sangrado.
	<ul style="list-style-type: none"> - Efectos adversos leves. 	<ul style="list-style-type: none"> - Menor número de efectos adversos.
	<ul style="list-style-type: none"> - Los efectos adversos se controlan con el tiempo, al disminuir dosis o al retirar el fármaco. 	<ul style="list-style-type: none"> - Los efectos adversos, en general, no contraindican sesiones posteriores.
	<ul style="list-style-type: none"> - Coste escaso, 100 euros/año. 	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución espontánea del GPVH en 30% de pacientes.
Inconvenientes	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de por vida. 	<ul style="list-style-type: none"> - Endoscopias de seguimiento periódicas de por vida.
	<ul style="list-style-type: none"> - Contraindicados en 15% de pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Efectos adversos que comprometen la vida, hemorragia fatal en 2,6%
	<ul style="list-style-type: none"> - Interrupción del tratamiento en un 15% por efectos adversos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Recurrencia de las varices.
	<ul style="list-style-type: none"> - Respuesta hemodinámica adecuada sólo en 30-40% de pacientes, que se incrementa al 40-50% al añadir nitratos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Coste de 700 euros/año.
	<ul style="list-style-type: none"> - Necesidad de cateterismo para conocer a los respondedores. 	

3.6. Aspectos controvertidos del tratamiento

Con toda esta información disponible, cuál es la terapia más efectiva para la profilaxis secundaria de la hemorragia por varices es un tema aún controvertido. Así, las últimas recomendaciones de la Conferencia de Consenso sobre metodología del diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión portal de Baveno IV (19) para la profilaxis del resangrado eran: 1) en pacientes que sangran mientras están en tratamiento con betabloqueantes, añadir ligadura endoscópica con bandas; 2) en pacientes con contraindicación o intolerancia a beta-bloqueantes, usar ligadura; y 3) en pacientes que no reciben tratamiento para la profilaxis primaria, utilizar beta-bloqueantes o ligadura endoscópica o ambos. Se admitió que el tratamiento combinado era probablemente la mejor opción, pero al mismo tiempo se indicaba que eran precisos más estudios que avalaran esta afirmación.

Dos ensayos clínicos han demostrado que la adición de beta-bloqueantes a la ligadura es más eficaz que la ligadura usada de forma aislada para la prevención del resangrado, sin que se demostraran diferencias en la mortalidad (63, 64). Sin embargo, otro estudio multicéntrico (65) que ha comparado el tratamiento combinado *frente a* tratamiento con beta-bloqueantes asociados a MIS no ha demostrado diferencias significativas en la tasa de resangrado global, aunque el tratamiento combinado sí fue más eficaz para reducir el resangrado variceal. Los resultados de estos estudios parecen apoyar la combinación del tratamiento con ligadura y fármacos como terapia de primera línea en la profilaxis secundaria de la hemorragia por varices (28). Esta combinación parece que está claramente recomendada en pacientes que sangran mientras están en tratamiento con ligadura o fármacos solamente.

La reducción espontánea o farmacológica del GPVH a menos de 12 mmHg o de más del 12% con respecto al valor basal disminuye drásticamente el riesgo de resangrado y reduce la mortalidad. Consecuentemente, este grupo de pacientes (“respondedores hemodinámicos”) es poco probable que se beneficiaran de añadir ligadura al tratamiento profiláctico, es decir, de recibir un tratamiento combinado, y sin embargo correrían el riesgo de sufrir las complicaciones derivadas de esta técnica endoscópica (6, 66). Por otro lado, no es todavía seguro que los pacientes con una respuesta hemodinámica insuficiente al tratamiento con fármacos (no respondedores) se beneficiarían de

tratamientos alternativos, pues los resultados de estudios no controlados son contradictorios (65, 67, 68). En el estudio de Bureau et al. a los pacientes no respondedores a betabloqueantes \pm MIS se les cambió el tratamiento a ligadura con bandas sin que les aportase ningún beneficio (67). Datos preliminares de un ensayo multicéntrico español que comparaba nadolol + MIS frente a nadolol + MIS + ligadura no han encontrado diferencias significativas en las tasas de resangrado de los pacientes no respondedores que recibieron sólo fármacos y los que recibieron fármacos y ligadura (65). Estos datos sugieren que la ligadura tal vez no sea la mejor alternativa para reducir el riesgo de resangrado en los no-respondedores. Probablemente, en los pacientes sin respuesta hemodinámica sean necesarios tratamientos más agresivos y eficaces, como técnicas derivativas, para reducir este riesgo, que se encuentra entre el 46 y el 65% (50). De hecho, en un estudio por Gonzalez A. et al. se observó una baja tasa de resangrado (19%) en pacientes no repondedores a fármacos que fueron tratados con una DPPI, sin embargo este estudio no incluyó un grupo control (68). Por otra parte, el adaptar el tratamiento para la prevención del resangrado a la respuesta hemodinámica requeriría la estandarización de la técnica de medición del GPVH como medida habitual en las unidades de Hepatología, algo que no parece coste-efectivo. Por todas estas razones, el tratamiento guiado por la respuesta al GPVH sólo debe realizarse hoy por hoy en el contexto de la investigación clínica.

Más recientemente, en una conferencia de consenso celebrada en Atlanta (69) se aceptó que el tratamiento combinado con beta-bloqueantes y fármacos era probablemente la mejor opción para la profilaxis del resangrado variceal. Además, esta recomendación se apoyó en los resultados de una encuesta realizada que demostró que el 82% de los expertos consultados utilizaba el tratamiento combinado en la práctica clínica habitual. Adicionalmente, las últimas guías clínicas americanas (28, 70) recomiendan el tratamiento combinado como de elección para la profilaxis secundaria, pues se presupone el tratamiento más racional debido a sus diferentes mecanismos de acción. Los beta-bloqueantes actuarían sinérgicamente con la ligadura, primero protegiendo del resangrado hasta que las varices son obliteradas, y después prevendrían la recurrencia de las varices. Sin embargo, la evidencia científica que apoya estas recomendaciones presenta contradicciones y el efecto del tratamiento sobre la supervivencia de estos enfermos continua siendo desconocido.

II- REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS

1. Relevancia de las revisiones sistemáticas

La controversia existente sobre el mejor tratamiento para prevenir el resangrado por varices es un buen ejemplo indicativo de que un único estudio raramente proporciona una respuesta definitiva a una pregunta de investigación. Con frecuencia, un solo estudio fracasa para detectar o excluir con certeza, una modesta, pero relevante, diferencia entre los efectos de dos tratamientos. Un ensayo puede demostrar un efecto del tratamiento no significativo estadísticamente, cuando en realidad sí existe tal efecto, es decir, puede producir un falso negativo. El número de pacientes incluidos en los ensayos es a menudo inadecuado, situación que ha cambiado poco en los últimos años (71). Y en algunos casos, el tamaño muestral necesario puede ser difícil de conseguir. Por ello es deseable contar con un instrumento, como es la revisión sistemática y posterior meta-análisis, que permita evaluar los datos de todos los pacientes incluidos en ensayos comparables que evalúan un mismo tipo de intervención terapéutica, para así aumentar el tamaño muestral. De esta manera se puede alcanzar el número de pacientes necesario para que pequeños efectos clínicamente relevantes sean descartados o aceptados con confianza.

Por otra parte, la cantidad de información de la que se dispone está en expansión continua. En muchas áreas es imposible para un médico el leer, evaluar críticamente y sintetizar toda la información disponible. A esto hay que añadir que la calidad de las diversas fuentes de información es desigual, llevando los resultados de los estudios a conclusiones inconsistentes o contradictorias, y además los contenidos de dichas fuentes se quedan obsoletos rápidamente. Todo ello hace que sea necesario contar con herramientas que permitan la revisión y resumen crítico de la literatura científica disponible para poder estar al día con la nueva evidencia científica. Es más, el avance del conocimiento viene más del descubrimiento de las tendencias y los principios que surgen de la acumulación y refinamiento de un importante número de estudios. De esta manera, la revisión de la literatura científica se convierte en un elemento fundamental para resumir y aclarar el estado de la ciencia en un momento determinado en el tiempo y las revisiones se han convertido en herramientas esenciales para cualquiera que quiera

estar al día con la nueva evidencia científica. Además, las revisiones se hacen necesarias en aquellas áreas donde la evidencia disponible es insuficiente y más estudios son requeridos.

Tradicionalmente, para hacer frente a esta necesidad, se ha recurrido a la revisión clásica de la literatura científica. Estas revisiones utilizan métodos “informales”, no explícitos, para resumir la información y es por ello que presentan una serie de limitaciones importantes, como son la subjetividad, la escasez de rigor científico, y la limitada utilidad en la extracción de la información de interés. La ausencia de un método estandarizado tiende a extraer conclusiones que, en el mejor de los casos, están sesgadas, y en el peor de los casos, son erróneas (72).

Se ha intentado solventar estos problemas mediante la utilización de una metodología que permita la aplicación de estrategias científicas a la recuperación, evaluación crítica y síntesis de todos los estudios relevantes existentes que intenten responder a una misma pregunta científica, siendo ésta precisamente la razón de ser de las revisiones sistemáticas y el metaanálisis de la literatura. En contraposición a las revisiones narrativas, las revisiones sistemáticas emplean métodos explícitos y sistemáticos que limitan el sesgo, proporcionando así resultados más fiables. Chalmers y Altman (73) definieron las revisiones sistemáticas como aquellas revisiones que habían sido realizadas utilizando una aproximación sistemática para minimizar sesgos y errores aleatorios, y que dicha aproximación está documentada en la sección de material y métodos.

2. Revisiones sistemáticas en investigación clínica

Las revisiones sistemáticas son investigaciones científicas en sí mismas, con su propio diseño de investigación, observacional y retrospectivo, que sintetizan los resultados de múltiples investigaciones primarias (74). Su propósito más inmediato es organizar la evidencia científica existente de una manera coherente. Cuando una revisión sistemática utiliza técnicas estadísticas para combinar y resumir los resultados de estudios previos, recibe el nombre de metaanálisis. Una revisión sistemática puede incluir o no un metaanálisis.

Las escalas de clasificación de la evidencia científica contribuyen a determinar la calidad y el rigor científico de la información disponible, y en ellas las revisiones sistemáticas aparecen como el diseño con mayor fuerza probatoria de la hipótesis en evaluación (ver tabla 4) (75). Existen diversas clasificaciones para determinar el nivel de calidad de la evidencia científica, como la clasificación propuesta por *The National Institute of Health* de Estados Unidos o la propuesta por el *Center for Evidence-Based Medicine de Oxford* (www.cebm.net), que se emplean para graduar las recomendaciones en las guías de práctica clínica basada en la evidencia, y en las cuales las revisiones sistemáticas ocupan una posición privilegiada (76).

Tabla 4. Clasificación del nivel de evidencia y fuerza de la recomendación

Fuerza de la recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1a.	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados
	1 b	Ensayo clínico controlado aleatorizado
B	2 a.	Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatorización
	2 b	Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte
C	3	Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tales como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas
D	IV	Evidencia de comité de expertos, publicaciones, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia, o ambas.
Los grados de recomendación son criterios que surgen de la experiencia de expertos y del nivel de evidencia, y sirven para determinar la calidad de una intervención.		

Modificado de Shekelle P, Woolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 318:593-59 (75).

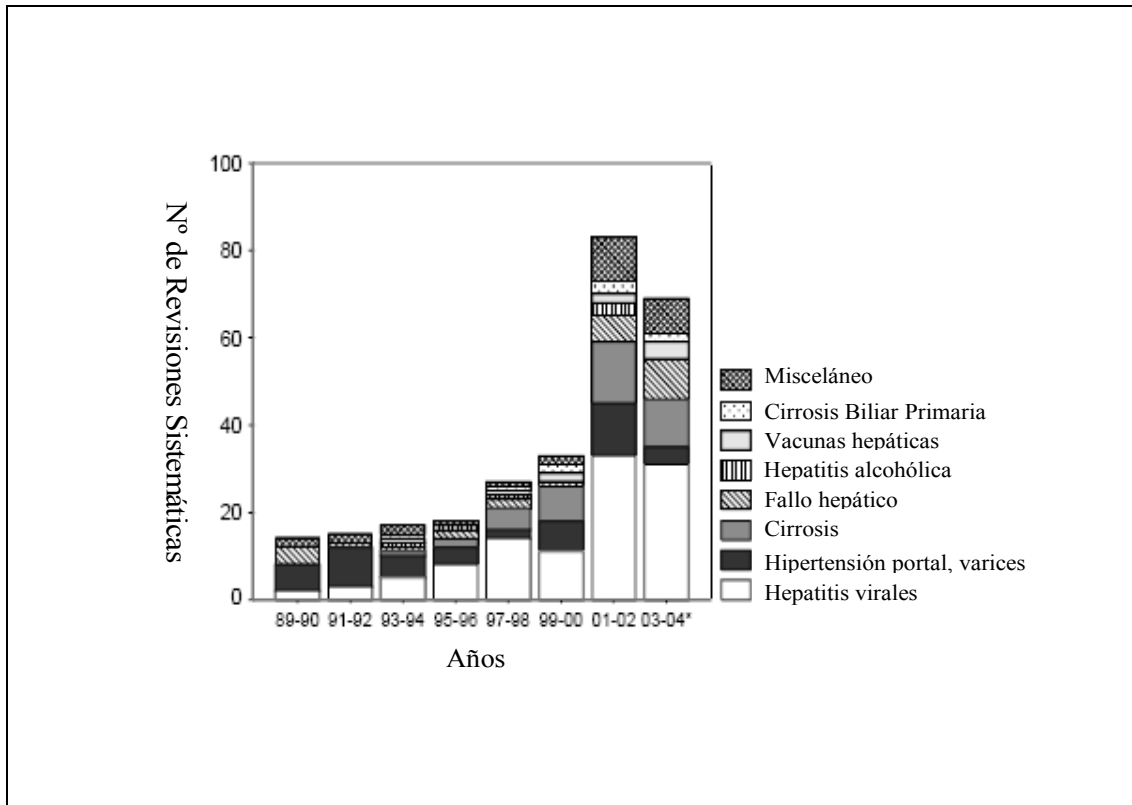
3. Evolución histórica de la revisión sistemática y del metaanálisis

La sistematización de la revisión y síntesis de la investigación comenzó a principios del siglo XX, cuando Pearson (77) primero y posteriormente, ya en la década de 1930, Fisher (78) y Yates y Cochran (79) propusieron métodos estadísticos para combinar resultados de distintos experimentos. Sin embargo, el término metaanálisis fue empleado por primera vez por Glass en 1976 (80) para describir la interpretación estadística de datos procedentes de varios estudios similares. Tres años después el físico y epidemiólogo británico Archie Cochrane derivó su atención al hecho de que los médicos que querían tomar decisiones basadas en la evidencia acerca del cuidado de la salud no tenían acceso a revisiones fiables de la evidencia disponible (81), y así en los años 80 el metaanálisis fue popularizándose en Medicina, principalmente en el campo de los ensayos clínicos (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 1998) y en las áreas de las enfermedades cardiovasculares, la oncología y el cuidado perinatal (82). El término metaanálisis se ha generalizado fundamentalmente a partir de la inclusión en 1989 por la “National Library of Medicine” de “meta-analysis” como descriptor estándar del Medical Subject Heading (MeSH) en Medline para la realización de búsquedas de literatura médica.

En la actualidad, se ha consolidado el metaanálisis de ensayos clínicos y se han extendido sus aplicaciones a los estudios observacionales, a los estudios de dosis-respuesta y a los estudios de evaluación de pruebas diagnósticas (83, 84). La aceptación y utilidad de los metaanálisis se puede comprobar por el ritmo creciente de metaanálisis publicados en la literatura biomédica (85).

El campo de la Hepatología también ha experimentado esta explosión en la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis, principalmente en las 2 últimas décadas. El mayor crecimiento se ha registrado en las revisiones acerca de los estudios sobre hepatitis virales (figura 4) (86). El desarrollo de las revisiones sistemáticas se ha incrementado de forma paralela a como lo ha hecho la literatura biomédica y la necesidad que ha surgido de realizar inferencias sobre una muy variada y compleja oferta de conocimientos.

Figura 4. Estimación de la frecuencia anual de revisiones sistemáticas y metaanálisis en el área de la Hepatología, según una búsqueda en Medline realizada en marzo del 2005.



Modificado de Balk EM, Lau J, Bonis P. Reading and critically appraising systematic reviews and meta-analyses: A short primer with a focus on hepatology. J Hepatol. 2005; 43: 729-736 (86)

4. Objetivos de una revisión sistemática y metaanálisis

Los objetivos principales de cualquier revisión sistemática y metaanálisis son los siguientes:

- Proporcionar una estructura de trabajo explícita y sistemática al proceso de obtención, revisión y resumen de la bibliografía, para hacer de ella una valoración cuantitativa y cualitativa.
- Obtener un estimador promedio ideal a partir de las estimaciones cuantitativas de los estudios individuales comparables que intentan responder a una misma pregunta

científica, con objeto de aumentar la precisión de la estimación y por tanto la potencia (poder estadístico) en la evaluación de las hipótesis.

- Identificar una variabilidad mayor que la esperada entre los resultados de los estudios, concepto denominado heterogeneidad. La evaluación detallada de la heterogeneidad entre los estudios puede originar información útil y guiar decisiones racionales y coste-efectivas sobre un tratamiento.
- Aclarar incertidumbres cuando las diversas investigaciones disponibles difieren en sus resultados y proporcionar respuesta a cuestiones no abordables desde la perspectiva de estudios aislados, pero que pueden examinarse en el contexto de la comparación de estudios en grupos diversos.
- Responder preguntas nuevas que los estudios originales no habían planteado o no podían responder por no tener suficiente poder estadístico (análisis de subgrupos).
- Generar hipótesis que orienten futuros trabajos de investigación.

5. Fases de una revisión sistemática

Para poder llevar a cabo una correcta revisión sistemática es necesario seguir una serie de pasos, que se pueden observar en la tabla 5. A continuación comentaré sintéticamente en qué consisten estos pasos.

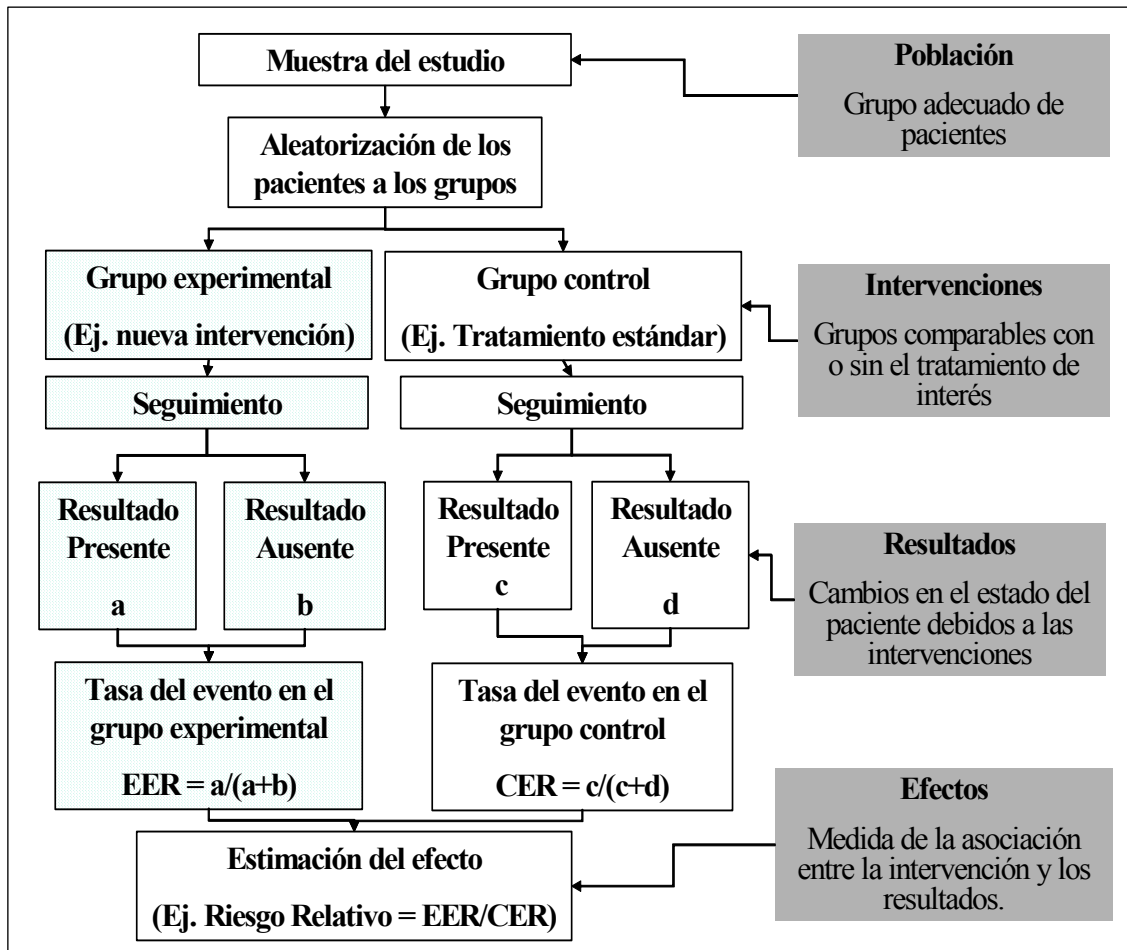
Tabla 5. Fases de la elaboración de una revisión sistemática y metaanálisis

1. Formular el problema o pregunta a estudio	
2. Definir criterios de inclusión y exclusión	<p>Participantes</p> <p>Intervención y comparación</p> <p>Resultados</p> <p>Diseño y calidad metodológica de los estudios</p>
3. Localizar los estudios originales	Desarrollar una estrategia de búsqueda exhaustiva y de gran sensibilidad
4. Seleccionar los estudios	Aplicar criterios para aumentar la especificidad
5. Evaluar la calidad de los estudios	<p>Usar listas más que escalas de calidad</p> <p>Evaluar siempre la generación y la ocultación de la secuencia de aleatorización, y el ciego.</p>
6. Extraer los datos	
7. Análisis y presentación de los resultados	<p>Resultados de los estudios individuales en forma de tabla</p> <p>Forest-plot</p> <p>Explorar la heterogeneidad</p> <p>Análisis por sub-grupos</p> <p>Funnel-plot para explorar sesgo de publicación</p>
8. Interpretar los resultados	<p>Considerar las limitaciones (sesgos)</p> <p>Considerar la fuerza de la evidencia</p> <p>Considerar la aplicabilidad y el impacto clínico</p> <p>Considerar implicaciones económicas</p> <p>Considerar implicaciones para futuras investigaciones</p>

5.1. Formular el problema o pregunta a estudio

El primer paso y también más importante es formular correctamente la pregunta objeto del estudio, porque al igual que en cualquier otro proyecto de investigación, la primera y más importante decisión a la hora de preparar una revisión es determinar el enfoque, lo que se consigue planteando preguntas claramente delimitadas. La pregunta clave se formula de forma estructurada de acuerdo al acrónimo “PICO”, derivada del Inglés (*P: Patient/Population, I: Intervention, C: Comparison, O: Outcomes*), que define los 4 componentes básicos de la misma, y que corresponden a: 1) el tipo de paciente o población que se va a evaluar, 2) la intervención o tratamiento de interés, 3) el tipo de grupo control con la que se compara la intervención a estudio, y 4) los resultados concretos de interés para la revisión (87). Un componente adicional al plantear la pregunta es el tipo de diseño de los estudios que se van a revisar, pues algunos diseños resultan superiores a otros para tratar de responder a determinadas preguntas, y en el caso de las revisiones sistemáticas sobre tratamiento, el prototipo de diseño es el ensayo clínico controlado y aleatorizado. En general, las revisiones sistemáticas no deben mezclar estudios aleatorizados y no aleatorizados. La pregunta del estudio, en analogía a las hipótesis de investigación de los estudios primarios, guía todo el resto del proceso de elaboración de una revisión sistemática. En la figura 5 se pueden observar las semejanzas entre los componentes de la pregunta a estudio en una revisión sistemática y en un ensayo clínico.

Figura 5. Semejanzas entre los componentes de la pregunta a estudio en una revisión sistemática y en un ensayo clínico.



5.2. Identificar los estudios originales

Dentro de este paso hay que diferenciar dos secciones, en primer lugar estaría la búsqueda de todos los estudios realizados sobre el tema de interés, y a continuación, la selección de aquellos estudios que van a ser incluidos en la revisión sistemática.

Toda revisión debe incorporar una **búsqueda exhaustiva** de los estudios realizados sobre el tema objeto de estudio. Dicha búsqueda bibliográfica debe combinar estrategias alternativas y complementarias de búsqueda, así como la exploración de diferentes bases de datos (88-90). En este proceso es importante colaborar con documentalistas o expertos en la utilización de bases de datos bibliográficas. Es recomendable que los investigadores que realizan revisiones sistemáticas tengan una formación adecuada en la

realización de búsquedas, y es imprescindible contar con clínicos expertos en el tema objeto de estudio, así como contactar con especialistas de otros grupos de trabajo que puedan informarnos de trabajos no publicados, congresos realizados sobre el tema y publicaciones relevantes que no aparecen en los índices bibliométricos habituales.

Posibles fuentes de información para la localización de estudios incluyen (91):

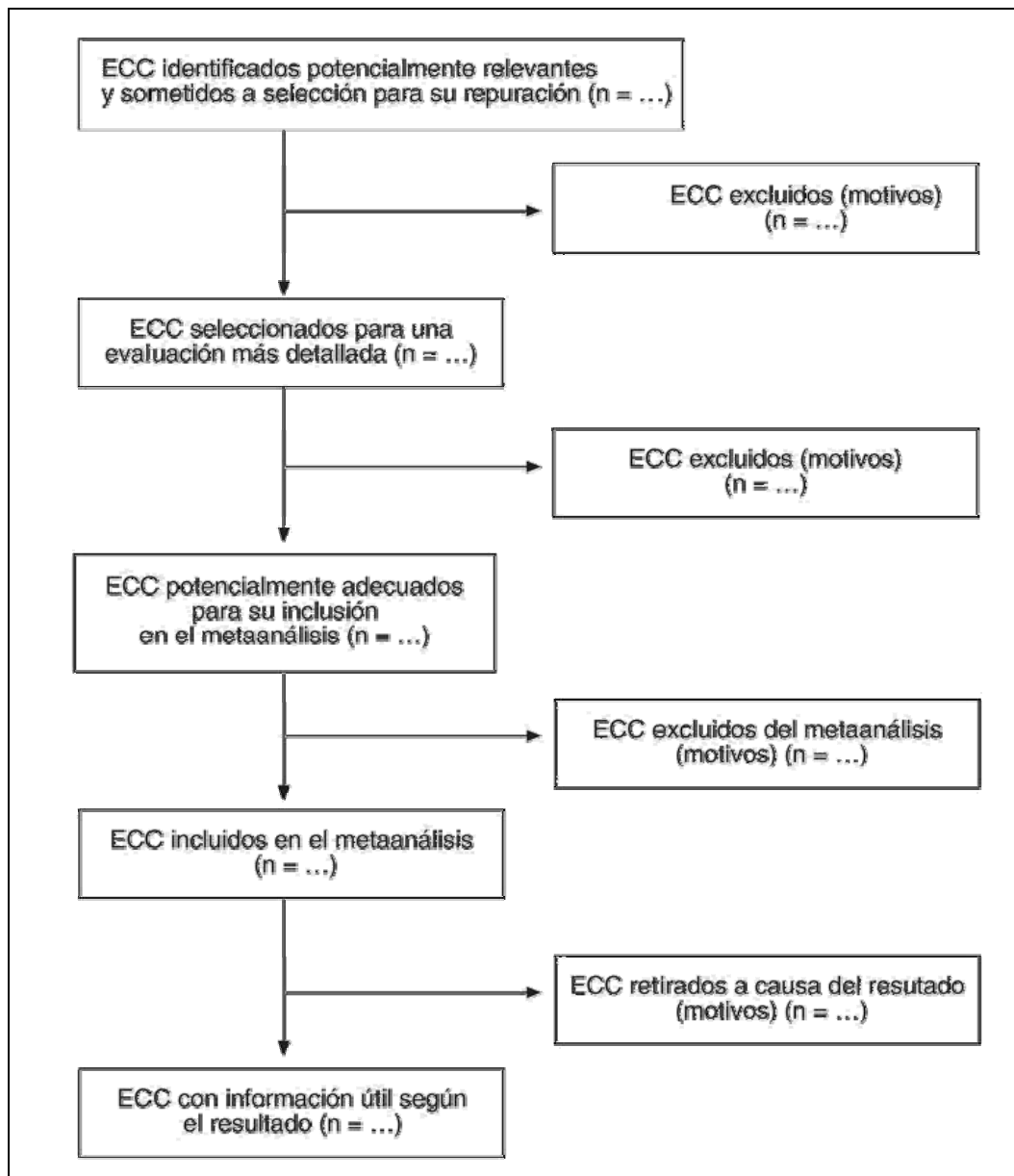
- 1) Bases de datos bibliográficas computerizadas de estudios publicados en revistas indexadas (MEDLINE, EMBASE, Excerpta Médica, Índice Médico Español, Cochrane Library).
- 2) Artículos de revisión y metaanálisis (a partir de las listas de referencias).
- 3) Publicaciones secundarias: resúmenes de artículos publicados en otras revistas como originales (Evidence Based Medicine, ACP Journal Club, etc.).
- 4) Búsquedas manuales a partir de las citas bibliográficas de los artículos originales.
- 5) Resúmenes de congresos.
- 6) Tesis doctorales (registro de publicaciones de facultades).
- 7) Contactos personales con expertos, sociedades científicas, grupos de trabajo, etc.
- 8) Registros de ensayos clínicos (Ministerio de Sanidad, Colaboración Cochrane, registros monográficos, etc.).
- 9) Industria farmacéutica.

El proceso de búsqueda debe ser explícito y suficientemente detallado como para permitir su reproducción.

Una vez obtenidos todos los estudios sobre un tema en concreto, hay que **seleccionar los estudios** que se van a integrar o no en la revisión sistemática basándose en criterios de inclusión y de exclusión. Los criterios de selección deben ser fácilmente extraíbles de los informes de los estudios y deben referirse a las características principales de los estudios. El objetivo fundamental de establecer criterios de selección es obtener un conjunto de estudios que respondan a la misma pregunta científica y con la calidad suficiente como para que sus resultados sean válidos (92). En el informe de la revisión se debe representar gráficamente el proceso de selección de estudios; la propuesta QUORUM (Quality of Reporting Meta-analysis) (93) incluye un diagrama de flujo, en el que los autores deben aportar información detallada sobre el número de ensayos clínicos

aleatorizados identificados, incluidos y excluidos, y los motivos por los que se excluyeron (figura 6).

Figura 6. Diagrama de flujo para evaluar la correcta presentación de los resultados de un metaanálisis. Propuesta QUORUM (Quality of Reporting Meta-analysis)



ECC, Ensayos clínicos controlados

Tomado de Gisbert JP, Bonfil X. Systematic reviews and meta-analyses: how should they be performed, evaluated and used? *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:129-49 (76).

5.3. Evaluar la calidad de los estudios

Este paso es de vital importancia, pues una revisión sistemática tan sólo puede ser tan fuerte como lo son los datos primarios en los que se basa. Al explorar la calidad es necesario examinar tanto las características clínicas relevantes de los 4 componentes básicos de la pregunta (PICO), como la calidad metodológica de los estudios. Entre los indicadores de calidad más comunes se encuentran: la adecuada generación de la secuencia de aleatorización, la correcta descripción de las pérdidas de seguimiento y abandonos, el grado de precisión en la información, la apropiada descripción del análisis estadístico, y la evaluación ciega de los resultados (86). En teoría, aquellos estudios en los que estas medidas se alcanzan pobremente es más probable que desemboquen en resultados sesgados (94). Las características metodológicas que se ha demostrado que influyen significativamente en la validez de los ensayos clínicos sobre tratamiento son la adecuada aleatorización y el ciego (95); de forma que la ausencia de una adecuada aleatorización o de doble ciego da lugar a una sobreestimación del efecto del tratamiento (94).

Se han desarrollado distintas escalas de valoración de la calidad metodológica para usar en las revisiones sistemáticas, que presentan una complejidad variable, desde sencillas a muy complejas (88); pero, en general, dichas escalas no han sido desarrolladas con rigor científico. Además su comportamiento es muy poco concordante, algunas de ellas, incluso, están inversamente relacionadas, por lo que deben usarse con cautela (74). Por tanto, no deben usarse en las revisiones sistemáticas de forma habitual, sino que más bien los aspectos metodológicos relevantes deben ser evaluados individualmente, y a ser posible por más de un observador.

Algunos de los usos principales de las evaluaciones de calidad serían la utilización de la calidad como criterio de inclusión/exclusión de los trabajos originales en el metanálisis, como criterio de ponderación de los trabajos en un intento de dar más peso a aquellos artículos de mejor calidad, y por último, los resultados finales del estudio pueden correlacionarse con las puntuaciones de calidad para determinar el efecto de la calidad del estudio en los resultados encontrados mediante análisis de sensibilidad. En este análisis comparamos el resultado global con el de sólo los estudios que cumplen ciertas características o estándares de calidad, en un intento de explicar las diferencias en los resultados entre los estudios.

5.4. Extraer los datos de los estudios individuales

Una vez recopilados y seleccionados los estudios, según criterios de inclusión y exclusión, se revisa y se resume la información descriptiva. Debe recogerse información sobre aquellos aspectos de la realización del estudio que pueden modificar los resultados, como aspectos clínicos y metodológicos, así como los datos numéricos de los resultados. De forma sintética, se debe recoger información acerca de: autores y país de desarrollo del estudio; fecha de publicación; fuentes de financiación; características de la población de estudio; diseño de estudio; descripción de las intervenciones usadas o de las exposiciones evaluadas; métodos de análisis; resultados de los estudios, crudos y ajustados con sus intervalos de confianza, y por último, comentarios acerca de la susceptibilidad del estudio a posibles sesgos, aspectos destacables y limitaciones del estudio. Todos estos datos deben presentarse en forma de tabla.

En esta fase puede ocurrir que no consten en las publicaciones los datos que nos interesan, en este caso, se puede intentar localizar a los investigadores del trabajo original para obtener los datos que faltan. Los datos de los estudios deberían ser recogidos por al menos dos investigadores independientes que, posteriormente, deben resolver sus discrepancias, bien directamente, o bien contando con un tercer investigador que arbitre sobre tales discrepancias.

5.5. Análisis, metaanálisis y presentación de resultados

En este paso los datos de cada ensayo individual se combinan para encontrar un resultado global, es el metaanálisis propiamente dicho. Como base para la integración de los resultados de diferentes estudios, la realización de un metaanálisis se basa en la hipótesis de que los diferentes estudios incluidos forman parte de una población de potenciales estudios que intentan responder a una misma pregunta de investigación utilizando una metodología similar. Por ello, una vez seleccionados los estudios a incluir en el metaanálisis, es necesario identificar una medida de efecto común que sea comparable entre los diferentes estudios. El resultado combinado incrementa el poder estadístico y la precisión.

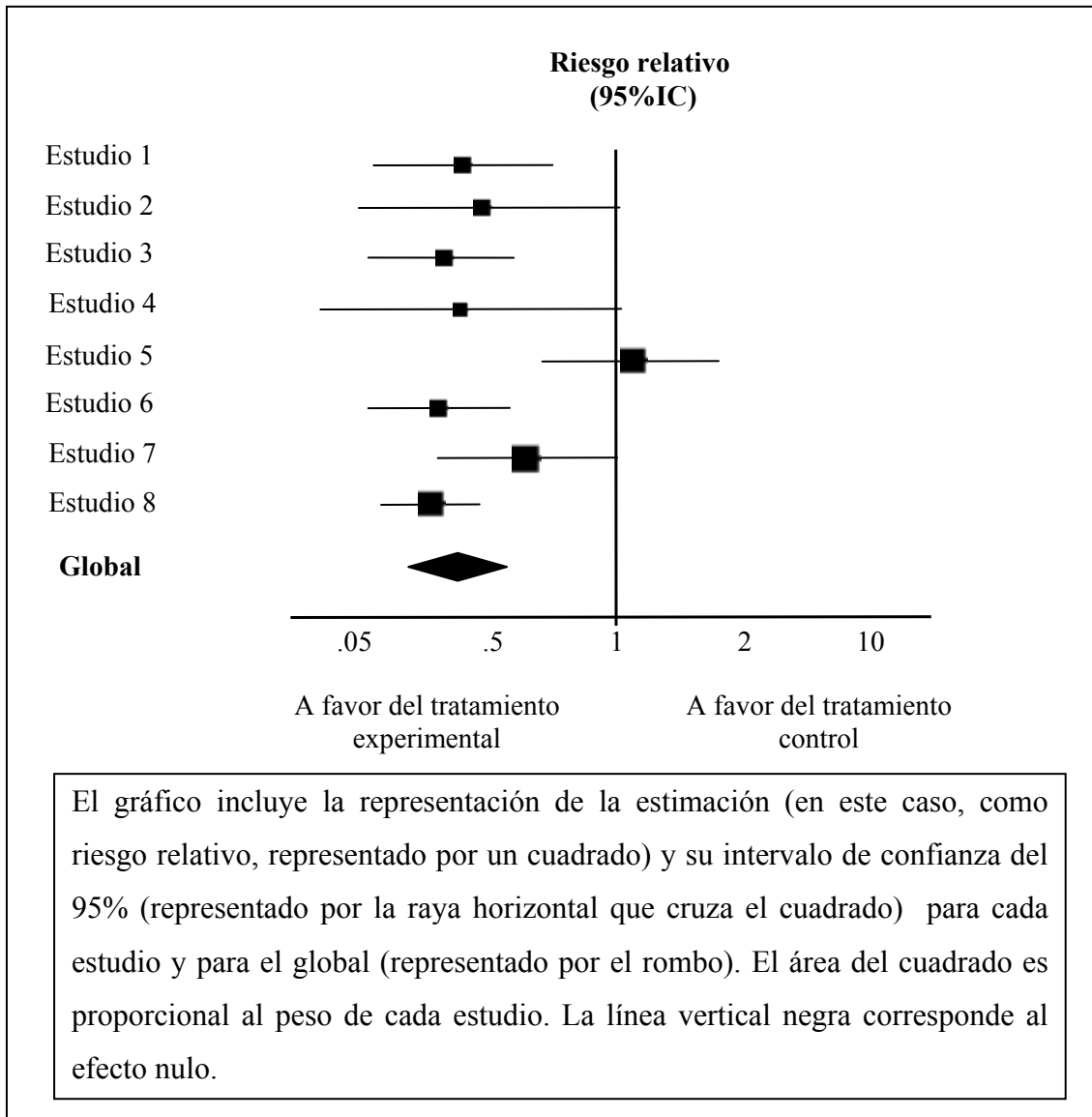
La elección de la técnica estadística a utilizar difiere en la manera de tratar la variabilidad de los resultados entre los estudios. Existen 2 modelos estadísticos

principales para resultados dicotómicos, el modelo de efectos fijos, como el método de Mantel-Haenszel (96), y el modelo de efectos aleatorios, como el método de *DerSimonian and Lair* (97). El primero asume que todos los estudios están midiendo el mismo efecto común del tratamiento. Es decir, la variabilidad interestudios es debida exclusivamente al azar. Este método pondera cada estudio por el inverso de su varianza. Por el contrario, el modelo de efectos aleatorios considera que una parte de la variabilidad es debida a que, entre los diferentes estudios, hay diferencias subyacentes en el efecto, es decir, que no hay un único efecto sino que éste varía de un estudio a otro. Esta variabilidad interestudios se incorpora al modelo como una fuente adicional de variación. Este modelo añade la varianza entre-estudios a la varianza de cada estudio, y finalmente pondera por el inverso de esta combinación de varianzas. El efecto inmediato de esta mayor variabilidad es que el modelo de efectos aleatorios da lugar a intervalos de confianza del estimador agrupado más anchos. Un segundo efecto es que el modelo de efectos aleatorios otorga un peso relativo mayor a los estudios pequeños del que les correspondería bajo el modelo de efectos fijos. En general, la decisión sobre qué modelo utilizar suele realizarse mediante un contraste de hipótesis de homogeneidad de los efectos que se agrupan. Si éstos son homogéneos, se supone que el modelo de efectos fijos es el adecuado. En caso contrario habría que utilizar el de efectos aleatorios. Sin embargo, esta prueba de homogeneidad puede dar como resultado una ausencia de heterogeneidad sólo por falta de potencia estadística (98), por lo que habitualmente se utiliza para estas pruebas un nivel de significación del 10%, mayor que el habitual 5% tratando de compensar esta falta de potencia. Por otra parte, la existencia de una gran heterogeneidad podría indicar que el metaanálisis no es apropiado.

La presentación de los resultados del metaanálisis suele hacerse a través de un gráfico donde se representa las estimaciones del efecto de cada estudio con sus intervalos de confianza y el resultado aglomerado global en una escala apropiada. Dicho gráfico se denomina "*forest plot*", y en él cada estudio se representa con un cuadrado y una línea horizontal que corresponden a la estimación puntual y su intervalo de confianza del 95%, respectivamente. El área del cuadrado es proporcional al peso del estudio en el metaanálisis. El *forest plot* permite conocer la estimación del efecto y su precisión para cada estudio en particular, y apreciar si existe heterogeneidad en los resultados comparando la estimación de cada estudio con la global (99). Además los estudios

pueden ser divididos en subgrupos de acuerdo a un factor, como podrían ser la edad, el sexo o la gravedad de la enfermedad, que pudiera diferenciar los efectos del tratamiento. En la figura 7 se puede observar un ejemplo de *forest plot*.

Figura 7. Representación gráfica de un *forest plot*



6. El problema de la heterogeneidad

Generalmente, al combinar los datos en el análisis estadístico y aumentar el tamaño de la muestra se consigue una mayor precisión en la estimación o lo que es lo mismo

intervalos de confianza más estrechos. No obstante, el precio que se paga por incrementar la precisión al combinar diferentes grupos es la posibilidad de una estimación sesgada por la heterogeneidad inherente entre los distintos estudios. Por tanto, cuando se realiza un metaanálisis, se debe valorar el balance entre el riesgo de cometer un sesgo y la ventaja de incrementar la precisión al combinar estudios. Las fuentes de heterogeneidad pueden tener su origen tanto en las características clínicas de los pacientes y de los estudios incluidos (considerar los 4 elementos básicos de la pregunta) como en las características metodológicas del diseño de esos estudios.

Las pruebas de homogeneidad mencionadas anteriormente son análisis estadísticos formales para examinar si la variación observada en los resultados de los estudios es compatible con la variación esperada únicamente por el azar. Cuanto más significativos sean los resultados de las pruebas, más probable es que las diferencias observadas no sean debidas únicamente al azar. En general las pruebas estadísticas que valoran la presencia de heterogeneidad tienen una baja potencia estadística y son poco sensibles, es decir, una prueba no significativa no descarta necesariamente la existencia de heterogeneidad (98). Es por ello que el análisis estadístico formal de la importancia de las diferencias de los resultados entre los estudios debe complementarse con la inspección visual de la magnitud de estas diferencias y con el modelado estadístico de las mismas en función de las características de los estudios (100).

En todo caso, una de las funciones principales de las revisiones sistemáticas es desvelar las posibles fuentes de heterogeneidad en los resultados de los estudios, por lo que las causas de heterogeneidad deben ser siempre exploradas y explicadas. Existen diferentes métodos estadísticos para estudiar estas causas entre los que se encuentran el análisis de sensibilidad, el análisis por subgrupos y la metarregresión.

6.1. Análisis de sensibilidad

Un metaanálisis debería probar cuán de estables son los resultados que proporciona en función de distintas decisiones realizadas a lo largo del análisis. Así el metaanálisis debería demostrar que las estimaciones globales obtenidas son robustas cuando se excluyen algunos estudios con características particulares, o cuando se cambia el

modelo de análisis de efectos fijos a efectos aleatorios, etc. Reanalizando los datos omitiendo estudios individuales o grupos de estudios se puede determinar el grado en que la estimación global está influenciada por esos estudios (86). A veces, las conclusiones pueden estar dirigidas por un único estudio. Si los análisis de sensibilidad que se efectúan no cambian sustancialmente los resultados, la confianza en éstos queda fortalecida. Por el contrario, si los resultados cambian de manera que el análisis conduce a conclusiones diferentes, se debería ser más cauteloso en la conclusión de los datos.

6.2. Metarregresión

Se pueden utilizar los estudios primarios en análisis de regresión para ajustar por potenciales factores de confusión o explicar diferencias entre los resultados de los estudios. Esta técnica estadística en el metaanálisis se denomina metarregresión. En esta aproximación la variable dependiente es la estimación del efecto del tratamiento en cada estudio individual, generalmente su logaritmo, y las variables independientes son las características agregadas de cada estudio individual, por ejemplo covariables como la dosis del fármaco o la gravedad de la enfermedad. En lugar de que un único paciente sirva como una unidad de análisis, cada estudio individual se considera que es una única observación (101-103). Mediante este análisis se puede estimar si el efecto estimado en cada estudio se ve afectado por diversas características clínicas o metodológicas de los estudios. Un resultado conocido es que los estudios con baja calidad metodológica suelen sobrestimar el efecto de las intervenciones terapéuticas en los ensayos clínicos. Esto puede evidenciarse mediante un análisis de metarregresión analizando el efecto de la variable independiente “calidad” sobre el efecto cuantificado como Ln de la medida del efecto (riesgo relativo, odds ratio, etc.).

6.3. Análisis de subgrupos

Complementariamente al análisis de metarregresión, se puede estratificar el análisis en subgrupos de acuerdo con variables clínicas y/o metodológicas relevantes. Esto da lugar a diferentes metaanálisis que se pueden comparar entre sí. El análisis de subgrupos esta sujeto a las mismas limitaciones inherentes que la metarregresión. Al basar su análisis en datos de forma retrospectiva no pueden establecer asociaciones concluyentes, sino más

bien son métodos que generan hipótesis. Además, en ambos métodos la evaluación de la heterogeneidad analizando todas y cada una de las variables clínicas relevantes debe evitarse, porque de lo contrario puede resultar en asociaciones espúreas (104).

6.4. Metaanálisis de datos individuales de los pacientes

A veces es posible obtener las bases de datos originales de los pacientes para reanalizar los datos individuales de los mismos en la metarregresión (105). La combinación de los datos individuales se considera la forma más rigurosa de metaanálisis. Aunque es más costosa, consume más tiempo, y a menudo está limitada por las dificultades para recoger todos los datos originales, presenta unos cuantos beneficios, entre los que destacan: un mejor seguimiento, el análisis por subgrupos es más transparente, la capacidad para desarrollar análisis de supervivencia y la capacidad para incluir datos no publicados. Sin embargo, el análisis de bases de datos parciales (sólo de los datos disponibles) o seleccionados puede llevar a un sesgo de selección o puede limitar la generalización de los resultados. El ejemplo paradigmático del esfuerzo y la rentabilidad de este tipo de metaanálisis de datos individuales de pacientes es el caso del *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) que ha recogido los datos de 200.000 mujeres con cáncer de mama operable aleatorizadas en 400 ensayos clínicos (<http://www.ctsu.ox.ac.uk/projects/ebctcg>).

7. Limitaciones

La revisión sistemática al ser un diseño de investigación observacional y retrospectivo es muy proclive a los sesgos. Éstos pueden ser de índole muy diversa, como son el de publicación, de tiempo de publicación, de múltiples publicaciones, de lenguaje y de referencia. Me centraré en el sesgo de publicación por ser el más importante y frecuente.

7.1. Sesgo de publicación

El término sesgo de publicación se refiere al grado en el que los artículos científicos publicados no reflejan fielmente las investigaciones realizadas. Se pueden diferenciar

dos grandes tipos de sesgo de publicación. Por un lado, el que se podría denominar **sesgo de publicación “subjetivo”** en el que los artículos publicados no reflejan la metodología realizada y los resultados obtenidos. Por otro lado, el **sesgo de publicación “objetivo”** viene dado porque los artículos con resultados estadísticamente significativos tienen mayor probabilidad de ser enviados a publicación, de ser aceptados y de aparecer en revistas con mayor difusión e impacto (84, 106). Esto da lugar a que en la literatura aparezcan preferentemente los artículos con hallazgos significativos, introduciendo un sesgo que se aleja del valor nulo. Si el resultado de un artículo es significativo es más probable que sus autores lo envíen para ser publicado y que sea aceptado por los editores de las revistas, y que tarde menos en publicarse (107), lo que lleva a una sobreestimación o distorsión del efecto real. El hecho de que no todo estudio sea publicable puede afectar la validez de las revisiones sistemáticas (108).

Se han desarrollado varios métodos para detectar el sesgo de publicación. Uno de los que se usan con más frecuencia es el “*funnel plot*”, en el que se representa gráficamente la relación del peso o la precisión del estudio con el efecto estimado en dicho estudio. En general, los estudios más grandes son más precisos con lo que deberían mostrar una menor variabilidad en los efectos estimados del tratamiento. Por el contrario, los estudios de pequeño tamaño son menos precisos y sus estimaciones del efecto del tratamiento serán más variables. La representación gráfica de esta precisión versus el efecto debería tener una apariencia simétrica alrededor del efecto estimado. Una representación asimétrica del gráfico, especialmente por la ausencia de pequeños estudios negativos, puede sugerir la existencia de datos no publicados, y por tanto, la existencia de un sesgo de publicación. Los *funnel plots* no tienen un fundamento estadístico y son meramente exploratorios puesto que su interpretación es subjetiva y la asimetría podría deberse a otros factores diferentes a la ausencia de pequeños estudios no publicados, como son la heterogeneidad de la población o la calidad de los estudios (108-111). Se han desarrollado otros métodos estadísticos complementarios al *funnel plot* para estimar el sesgo de publicación y poder ajustar por él. Las pruebas de Egger (98) y de Begg (112) son dos ejemplos de pruebas estadísticas con las que interpretar de una forma más objetiva la eventual presencia de sesgo de publicación.

Se han propuesto algunas técnicas para evaluar la magnitud del sesgo de publicación y cuantificar su eventual impacto en los resultados. Una de ellas es la estimación del número de estudios con resultado nulo que se deberían incluir en la revisión para revertir los resultados de un metaanálisis que demostró un efecto estadísticamente significativo, y que se conoce con el nombre de índice de tolerancia de Rosenthal (113).

7.2. Otros sesgos

- Sesgo del tiempo de publicación: Se refiere a la prontitud o tardanza con la que se publican los resultados de una investigación, dependiendo de la naturaleza y dirección de los mismos; así los ensayos con resultados positivos se publican antes (114).

- Sesgo de múltiples publicaciones: Referido al hecho de que los estudios con resultados positivos se publican más veces, especialmente si están patrocinados (114).

- Sesgo del lenguaje: Los estudios con resultados negativos se suelen publicar en revistas locales.

- Sesgo de citación: Los estudios negativos se citan menos o aparecen en menor número de ocasiones en las referencias bibliográficas.

- Sesgo de establecimiento de criterios de inclusión.

- Sesgo por baja calidad de los estudios más pequeños: Los estudios con tamaño muestral menor con frecuencia tiene un diseño metodológico deficiente.

En resumen, las revisiones sistemáticas y metaanálisis son un método de investigación válido y aceptado, cuya función principal es la de sintetizar la evidencia científica para contestar preguntas de interés clínico, que a veces un único ensayo no es capaz de responder. Por ello planteamos la realización de una revisión sistemática para contestar una pregunta importante que se plantea en la práctica clínica habitual de la Hepatología.

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con cirrosis que sobreviven a un episodio de hemorragia presentan un riesgo de hemorragia por varices del 60% a los 2 años si no reciben tratamiento (26), y la mortalidad de cada episodio de hemorragia se sitúa en torno al 20% (21, 22). Tanto el tratamiento endoscópico como el farmacológico (beta-bloqueantes \pm MIS) son dos modalidades terapéuticas de primera línea para prevenir el resangrado y reducir la mortalidad. El tratamiento endoscópico comprende tanto la inyección de esclerosante como la ligadura; ambas técnicas inducen trombosis y fibrosis de la variz. La ligadura ha sustituido actualmente a la esclerosis como tratamiento endoscópico de elección, ya que es un procedimiento más seguro, más efectivo, y asociado con una menor morbilidad (43). Ninguna de estas dos técnicas modifica el incremento de la presión portal y del flujo sanguíneo esplácnico que promueve la rotura de las varices y el sangrado, de forma que las varices, con frecuencia, recurren. Por el contrario, los beta-bloqueantes no cardioselectivos, como el propranolol y el nadolol, causan vasoconstricción esplácnica, reduciendo así el flujo sanguíneo del sistema portal y, en consecuencia, la presión portal. Inciden, por tanto, en el principal factor promotor de la formación y crecimiento de las varices, la hipertensión portal.

El tratamiento endoscópico y el farmacológico han demostrado una eficacia similar para prevenir el resangrado (50, 51). No obstante, la combinación de ambos tratamientos podría ser más efectiva que cada una por separado, ya que actúan por diferentes mecanismos. Diversos estudios han demostrado que el tratamiento combinado con endoscopia y beta-bloqueantes previene el resangrado mejor que el tratamiento endoscópico aislado, sin embargo su beneficio sobre la supervivencia es desconocido (11). De la misma manera no queda claro si el tratamiento endoscópico añade algún beneficio al efecto de los beta-bloqueantes para prevenir el resangrado (63, 65). Las guías clínicas recientes para el manejo de las varices gastroesofágicas en los pacientes con cirrosis de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado y del Colegio Americano de Gastroenterólogos (28, 70) recomiendan el tratamiento combinado como la mejor opción para prevenir el resangrado; sin embargo, las recomendaciones de la Conferencia de Consenso de Baveno (19) no son tan firmes en este punto, y describen que el tratamiento combinado es probablemente el mejor para prevenir el resangrado, pero establece que se precisan más estudios que apoyen esta recomendación.

Para aclarar esta disyuntiva decidimos realizar una revisión sistemática de la literatura publicada y un metaanálisis que contestara la siguiente pregunta: “¿Es la combinación de terapia endoscópica, utilizando esclerosis o ligadura con bandas, y beta-bloqueantes asociados o no a nitratos más eficaz que cada tratamiento por separado para prevenir el resangrado y reducir la mortalidad en pacientes con cirrosis y un episodio previo de hemorragia por varices esofágicas?”

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En este trabajo se testó la hipótesis siguiente: “La combinación de terapia endoscópica, utilizando esclerosis o ligadura con bandas, y beta-bloqueantes asociados o no a nitratos es más eficaz que cada tratamiento por separado para prevenir el resangrado y reducir la mortalidad en pacientes con cirrosis y un episodio previo de varices esofágicas”.

1. Objetivos primarios

1.1. Resangrado digestivo global: comparar el efecto en el resangrado digestivo por cualquier causa entre el tratamiento combinado con fármacos y endoscopia y cada uno de estos tratamientos por separado.

1.2. Mortalidad: comparar el efecto sobre la supervivencia, teniendo en cuenta la muerte por cualquier causa, entre el tratamiento combinado con fármacos y endoscopia y cada uno de estos tratamientos por separado.

2. Objetivos secundarios

2.1. Resangrado variceal: comparar el efecto en el resangrado por varices esofágicas entre el tratamiento combinado con fármacos y endoscopia y cada uno de estos tratamientos por separado.

2.2. Recurrencia variceal: comparar el efecto en la recurrencia de las varices esofágicas entre el tratamiento combinado con fármacos y endoscopia y cada uno de estos tratamientos por separado.

2.3. Efectos adversos: analizar los efectos adversos de cada modalidad terapéutica.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Búsqueda e identificación de los estudios

Dos investigadores expertos realizaron una búsqueda bibliográfica electrónica y manual de la literatura relevante primero hasta mayo del 2007 y posteriormente se amplió la búsqueda hasta diciembre del 2007. Todo el proceso de búsqueda se realizó a través de los recursos electrónicos (<http://biblioteca.hrc.es>) y los recursos en papel de la biblioteca del Hospital Ramón y Cajal, y se contó cuando fue necesario con la ayuda de las bibliotecarias, como por ejemplo para conseguir artículos de revistas de las que no se disponía en esta biblioteca y contactar con otros centros.

Nuestra **búsqueda electrónica** incluyó las siguientes bases de datos:

- MEDLINE (1966-2007), accediendo a ella a través de PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?myncbshare=ramon12>)
- EMBASE (1966-2007), a través de la plataforma OVID (<http://gateway.ovid.com>)
- El registro Cochrane de Ensayos Clínicos y la base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (1980-2007), a través de la Cochrane Library Plus en Español (<http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp>).
- Listas de registros de ensayos clínicos a través de las siguientes direcciones electrónicas: www.controlled-trials.com, www.clinicaltrials.gov

La búsqueda electrónica incluyó ensayos clínicos de profilaxis del resangrado variceal utilizando los siguientes términos: *esophageal varices, rebleeding, recurrent bleeding, variceal obliteration, adrenergic-beta-antagonists, beta and blocker, propranolol, atenolol, nadolol, carvedilol, endoscop* ligation, sclerotherapy, endoscop* therapy variceal ligation*. En la figura 8 se puede observar nuestra estrategia de búsqueda en PubMed.

Figura 8. Estrategia de búsqueda en MEDLINE

#1	Search esophageal varices
#2	Search esophageal and rebleeding
#3	Search recurrent bleeding
#4	Search variceal obliteration
#5	Search ((#4) OR (#3)) OR (#2)) OR (#1)
#6	Search adrenergic-beta-antagonists
#7	Search beta and blocker
#8	Search propranolol or atenolol or nadolol or carvedilol
#9	Search ((#6) OR (#7)) OR (#8)
#10	Search endoscop* ligation
#11	Search endoscop* therapy
#12	Search sclerotherapy
#13	Search variceal ligation
#14	Search ((#12) OR (#11) OR (#10)) OR (#13)
#15	Search (#12) OR (#11) OR (#10) OR (#13)
#16	Search ((#15) AND (#9)) AND (#5)

La búsqueda manual incluyó:

- Revisión de listas de referencias de los artículos encontrados y de artículos de revisión sobre el tema de interés.
- Revisión de publicaciones en listas personales de investigadores.
- Búsqueda de comunicaciones a congresos Nacionales e Internacionales, desde 1980 hasta 2007 incluido:
 - Congreso de la Asociación Española para el estudio del Hígado, resúmenes publicados en Gastroenterología y Hepatología.
 - Congreso de “The American Gastroenterological Association”, resúmenes publicados en Gastroenterology.
 - Congreso de “The American Association for Study of the Liver”, resúmenes publicados en Hepatology.
 - Congreso de “The European Association for the Study of the Liver”, resúmenes publicados en Journal of Hepatology.

- Congreso de “The American Society of Gastrointestinal Endoscopy”, resúmenes publicados en Gastrointestinal Endoscopy.
- Congreso de “The British Society of Gastroenterology”, resúmenes publicados en Gut.
- Congreso de “The European Society of Gastrointestinal Endoscopy”, resúmenes publicados en Endoscopy.

De los últimos años, en algunos casos aparecían los resúmenes en internet y la búsqueda se pudo realizar electrónicamente.

2. Selección de los estudios

Una vez realizada la búsqueda bibliográfica dos investigadores exploraron de forma independiente los títulos y los resúmenes de los estudios para identificar aquellos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: 1) Diseño del estudio: ensayo clínico controlado y aleatorizado; 2) Población: pacientes con cirrosis y episodio previo de hemorragia por varices esofágicas; 3) Intervención: terapia endoscópica (escleroterapia o bandas) y beta-bloqueantes no cardioselectivos (“Tratamiento combinado); 4) Intervención de comparación: terapia endoscópica (“Tratamiento endoscópico”) o beta-bloqueantes (“Tratamiento farmacológico”); y 5) Al menos unos de los siguientes resultados: resangrado, resangrado variceal o muerte por cualquier causa. No se restringió la búsqueda por lenguaje, sino que fue incluido cualquier ensayo que cumpliera los criterios de inclusión aunque estuviera escrito en una lengua diferente del castellano o del inglés. En caso de una lengua extranjera no conocida por los investigadores se buscaría la ayuda de un traductor.

Por tanto, nuestros criterios de inclusión contenían los componentes fundamentales de la pregunta objeto de la revisión, y que de acuerdo con la fórmula **PICO** y vistos con más detalle fueron los siguientes:

P: Pacientes con cirrosis (de cualquier etiología) y un episodio previo de hemorragia aguda por varices esofágicas. Dicho episodio de hemorragia debería haber sido constatado en el hospital, y el episodio agudo haber recibido el tratamiento estándar vigente en el momento de producirse la hemorragia. El manejo terapéutico consistía en

medidas de soporte que permitieran la estabilización del paciente, que podían acompañarse de tratamiento endoscópico con esclerosis o ligadura y/o vasoconstrictores espláncnicos (somatostatina, terlipresina) y/o taponamiento endoscópico con sonda de Sengstaken-Blakemore.

I: Tratamiento combinado con terapia endoscópica, utilizando esclerosis o ligadura con bandas, más beta-bloqueantes no cardioselectivos (propranolol, nadolol u otro) asociados o no a nitratos (mononitrato de 5-isosorbide).

C: Tratamiento frente al que se compara, los mismos mencionados anteriormente pero utilizados de forma aislada, es decir, tratamiento endoscópico, con esclerosis o ligadura, o tratamiento farmacológico: beta-bloqueantes no cardioselectivos asociados o no a nitratos.

O: Los “*outcomes*” o resultados de interés fueron:

Primarios: Resangrado digestivo alto por cualquier causa o global y mortalidad.

Definimos el **resangrado digestivo global** como la hemorragia digestiva procedente de cualquier fuente del tracto gastrointestinal alto después del control de la hemorragia inicial. Se eligió este tipo de resangrado como resultado principal porque el tratamiento endoscópico reduce el riesgo de hemorragia variceal, pero al mismo tiempo puede producir sangrado procedente de úlceras esofágicas como complicación del mismo (43), y por tanto, no alterar el número total de eventos de resangrado por paciente. Cuando un artículo no proporcionaba datos acerca del resangrado global, consideramos el resangrado variceal para este resultado.

Definimos **mortalidad** como la muerte del paciente por cualquier causa.

Secundarios: Resangrado variceal y recurrencia variceal.

El **resangrado variceal** lo definimos como la presencia de melenas o hematemesis y una variz esofágica como fuente de la hemorragia, identificada en la endoscopia de urgencia.

Consideramos la **recurrencia variceal** como la reaparición de las varices esofágicas después de haber sido erradicadas con el tratamiento endoscópico y/o farmacológico o el aumento del tamaño de varices esofágicas pequeñas.

Además exploramos los **efectos adversos**. Tuvimos en cuenta todos los efectos secundarios tanto del tratamiento endoscópico como de los fármacos descritos en los estudios, los efectos adversos graves y los leves, y aquellas complicaciones del tratamiento que provocaron la retirada del mismo o la pérdida del paciente durante el seguimiento.

Componente adicional, tipo de diseño del estudio: ensayos clínicos controlados y aleatorizados. El ciego no fue un criterio de inclusión porque la aplicación de este método es complicada cuando se trata de una intervención invasiva, como es un procedimiento endoscópico, o cuando se trata de fármacos que precisan ajuste de dosis, como es el caso de los beta-bloqueantes, cuya dosis se regula según la frecuencia cardíaca.

3. Extracción de los datos y evaluación de la calidad de los estudios

La **extracción de datos** se llevó a cabo por dos revisores y las diferencias fueron consensuadas por un tercer investigador, y en el caso de los resultados de interés revisados por un cuarto investigador. En el caso de los resúmenes se intentó contactar con el autor principal a través de correo electrónico para conocer más datos del estudio, tanto para el resultado de las variables principales como para la evaluación de la calidad metodológica. Para esta comunicación con los autores del artículo original se empleó la carta modelo incluida en el Anexo I. La lista de las variables o características de los estudios de las que se extrajeron los datos se pueden observar en la tabla 6. Dichas variables estaban en relación con: los resultados principales, el diseño y características de los estudios, las características de los pacientes incluidos en los estudios y la calidad metodológica de los mismos. Este último punto se verá más adelante.

Tabla 6. Variables o características extraídas de los estudios

Resultados de interés	
Número de pacientes incluidos	
Número de pacientes excluidos	
Resangrado global	
Resangrado variceal	
Recurrencia variceal	
Mortalidad	
Diseño y características de los estudios	
Año de publicación	
Tipo de publicación	Artículo a texto completo/ Resumen
Diseño	Multicéntrico Sí/No Doble ciego Sí/No
Criterios de inclusión adicionales	
Criterios de exclusión adicionales	
Tratamiento de la hemorragia aguda	
Tratamiento endoscópico	Tipo: Esclerosis/Ligadura con bandas Intervalo en semanas entre las sesiones Número de sesiones hasta obliterar las varices
Tratamiento farmacológico	Beta-bloqueante: Propanolol/Nadolol/Otro Dosis Tiempo en días desde la hemorragia índice hasta comenzar el beta-bloqueante. Adición de Nitratos: Sí/No u otro fármaco
Tiempo en semanas hasta obliterar las varices	
Duración del seguimiento en meses	
Número de pérdidas y abandonos	
Características de los pacientes	
Edad media	
Sexo (porcentaje de hombres)	
Pacientes con hipertensión portal de causa no cirrótica (%)	
Pacientes con cirrosis alcohólica (%)	
Pacientes clase C de Child (%)	
Datos analíticos de función hepática	Bilirrubina Albúmina Actividad de Tromboplastina parcial activada o INR
Presencia de ascitis y grado	
Características metodológicas (ver tabla 7)	

Para evaluar la calidad de los estudios tuvimos en cuenta aquellas variables relacionadas con la metodología de los mismos. Por ello se planteó que esta valoración sólo sería posible de los artículos y de los resúmenes de los que consiguiéramos más información que la publicada. Estas características fueron evaluadas al menos por dos investigadores con experiencia en la realización de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Las discrepancias fueron resueltas con un tercer investigador. En el caso de los resúmenes se intentó contactar con el autor principal a través de correo electrónico para conocer más datos del estudio. En el anexo I se adjunta la carta enviada a los autores.

Las variables de calidad valoradas fueron: generación de la secuencia de aleatorización, ocultación de la aleatorización, eficacia de la aleatorización, el ciego, el análisis por intención de tratar, y la descripción de las pérdidas o abandonos en el seguimiento. Estas variables se extrajeron de la escala de calidad de Jadad (89) modificada, que es una de las más utilizadas para evaluar la calidad de los ensayos clínicos. Los datos de estas variables se extrajeron para ambos brazos de tratamiento, para el combinado y para el endoscópico o farmacológico. En la tabla 7 se muestran estas variables con la calificación dada a cada una.

Tabla 7. Variables de calidad valoradas

Generación de la secuencia de aleatorización	
• Adecuada	Generación de los números de aleatorización por ordenador o por tablas de números aleatorios.
• Incierto	Si no adecuada, o información no clara o no disponible.
Ocultación de la secuencia de aleatorización	
• Adecuada	La aleatorización es centralizada o por sobres sellados que impiden conocer de antemano a los investigadores y pacientes la secuencia de la aleatorización.
• Incierto	No adecuada, o información no clara o no disponible.
Eficacia de la aleatorización	
• Sí	Las características basales de los grupos tratamiento y control están balanceadas.
• No	No adecuada o información no disponible.
Ciego	
• Sí	Ciego del investigador y explícito en el estudio.
• No	Si información no clara o no disponible.
Descripción de las pérdidas y abandonos [para permitir una análisis por intención de tratar (AIT)]	
• Sí	Descripción del número y razones de todos aquellos pacientes que abandonaron o se perdieron en el seguimiento, lo que permite realizar un AIT.
• No	Sólo los números pero no las razones son explicadas, lo que no permite realizar un AIT, o información no clara o no disponible.
Análisis por intención de tratar	
• Sí	Mención explícita en el estudio de que todos los pacientes fueron analizados en el grupo original al que fueron aleatorizados, independientemente del tratamiento que recibieron.
• No	Los pacientes fueron analizados en el grupo perteneciente al tratamiento que recibieron y no en el grupo al que originariamente fueron aleatorizados, o información no explícita.

4. Síntesis de los resultados y análisis estadístico

4.1. Síntesis de los datos

Para sintetizar los datos, expresamos las diferencias entre grupos de tratamiento como riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza (IC) del 95%, para resangrado digestivo global, resangrado variceal y recurrencia variceal. Dada la baja frecuencia de eventos de mortalidad, el efecto del tratamiento sobre este resultado se estimó mediante la odds ratio de Peto (Peto OR) con su IC del 95% (115). El metaanálisis se realizó con el modelo de efectos fijos de Mantel-Haenszel (96) cuando no existía heterogeneidad estadística y con el modelo de efectos aleatorios de Der Simonian and Laird si la heterogeneidad era estadísticamente significativa (97).

4.2. Estudio de la heterogeneidad

Evaluamos la heterogeneidad estadística entre los ensayos con la prueba Q de Cochran, interpretando una $p < 0,1$ como presencia de heterogeneidad. También calculamos el estadístico I^2 , una medida de la heterogeneidad entre los estudios (116); de forma que valores de I^2 de 25%, 50%, y 75% corresponden a heterogeneidad baja, moderada o alta entre los estudios, respectivamente.

Exploramos las causas de la heterogeneidad entre los estudios aún en ausencia de heterogeneidad estadística (117) con diversos análisis de metarregresión. La variable dependiente de la regresión era el Ln del riesgo relativo de cada estudio, o la Peto OR en su caso, para cada uno de los resultados primarios (resangrado y mortalidad), ponderada por el inverso de su varianza. La varianza entre estudios se estimó mediante el método iterativo de máxima verosimilitud restringida (REML) y se expresó como τ^2 (118). Las covariables de los estudios incluidas a priori en el análisis de regresión fueron aquellas referidas a: la calidad metodológica de los estudios [tipo de publicación (resúmenes o artículos a texto completo) y variables de la evaluación de la calidad (generación de la secuencia de aleatorización, ocultación de la aleatorización, eficacia de la aleatorización, el ciego, el análisis por intención de tratar, y la descripción de las pérdidas o abandonos en el seguimiento)], la eficacia del tratamiento endoscópico [tipo de procedimiento (escleroterapia o ligadura con bandas), el tiempo necesario hasta la obliteración de las

varices en semanas, y el número de sesiones necesario para obliterar las varices)], la etiología y gravedad de la enfermedad hepática crónica [inclusión de pacientes con hipertensión portal de causa no cirrótica (sí / no), la proporción de pacientes alcohólicos, y la proporción de pacientes con clase C de Child], y al diseño de los ensayos [tiempo en días hasta comenzar el tratamiento con beta-bloqueantes y la duración del seguimiento en meses]. El valor de corte de algunas variables (el tiempo necesario hasta la obliteración de las varices, el número de sesiones necesario para obliterar las varices, la proporción de pacientes alcohólicos, la proporción de pacientes con clase C de Child, el tiempo hasta comenzar el tratamiento con beta-bloqueantes y la duración del seguimiento) se seleccionó de la mediana de la cohorte con el fin de obtener grupos bien balanceados.

Asimismo realizamos un análisis estratificado de subgrupos de acuerdo a las mismas covariables de interés.

4.3. Evaluación del sesgo de publicación

Investigamos el sesgo de publicación y la asociación entre el error estándar de los estudios y los efectos del tratamiento a través de *funnel plots* (119). El grado de asimetría del *funnel plot* se evaluó estadísticamente con el test de Egger, que evalúa la ordenada en el origen de un modelo de regresión lineal simple entre el efecto estandarizado y el error estándar del mismo (120). Sólo aplicamos el test de Egger cuando el número de estudios incluido en el metaanálisis fue mayor de 10, la medida de la heterogeneidad entre los estudios (I^2) fue menor del 50%, el cociente entre la varianza mayor y la menor era mayor de 4 y al menos uno de los estudios incluidos tenía un resultado estadísticamente significativo (121).

La magnitud del sesgo de publicación se exploró calculando la tolerancia para resultados nulos por el método de Rosenthal. Este es un índice que representa el número de estudios que se precisan con un resultado nulo para convertir en no-significativo el efecto global del tratamiento (113).

4.4. Cálculo del número necesario a tratar (NNT) y del número necesario para dañar (NNH)

Para efectos del tratamiento estadísticamente significativos determinamos el número necesario a tratar (NNT), que es el número de individuos que hay que tratar con el tratamiento experimental, en nuestro caso el tratamiento combinado, para evitar un evento adicional – sangrado, mortalidad - respecto a los que se producirían con el tratamiento control (el farmacológico o el endoscópico aislados). En la figura 9 se reproduce la fórmula para el cálculo del NNT. Este número depende de forma importante del riesgo basal de ocurrencia del evento que se quiere evitar. Evidentemente, a mayor riesgo de un evento se necesitará intervenir sobre menos pacientes con una terapia eficaz para evitar un evento adicional. Como en nuestro metanálisis, el cálculo de un NNT global podía ser poco informativo ya que en los ensayos individuales había heterogeneidad en los riesgos basales, decidimos tomar los riesgos publicados en la literatura para determinar qué se considera pacientes con alto y bajo riesgo de resangrado. En la elección de este dato de la literatura consideramos que el intervalo de estos riesgos incluyera el riesgo promedio observado en los estudios incluidos. También determinamos el *number needed to harm* (NNH), cuya traducción al español sería el número necesario para dañar.

Para la realización del análisis estadístico se usó el programa Stata, versión 8.2 (Stata Corp., College Station, Texas).

Figura 9. Fórmula matemática para el cálculo del NNT

$$\text{NNT} = 1 / \text{Rb} - (\text{Rb} \times \text{RR}), \text{ donde}$$

Rb es el riesgo basal de resangrado

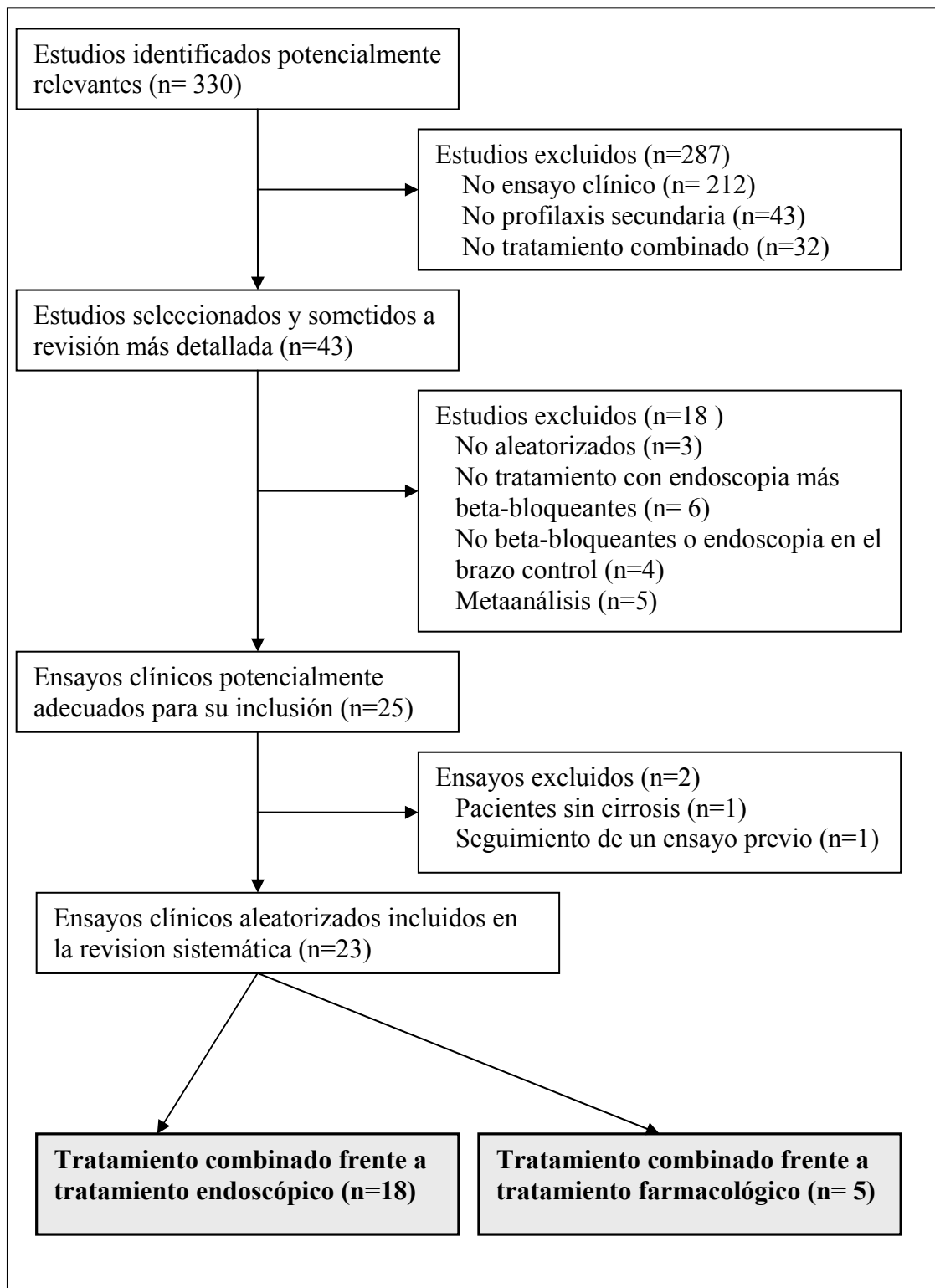
RR es el riesgo relativo de resangrado (resultado de nuestro metaanálisis)

RESULTADOS

1. Identificación y selección de los estudios

Nuestra búsqueda bibliográfica identificó 330 referencias relevantes, de las cuales 305 fueron encontradas en bases de datos electrónicas y 25 como búsqueda manual. Excluimos 287 estudios al comprobar que no cumplían nuestros criterios de inclusión después de revisar los títulos y los resúmenes, y nos quedamos con 43 estudios para una revisión más detallada. En la figura 10 se puede observar el proceso de nuestra búsqueda y la causa de exclusión de los estudios. De estos 43 estudios, 25 ensayos cumplían nuestros criterios de inclusión (63-65, 122-143), pero excluimos 2 al comprobar que uno de ellos no incluía pacientes con hipertensión portal de causa cirrótica (143) y el otro era el seguimiento de un ensayo publicado previamente (124). Sin embargo de este último ensayo utilizamos algunos de los datos del seguimiento, como la recurrencia variceal, para tenerla en cuenta en la revisión sistemática. Finalmente se incluyeron 23 estudios en la revisión, de los cuales 18 comparaban tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico (64, 122, 123, 125-139) y 5 comparaban tratamiento combinado *frente a* tratamiento farmacológico (63, 65, 140-142).

Solicitamos información adicional de los estudios publicados en forma de resumen por medio de una carta enviada por correo electrónico a los autores principales o primer autor de dichos estudios (63, 65, 127, 137-139, 142) (Anexo I). La dirección de correo electrónico la encontramos en otras publicaciones de dichos autores o a través de internet, y en algún caso con ayuda de la bibliotecaria del hospital. Sin embargo, sólo uno de estos autores, de un ensayo clínico multicéntrico español, respondió y envió datos aún sin publicar (65).

Figura 10. Diagrama del flujo de la selección de las publicaciones

2. Características de los estudios incluidos

2.1. Diseño de los estudios

Del total de 23 ensayos incluidos, 15 estaban publicados en forma de artículo a texto completo, 7 estudios como resúmenes (63, 65, 127, 137-139, 142) y uno como una carta al editor (125). En la tabla 8 se pueden observar todas las características analizadas de los estudios. Todos los estudios eran ensayos clínicos controlados y aleatorizados, pero sólo 4 de ellos eran multicéntricos (64, 65, 134, 141), dos eran doble ciego (123, 132), y uno de los ensayos tenía un diseño ciego simple (125). Ninguno de los ensayos en el grupo de tratamiento combinado *frente a* tratamiento farmacológico tuvo un diseño ciego por la dificultad para enmascarar el tratamiento endoscópico.

2.2. Criterios de inclusión y exclusión

Aunque todos los estudios incluyeron pacientes con cirrosis y un episodio agudo de hemorragia por varices previo, en algunos de ellos se detallaban unos cuantos criterios adicionales de inclusión y de exclusión que se pueden observar en la tabla 8. Cuatro de los estudios incluyeron además de los pacientes con cirrosis, a pacientes con hipertensión portal de causa no cirrótica (122, 132, 134, 135). En la mayoría de los artículos a texto completo excepto en 3 (122, 128, 140) se reseñaba de manera explícita que no eran incluibles aquellos pacientes que habían recibido previamente profilaxis con escleroterapia o ligadura con bandas o con beta-bloqueantes no cardiosselectivos (64, 65, 123, 126, 129-136, 141), ni aquellos pacientes con contraindicación a estos fármacos (64, 65, 123, 125, 129-136, 141). Además en 7 ensayos (64, 65, 129, 132, 133, 135, 136) se excluían explícitamente pacientes con procedimiento derivativo previo para tratar la hipertensión portal (DPPI o cirugía), y en otros 12 (63-65, 129-136, 141) a aquellos pacientes con hepatocarcinoma u otra enfermedad maligna o una enfermedad crónica debilitante.

2.3. Tratamiento del episodio de hemorragia aguda

En la tabla 8 se puede observar el tratamiento utilizado en cada estudio para el control de la hemorragia índice. En 12 de los estudios del grupo de tratamiento combinado *frente a*

tratamiento endoscópico (64, 123, 125, 127-129, 131, 133-136, 138), la primera endoscopia terapéutica se realizó durante la endoscopia de urgencia y se contó como la primera sesión de la profilaxis (día 0), mientras que en 5 ensayos (122, 130, 132, 140, 141) los pacientes recibieron la primera sesión de endoscopia entre los días 1 a 7 después del control de la hemorragia aguda con fármacos vasoactivos (vasopresina o somatostatina) y/o taponamiento esofágico con sonda-balón de Sengstaken Blakemore.

2.4. Tratamiento endoscópico

El procedimiento endoscópico utilizado fue la inyección de esclerosante en 17 ensayos (122, 123, 125-135, 137, 140-142) (mediana del año de publicación, 1992; rango de 1986 al 2000) y la ligadura endoscópica en los 6 estudios (63-65, 136, 138, 139) más modernos (mediana del año de publicación, 2005; rango de 2000 al 2007) (ver tabla 8). El tratamiento endoscópico se repitió de forma periódica, a intervalos diferentes según los estudios, pero en casi todos cada 7-10 días excepto en 7 estudios (63, 65, 123, 131, 134-136) que espaciaron más las sesiones de endoscopia, hasta que las varices eran erradicadas. El número medio de sesiones necesarias para erradicar las varices fue de 4,6 sesiones en el grupo que comparaba tratamiento combinado *frente a* tratamiento endoscópico, y teniendo en cuenta sólo los ensayos que utilizaron ligadura este número fue menor, de 3,2 sesiones, frente a 5 sesiones de media en los que utilizaron esclerosis.

2.5. Tratamiento farmacológico

En general, los beta-bloqueantes se administraron de forma oral a dosis crecientes para conseguir una reducción de la frecuencia cardiaca basal del 25% o hasta conseguir una frecuencia de 55 latidos por minuto. El beta-bloqueante utilizado fue el propranolol en 12 estudios (122, 128-132, 135, 137, 138, 139-141) y el nadolol en 8 (63-64, 125, 127, 133, 136, 142). Además 3 estudios utilizaron propranolol de larga duración, dos de ellos a dosis fijas de 160 mg/día (123, 134), y el tercero a dosis crecientes (126). En ningún caso se utilizó propranolol intravenoso. En los dos ensayos doble-ciego el grupo control recibió tratamiento con placebo, de morfología similar al beta-bloqueante, para enmascarar el tratamiento (123, 132). El tratamiento farmacológico se comenzó unos pocos días después de la hemorragia índice (mediana, 3 días; rango, de 1 a 5 días) en

todos los estudios excepto en 2 (131, 138), en los que el tratamiento con beta-bloqueantes no empezó hasta que las varices se habían obliterado, hasta los días 26 y 90 después del episodio de hemorragia aguda. Se añadió tratamiento con MIS a los beta-bloqueantes en 3 ensayos (63, 65, 139), y con sucralfato en otro estudio (136).

La mediana del tiempo que se precisó para obliterar las varices en 11 ensayos que comparaban tratamiento combinado *frente a* endoscopia (122, 123, 125, 126, 129-132, 134-136) fue de 10 semanas, con un rango de 6,5 a 31,5 semanas. Este dato no se presentaba en ninguno de los ensayos que comparaban tratamiento combinado *frente a* tratamiento farmacológico.

2.6. Seguimiento

La mediana del tiempo de seguimiento en el grupo de ensayos que comparaba tratamiento combinado *frente a* tratamiento endoscópico fue de 18,7 meses (rango, 1,3 a 38,8 meses), mientras que fue ligeramente más largo en el grupo que comparaba tratamiento combinado *frente a* tratamiento farmacológico, mediana de 24 meses (rango, 11 a 28 meses). Seis ensayos del primer grupo (122, 123, 125-127, 129) terminaron cuando todas las varices se habían obliterado, estos ensayos tuvieron un seguimiento más corto que el resto, que continuaron el seguimiento después de haberse erradicado las varices (4,2 vs. 2,3 meses).

Tabla 8. Diseño y características de los estudios incluidos en la revisión

Estudio, año (referencia)	Tipo de publicación	Diseño del ensayo	Criterios de inclusión adicionales †	Criterios de exclusión
Tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico				
Westaby, 1986 (122)	Artículo	Monocéntrico No ciego	Hipertensión portal no cirrótica	NA
Jensen, 1989 (123)	Artículo	Monocéntrico Doble-ciego	<70 años	Tratamiento previo con IES, contraindicación a BB
Bertoni, 1990 (125)	Carta	Monocéntrico Ciego simple	Ninguno	Contraindicación a BB, HVE persistente, >75 años
Lundell 1990 (126)	Artículo	Monocéntrico No ciego	Ninguno	Tratamiento previo con IES
Gerunda 1990 (127)	Resumen	Monocéntrico No ciego	Child A-B, 18-70 años	NA
Kanazawa 1991 (128)	Artículo	Monocéntrico No ciego	Ninguno	NA
Vinel 1992 (129)	Artículo	Monocéntrico No ciego	Ninguno	Tratamiento previo con IES o BB, contraindicación a BB, shunt portosistémico, CHC
Avgerinos 1993 (130)	Artículo	Monocéntrico No ciego	Ninguno	Tratamiento previo con IES o BB, contraindicación a BB, CHC, enfermedad hepática avanzada
Lo 1993 (131)	Artículo	Monocéntrico No ciego	Ninguno	Tratamiento previo con BB, contraindicación a BB, enfermedad maligna
Acharya 1993 (132)	Artículo	Monocéntrico Doble-ciego	Hipertensión portal no cirrótica, Child A-B.	Tratamiento previo con IES o BB, contraindicación a BB, shunt portosistémico, CHC
Villanueva 1994 (133)	Artículo	Monocéntrico No ciego	Child A-B.	Tratamiento previo con IES o BB, contraindicación a BB, hipertensión portal no cirrótica, CHC, trombosis venosa portal, hemorragia por varices gástricas, Child C, enfermedad terminal
Vickers 1994 (134)	Artículo	Multicéntrico No ciego	Hipertensión portal no cirrótica	Tratamiento previo con IES, contraindicación a BB, enfermedad maligna, > 75 años
Elsayed 1996 (135)	Artículo	Monocéntrico No ciego	Hipertensión portal no cirrótica	Tratamiento previo con BB, contraindicación a BB shunt portosistémico, hemorragia por varices gástricas, enfermedad terminal
Benedeto-Stojanov, 2000 (137)	Resumen	Monocéntrico No ciego	Ninguno	NA
Lo 2000 (136)	Artículo	Monocéntrico No ciego	20-70 años	Tratamiento previo con LEB, IES o BB, contraindicación a BB, shunt portosistémico, CHC, enfermedad maligna, hemorragia por varices gástricas, encefalopatía > grado II
Sollano, 2001 (138)	Resumen	Monocéntrico No ciego	Ninguno	NA
De la Peña 2005 (64)	Artículo	Multicéntrico No ciego	18-75 años	Tratamiento previo con LEB o IES, contraindicación a BB, shunt portosistémico, CHC, trombosis venosa portal, hemorragia por varices gástricas, ascitis refractaria, estadio anestésico IV o V
Jha, 2007 (139)	Resumen	Monocéntrico No ciego	Ninguno	NA
Tratamiento combinado frente a tratamiento farmacológico				
O'Connor, 1989 (140)	Artículo	Monocéntrico	Child C	Otras fuentes de sangrado
Ink, 1992 (141)	Artículo	Multicéntrico	Child B-C	Tratamiento previo con IES o BB, contraindicación a BB, CHC, enfermedad debilitante
Signorelli, 1996 (142)	Resumen	Monocéntrico	Ninguno	NA
Lo, 2005 (63)	Resumen	Monocéntrico	Ninguno	CHC, enfermedad debilitante
García-Pagán, 2006 (65)	Resumen	Multicéntrico	Ninguno	Tratamiento previo con BB, contraindicación a BB o MIS, shunt portosistémico, LEB 3 meses previos, CHC, insuficiencia renal, Child >12, trombosis venosa portal, hemorragia por varices gástricas.

Tabla 8 (continuación). Diseño y características de los estudios incluidos en la revisión

Estudio, año (referencia)	Manejo del episodio índice de HVE	Tratamiento endoscópico, intervalo entre sesiones	Tratamiento farmacológico ‡	Pacientes elegibles, número	Pacientes incluidos, número
Tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico					
Westaby, 1986 (122)	Vasopresina y/o taponamiento con balón si necesario	IES, los días 1, 7, 14 y 21, luego cada 3 sem.	Propranolol bid, terminando al erradicar varices	NA	C:26 E:27
Jensen, 1989 (123)	IES	IES, el día 0, luego cada mes	Propranolol de larga duración 160 mg qd (dosis fijas), terminando al erradicar varices	NA	C:15 E:16
Bertoni, 1990 (125)	IES	IES, el día 0, luego cada sem.	Nadolol qd, terminando al erradicar varices	42	C:14 E:14
Lundell 1990 (126)	IES	IES, el día 7, luego cada mes	Propranolol de larga duración bid, terminando al erradicar varices	NA	C:19 E:22
Gerunda 1990 (127)	IES	IES, los días 0, 7, 14 y 30, luego cada mes	Nadolol 80 mg qd (dosis fijas), terminando al erradicar varices	NA	C:30 E:30
Kanazawa 1991 (128)	IES, plus Vasopresina y/o taponamiento con balón si necesario	IES, el día 0, luego cada sem.	Propranolol bid	NA	C:20 E:23
Vinel 1992 (129)	IES, plus Vasopresina y/o taponamiento con balón si necesario	IES, los días 0, 7, 14, luego cada mes	Propranolol, terminando al erradicar varices	91	C:39 E:35
Avgerinos 1993 (130)	Somatostatina y/o taponamiento con balón si necesario	IES, el día 2, luego cada sem.	Propranolol bid	239	C:45 E:40
Lo 1993 (131)	IES	IES, el día 0, luego cada 2-3sem.	Propranolol bid, comenzando tras la erradicación variceal	NA	C:26 E:27
Acharya 1993 (132)	Vasopresina y/o taponamiento con balón si necesario	IES, el día 7, luego cada 10 días.	Propranolol bid	155	C:58 E:56
Villanueva 1994 (133)	IES	IES, los días 0, 4, 10 y 30, luego cada mes.	Nadolol qd	78	C:22 E:18
Vickers 1994 (134)	IES, plus Vasopresina y/o taponamiento con balón si necesario	IES, los días 0, luego cada 3 sem.	Propranolol de larga duración 160 mg qd (dosis fijas)	113	C:39 E:34
Elsayed 1996 (135)	IES, plus terlipresina y/o taponamiento con balón si necesario	IES, el día 0, luego cada 2 sem.	Propranolol bid	200	C:70 E:70
Benedeto-Stojanov 2000 (137)	NA	IES, semanalmente	Propranolol bid	NA	C:30 E:35
Lo 2000 (136)	LEB	LEB, el día 0, luego cada 3 sem.	Nadolol qd+ Sucralfato 1 g qd	183	C:62 E:60
Sollano 2001 (138)	LEB	LEB, el día 0, luego cada 10 días	Propranolol bid, comenzando tras la erradicación variceal	NA	C:15 E:16
De la Peña 2005 (64)	LEB o IES, plus somatostatina	LEB, el día 0, luego cada 10 días	Nadolol qd	240	C:37 E:43
Jha, 2007 (139)	NA	LEB, semanalmente	Propranolol bid + MIS 40 mg qd	NA	C:79 E:92
Tratamiento combinado frente a tratamiento farmacológico					
O'Connor, 1989 (140)	Vasopresina y/o taponamiento con balón si necesario	IES, los días 2 y 7, luego cada mes	Propranolol bid	104	C:31 F:31
Ink, 1992 (141)	Vasopresina y/o taponamiento con balón si necesario	IES, los días 5, 12, y 19, luego cada mes.	Propranolol bid	543	C:65 F:66
Signorelli, 1996 (142)	NA	IES, semanalmente.	Nadolol qd	NA	C:42 F:42
Lo, 2005 (63)	LEB	LEB, el día 0, luego cada mes.	Nadolol qd + MIS 20 mg bid	NA	C:60 F:60
García-Pagán, 2006 (65)	LEB, plus somatostatina o terlipresina	LEB, el día 0, luego cada 2 sems.	Nadolol qd + MIS 20 mg bid	182	C:80 F:79

Tabla 8 (continuación). Diseño y características de los estudios incluidos en la revisión

Estudio, año (referencia)	Seguimiento, meses *	Pérdidas y abandonos, número (%)	Tiempo hasta comenzar BB, días	Tiempo hasta la obliteración de las varices, semanas*	Sesiones de endoscopia para obliterar varices, número*
Tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico					
Westaby, 1986 (122)	1.3 (0.7-6)	C: 1 (4%) E: 0	1	C: 7 (3-20) E: 6 (2-26)	C: 4 (3-8) E: 4 (2-8)
Jensen, 1989 (123)	5.2 (2.7-7.4)	C: 0 E: 0	2	C: 23.3(5-27.9) E:21.6(18-35.4)	C: 5 (1-6) E: 5 (4-7)
Bertoni, 1990 (125)	2 (0.8-2.7)	C: 4 (28%) E: 0	5	C: 7.6 (2.9-10.7)/ E: 8.9 (4.3-12.9)	NA
Lundell 1990 (126)	7.9 ± 1.6	C: 0 E: 0	3	C: 30.8 ±5.2 E: 32.4 ±7.6	NA
Gerunda 1990 (127)	6	NA	NA	NA	NA
Kanazawa 1991 (128)	26.5 ± 19.5	C: 3 (15%) E: 2 (9%)	26	NA	C: 4.8 ± 1.0 E: 4.5 ± 1.6
Vinel 1992 (129)	3.3 ± 2.7	C: 1 (2.6%) E: 0	3	C: 14.5 ±12 E: 13.1 ±11.3	C: 4.6 ±2.1 E: 4.7 ±2.1
Avgerinos 1993 (130)	24.2 ± 11.5	C: 6 (13%) E: 7 (17%)	5.3	C: 6.7 (1-18) E: 5.8 (2-15)	C: 5.3 (1-12) E: 5 (2-10)
Lo 1993 (131)	28	C: 4 (15%) E: 2 (7%)	90	C: 12.4 ±4 E: 11.6 ±2.8	NA
Acharya 1993 (132)	24.2 ± 9.8	C: 1 (2%) E: 0	7	C: 10.1 ±5.2 E: 9.9 ±3.1	C: 7.6 ± 3.1 E: 7.4 ± 2.8
Villanueva 1994 (133)	25.8 ± 10.2	C: 7 (31.8%) E: 0	4	NA	C: 3.9 ± 1.5 E: 4 ± 1.4
Vickers 1994 (134)	24	C: 9 (23%) E: 2 (6%)	2	C: 31.7 E: 34.7	C: 5 ± 3.64 E: 5 ± 2.77
Elsayed 1996 (135)	21 (17-24)	C+E:38 (23.6%)	3	C: 9.5 E: 9.5	C + E: 4
Benedeto-Stojanov 2000 (137)	38.8	NA	NA	NA	NA
Lo 2000 (136)	21.5	C: 2 (3%) E: 1 (2%)	2	C: 7.3 ±1.7 E: 7.8 ±1.43	C: 3.3 ± 0.6 E: 3.6 ± 0.5
Sollano 2001 (38)	9.6 ± 1.2	NA	NA	NA	NA
De la Peña 2005 (64)	16.4 ± 7.9	C: 3 (8%) E: 0	5	NA	C: 3 (1-7) E: 3 (1-7)
Jha, 2007 (139)	16	NA	NA	NA	NA
Tratamiento combinado frente a tratamiento farmacológico					
O'Connor, 1989 (140)	24 (27-65)	NA	2	No aplicable	No aplicable
Ink, 1992 (141)	24	C: 13 (20%) D: 19 (29%)	5	No aplicable	No aplicable
Signorelli, 1996 (142)	28 ± 9	NA	NA	No aplicable	No aplicable
Lo, 2005 (63)	23	NA	NA	No aplicable	No aplicable
García-Pagán, 2006 (65)	11	14	7	No aplicable	No aplicable

BB, beta-bloqueantes; bid, 2 veces al día; CHC, carcinoma hepatocelular; C, brazo de tratamiento combinado; E, brazo de tratamiento endoscópico; F, brazo de tratamiento farmacológico; HVE, hemorragia por varices esofágicas; IES, inyección endoscópica de esclerosante; LEB, ligadura endoscópica con bandas; MIS: mononitrato de 5-isosorbide; NA, no disponible; qd, una vez al día; sem, semanas.

† Criterios de inclusión adicionales a cirrosis y sangrado por varices esofágicas.

‡ Dosis crecientes de BB controladas por la respuesta de la frecuencia cardiaca en todos los estudios excepto en 3 que usaron dosis fijas de BB (23, 27, 34). *Los valores se presentan como media ± DE o mediana (rango)

3. Características de los pacientes

Los 23 estudios incluyeron un total de 1860 pacientes (mediana, 70; rango de 28 a 171), de los cuales 1304 pertenecían al grupo de estudios que comparaban tratamiento combinado *frente a* tratamiento endoscópico (64, 122, 123, 125-139) y 556 pacientes pertenecían al grupo de tratamiento combinado *frente a* tratamiento farmacológico (63, 65, 140-142). El número de pacientes incluidos en los 5 ensayos publicados como resúmenes (127, 137-139) y como carta al editor (125) que comparaban tratamiento combinado *frente al* endoscópico fue de 355 (27% de los pacientes de este grupo), y de 363 pacientes (65%) en los resúmenes que comparaban tratamiento endoscópico *frente a* tratamiento farmacológico (63, 65, 142); por tanto el 38,6% del total de todos los pacientes (718 pacientes) estaban incluidos en ensayos no publicados a texto completo.

En la tabla 9 se pueden observar las características de los pacientes incluidos en los estudios publicados a texto completo y en la carta al editor, ya que la información de la que se disponía de los resúmenes era escasa. La edad media de los pacientes fue de 53 \pm 6,6 años, similar en ambos grupos de comparación, y un 75% de ellos eran varones. La causa más frecuente de la cirrosis fue el alcohol, que estaba presente en aproximadamente el 50% de los pacientes (mediana, 48%; rango de 33% a 68%). Cuatro ensayos (122, 132, 134, 135) incluyeron un total de 153 pacientes con hipertensión portal de causa no cirrótica, lo que supone un 8% de pacientes sin cirrosis.

Los pacientes de los estudios que comparaban tratamiento combinado *frente a* tratamiento farmacológico presentaban una enfermedad hepática más avanzada, como lo demuestra un mayor porcentaje de pacientes con cirrosis en estadio C de Child en este grupo de ensayos, con una mediana del 44% (rango, de 23% a 81%) frente al 19% (rango, de 4 a 34%) de pacientes en estadio C de Child en el grupo de ensayos que comparaban tratamiento combinado *frente a* tratamiento endoscópico. La mayoría de los ensayos carecían de información acerca de los datos analíticos de función hepática (bilirrubina, albúmina, INR o tiempo de tromboplastina parcial activada) y de la presencia o grado de ascitis en los pacientes, por lo que se decidió no sintetizar esta información.

Tabla 9. Características de los pacientes

Estudio, año (referencia)	Edad media, años*	Sexo, % de varones	Hipertensión portal no cirrótica, % de pacientes	Etiología alcohólica, % de pacientes	Child C, % de pacientes
Tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico					
Westaby, 1986, (122)	C: 46 ± 2.7 E: 51 ± 2.7	C: 62 E: 63	C: 19 E: 15	C: 48 E: 39	C: 48 E: 35
Jensen, 1989 (123)	C: 46 (27-71) E: 47 (34-36)	C: 100 E: 75	C: 0 E: 0	C: 80 E: 87	C: 26 E: 31
Bertoni, 1990 (125)	C: 63 ± 1.8 E: 55 ± 3	C: 57 E: 71	C: 0 E: 0	C: 50 E: 64	C: 36 E: 36
Lundell 1990 (126)	C: 58 ± 4 E: 55 ± 3	C: 47 E: 59	NA	C: 58 E: 68	C: 47 E: 54
Gerunda 1990 (127)	NA	NA	C: 0 E: 0	C: 50 E: 50	C: 0 E: 0
Kanazawa 1991 (128)	C: 51 ± 4.8 E: 50 ± 12.3	C: 80 E: 83	C: 0 E: 0	C: 45 E: 48	C: 15 E: 17
Vinel 1992 (129)	C: 55 ± 12 E: 57 ± 11.3	C: 77 E: 81	C: 0 E: 0	C: 84 E: 94	NA
Avgerinos 1993 (130)	C: 58 ± 7.3 E: 59 ± 11	C: 64 E: 80	C: 0 E: 0	C: 20 E: 33	C: 9 E: 5
Lo 1993 (131)	C: 54 ± 5.6 E: 51 ± 3.5	C: 88 E: 93	C: 0 E: 0	C: 12 E: 15	C: 8 E: 4
Acharya 1993 (132)	C: 36 (16-53) E: 34 (15-50)	C: 84 E: 86	C: 41 E: 32	C: 9 E: 11	C: 0 E: 0
Villanueva 1994 (133)	C: 55 ± 12 E: 59 ± 12	C: 59 E: 56	C: 0 E: 0	C: 45 E: 56	C: 0 E: 0
Vickers 1994 (134)	C: 57 (20-76) E: 53 (14-75)	C: 64 E: 53	C: 15 E: 15	C: 33 E: 35	C: 21 E: 26
Elsayed 1996 (135)	C: 43 (22-66) E: 43 (20-64)	C: 86 E: 83	C: 66 E: 64	NA	C: 16 E: 17
Benedeto-Stojanov 2000 (137)	NA	NA	C: 0 E: 0	NA	NA
Lo 2000 (136)	C: 53 ± 12 E: 51 ± 11	C: 75 E: 79	C: 0 E: 0	C: 28 E: 32	C: 31 E: 35
Sollano, 2001 (138)	NA	NA	C: 0 E: 0	NA	NA
De la Peña, 2005 (64)	C: 60 (36-75) E: 60 (18-75)	C: 62 E: 63	C: 0 E: 0	C: 63 E: 70	C: 28 E: 30
Jha, 2007 (139)	NA	NA	NA	NA	NA
Tratamiento combinado frente a tratamiento farmacológico					
O'Connor, 1989 (140)	C+F: 54 ± 11	C+F: 72	C+F: 0	C+F: 82	C+F: 81
Ink, 1992 (141)	C: 54 ± 11 F: 52 ± 10	C: 80 F: 74	0	C: 97 F: 95	C: 35 F: 53
Signorelli, 1996 (142)	NA	NA	0	C: 34 F: 29	NA
Lo, 2005 (63)	NA	NA	NA	NA	NA
García-Pagán, 2006 (65)	C: 56 ± 11 F: 57 ± 12	C: 68 F: 81	0	C: 54 F: 49	C: 23 F: 22

C, brazo de tratamiento combinado; E, brazo de tratamiento endoscópico; F, brazo de tratamiento farmacológico; NA, no disponible.

*Los valores se presentan como media ± DE o como mediana (rango)

4. Evaluación de la calidad

En la tabla 10 se pueden observar los índices de calidad de los ensayos publicados como artículos a texto completo (64, 122, 123, 126, 128-136, 140, 141) y de uno de los resúmenes (63). Ninguno de los ensayos cumplía todos los criterios de calidad, con un rango de 2 a 5 criterios de calidad cumplidos. Los estudios con peor calidad metodológica eran en general más antiguos, con cuatro estudios que sólo cumplían 2 de los criterios (122, 129, 135, 140), entre los cuales se encontraban los 2 más antiguos (122, 140); los estudios publicados más recientemente presentaban mejor calidad metodológica, con 5 estudios (64, 65, 132, 134, 136) que cumplían 5 de los 6 criterios de calidad, y entre los que se encontraban los 3 más modernos (64, 65, 136). Más de la mitad de los ensayos cumplían al menos 4 de estos criterios (64, 65, 123, 126, 128, 131, 132, 134, 136).

En ocho de los artículos (129-133, 135, 140, 141) la generación de la secuencia de aleatorización se había realizado de forma inadecuada, o bien, no se disponía de esta información o no estaba expresada claramente, y por otro lado sólo 3 ensayos (122, 126, 132), presentaban una inadecuada ocultación de la secuencia de aleatorización. En uno de los estudios tanto la generación como la ocultación de la secuencia de aleatorización eran inadecuados (130). Sin embargo, la aleatorización fue eficaz en todos ellos porque dio lugar a grupos con características basales similares en ambos brazos de tratamiento, en el combinado y en el control. En cuanto al ciego sólo 2 estudios de los que comparaban tratamiento combinado *frente a* tratamiento endoscópico (123, 132) habían sido doble ciego y habían enmascarado al investigador y al paciente. En 9 de los artículos (64, 65, 126, 130-132, 134, 136, 141) se mencionaba explícitamente que todos los pacientes fueron analizados en el grupo original al que fueron aleatorizados, independientemente del tratamiento que recibieron, es decir, que el análisis se realizó por intención de tratar. Finalmente, en 5 estudios (122, 123, 139, 135, 140) las razones para las pérdidas o abandono de los pacientes durante el seguimiento no estaban explicadas, o la información no era clara.

Tabla 10. Evaluación de la calidad metodológica de los artículos publicados a texto completo

Estudio, año (referencia)	Generación de la secuencia de aleatorización †	Ocultación de la secuencia de aleatorización ‡	Eficacia de la aleatorización §	Ciego del investigador ¶	Análisis por intención de tratar *	Pérdidas y abandonos**
Tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico						
Westaby, 1986(122)	Adecuado	Incierto	Sí	No	No	No
Jensen, 1989 (123)	Adecuado	Adecuada	Sí	Sí	No	No
Lundell, 1990 (126)	Adecuado	Incierto	Sí	No	Sí	Sí
Kanazawa, 1991 (128)	Adecuado	Adecuado	Sí	No	No	Sí
Vinel, 1992 (129)	Incierto	Adecuada	Sí	No	No	No
Avgerinos, 1993 (130)	Incierto	Incierto	Sí	No	Sí	Sí
Acharya, 1993 (132)	Incierto	Adecuada	Sí	Sí	Sí	Sí
Lo, 1993 (131)	Incierto	Adecuada	Sí	No	Sí	Sí
Villanueva, 1994 (133)	Incierto	Adecuada	Sí	No	No	Sí
Vickers, 1994 (134)	Adecuado	Adecuada	Sí	No	Sí	Sí
Elsayed, 1996 (135)	Incierto	Adecuada	Sí	No	No	No
Lo, 2000 (136)	Adecuado	Adecuada	Sí	No	Sí	Sí
De la Peña, 2005 (64)	Adecuado	Adecuada	Sí	No	Sí	Sí
Tratamiento combinado frente a tratamiento farmacológico						
O'Connor, 1989 (140)	Incierto	Adecuada	Sí	No	No	No
Ink, 1992 (141)	Incierto	Adecuada	Sí	No	Sí	Sí
García-Pagán, 2005 (65)	Adecuado	Adecuada	Sí	No	Sí	Sí

† Generación de la secuencia de aleatorización considerada adecuada cuando la generación de los números de aleatorización se había realizado por ordenador o por tablas de números aleatorios.

‡ El método utilizado (aleatorización central, sobres sellados) prevenía que los investigadores de los estudios conocieran a qué grupo se iba a asignar al paciente antes de que fuera aleatorizado.

§ Las características basales de los grupos control y tratamiento estaban balanceadas.

¶ El ciego del tratamiento estaba mencionado explícitamente en el artículo.

* Mención explícita en el artículo de que todos los pacientes fueron analizados en el grupo original al que fueron aleatorizados, independientemente del tratamiento que recibieron (principio del análisis por intención de tratar).

** Descripción del número y razones de todos aquellos pacientes que abandonaron o se perdieron en el seguimiento.

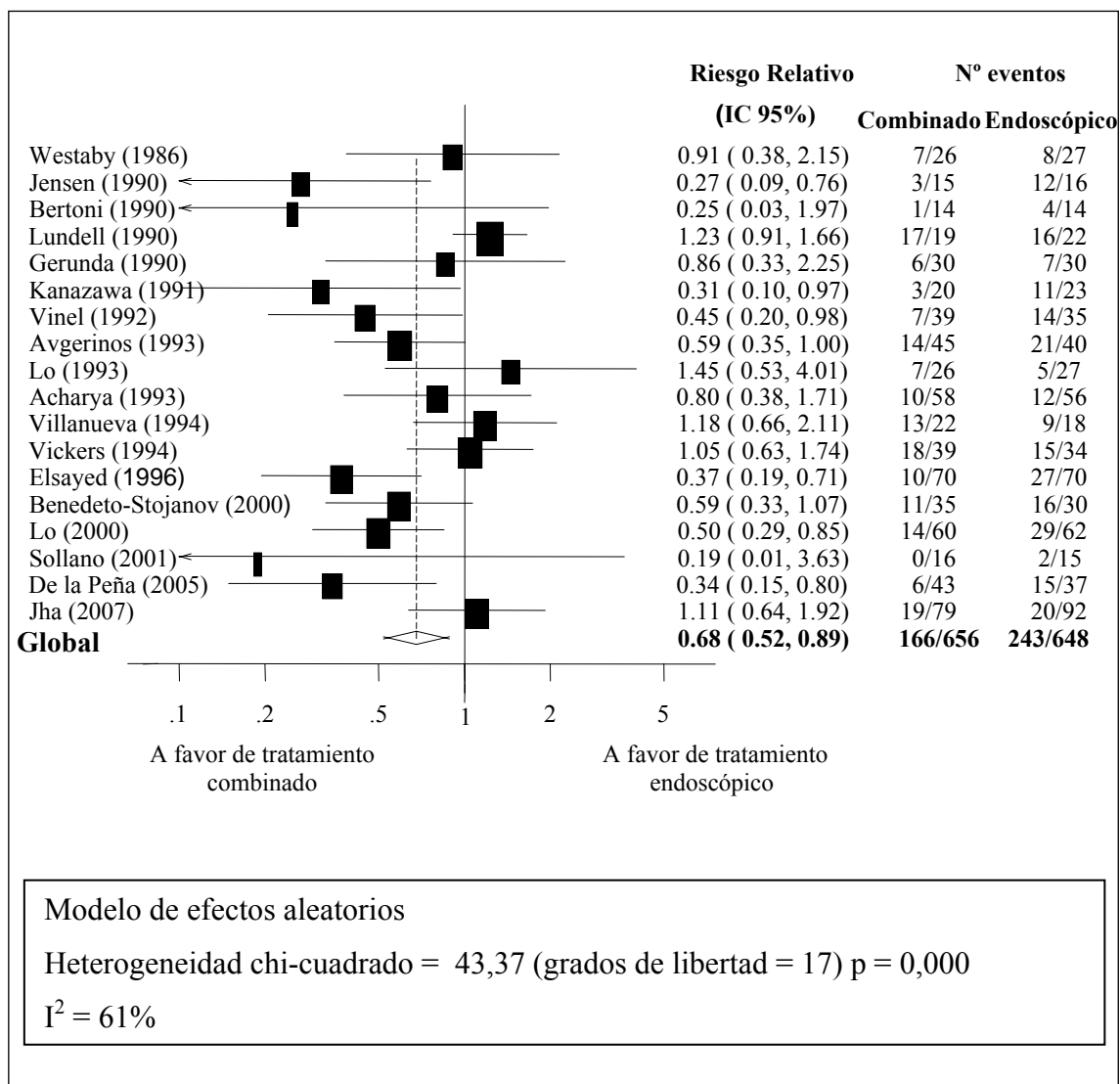
5. Objetivos primarios del metaanálisis que compara tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico

5.1. Resangrado global

5.1.1. Metaanálisis

Los 18 estudios que comparaban tratamiento combinado *frente a* tratamiento endoscópico contribuyeron a la valoración del resangrado digestivo por cualquier causa. El tratamiento combinado fue más efectivo que el tratamiento endoscópico para prevenir el resangrado digestivo en 7 estudios (64, 123, 128-130, 135, 136) y no se diferenció del tratamiento endoscópico en otros 11 (122, 125-127, 131, 134, 137-139); en síntesis, el resangrado global fue menos frecuente con el tratamiento combinado que con el endoscópico (resangrado del 25% con tratamiento combinado frente a 37% con tratamiento endoscópico). El riesgo relativo global estimado por el modelo de efectos aleatorios demostró que el tratamiento combinado reducía significativamente el resangrado digestivo (RR, 0,68 [IC 0,52-0,89]) (Figura 10). Encontramos heterogeneidad clínica y estadística significativa moderada entre los estudios incluidos ($I^2 = 61\%$); $p < 0,001$).

Figura 10. Modelo de efectos aleatorios para el riesgo relativo para el resangrado digestivo global comparando tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico



5.1.2. Metarregresión y análisis estratificado

El metanálisis estratificado por el tipo de publicación, el tipo de tratamiento endoscópico, el diseño metodológico del ensayo y las características de los pacientes demostró hallazgos similares, ver tabla 11. Todos los riesgos relativos globales para cada estrato eran similares, mostrando siempre el efecto a favor del tratamiento combinado. Tanto en los ensayos que utilizaron escleroterapia (RR, 0,71; [IC, 0,52 - 0,96]), como en los que usaron ligadura con bandas (RR, 0,62; [IC, 0,44 - 0,87]) como procedimiento

endoscópico observamos un efecto favorable del tratamiento combinado sobre el resangrado digestivo. Los estudios que no se analizaron con un análisis por intención de tratar sobreestimaron el efecto del tratamiento combinado (RR, 0,53; [IC, 0,31 – 0,90]) frente a los que sí siguieron este principio (RR, 0,77; [IC, 0,52 – 1,16]). En la figura 11 podemos observar el forest plot para el resangrado global de los estudios que compararon tratamiento combinado *frente a* tratamiento endoscópico estratificado por la duración del seguimiento. El efecto favorable del tratamiento combinado fue independiente de la duración del seguimiento; los estudios con seguimiento más corto (64, 122, 123, 125-127, 129, 138, 139) presentaron un riesgo relativo global del 0,64 (IC, 0,39-1,04) y los de seguimiento más largo (128, 130-137) un riesgo relativo global similar de 0,68 (IC, 0,50-0,93).

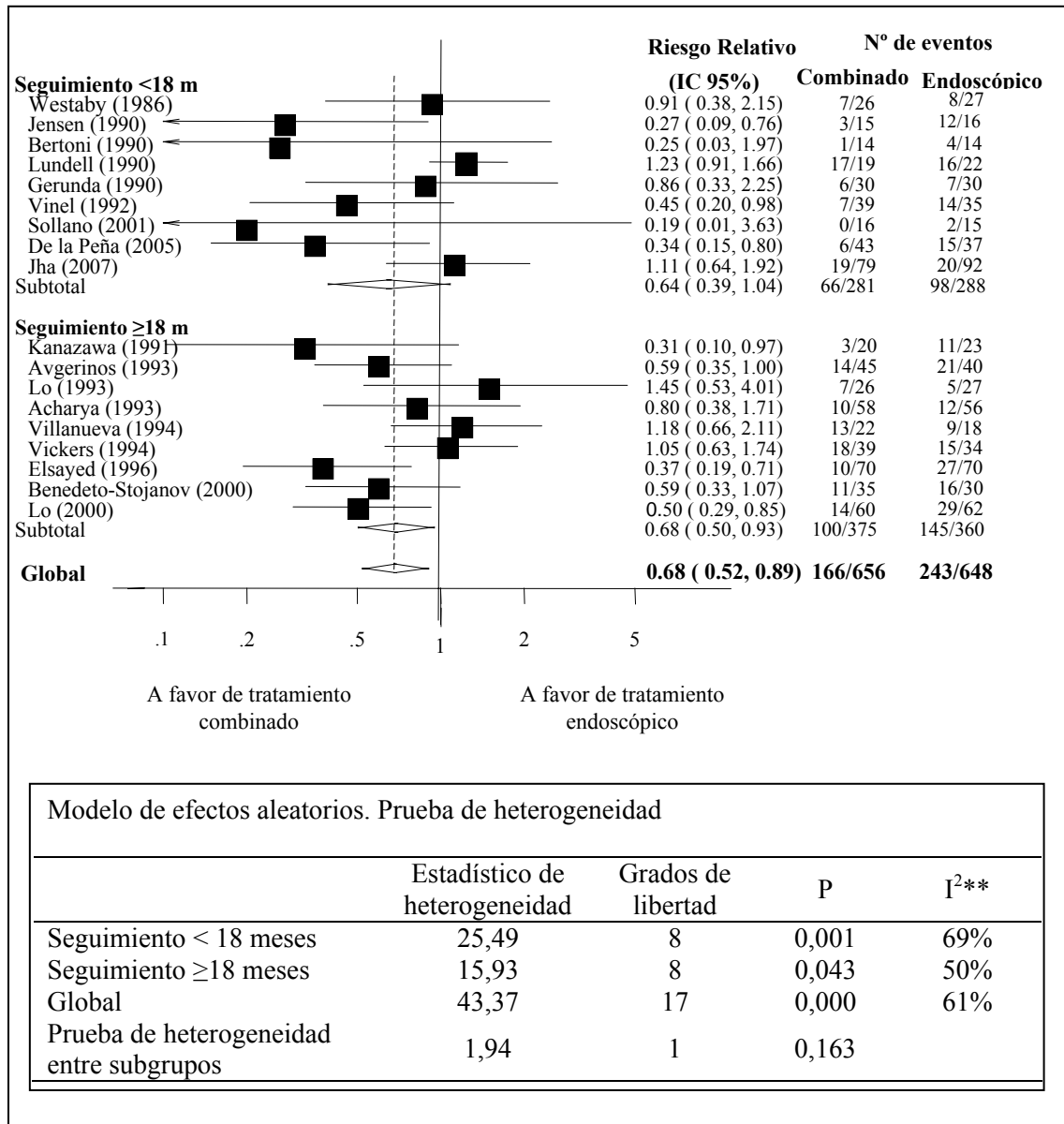
En el análisis de la metarregresión ninguna de las covariables estudiadas estaba relacionada con el efecto del tratamiento combinado, y por ello no se realizó intento alguno de calcular un modelo multivariado de metarregresión.

Tabla 11. Metarregresión y análisis estratificado para el resangrado digestivo por cualquier causa de los estudios que comparan tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico

Variable	Ensayos, <i>n</i>	Pacientes, <i>n</i>	<i>p</i> ^a	RR	95% IC	Heterogeneidad <i>p</i> (<i>I</i> ²)
Todos los estudios	18	1304		0.68	0.52 - 0.89	<0.001 (61%)
Calidad de los estudios^b						
Tipo de publicación			0.81			
Resumen	5	355		0.77	0.54 - 1.11	0.34 (11%)
Artículo	13	949		0.66	0.48 - 0.92	<0.001 (70%)
Generación de la secuencia de aleatorización			0.79			
Incierto	6	506		0.64	0.49 - 0.84	0.06 (54%)
Adecuado	7	443		0.61	0.36 - 1.04	<0.001 (79%)
Ocultación de la secuencia de aleatorización			0.22			
Incierto	3	179		0.89	0.50 - 1.61	
Adecuado	10	770		0.59	0.41 - 0.86	
Ciego del investigador			0.52			
Sí	2	145		0.49	0.17 - 1.45	0.09 (64%)
No	11	804		0.68	0.48 - 0.98	0.00 (72%)
Análisis por intención de tratar			0.24			
Sí	7	568		0.77	0.52 - 1.16	0.00 (71%)
No	6	381		0.53	0.31 - 0.90	0.02 (62%)
Pérdidas y abandonos			0.28			
Sí	9	651		0.76	0.53 - 1.10	<0.001 (69%)
No	4	298		0.55	0.28 - 0.72	0.27 (23%)
Tratamiento endoscópico						
Tipo de procedimiento			0.54			
Esclerosis	14	900		0.71	0.52 - 0.96	0.01 (62%)
Ligadura	4	404		0.62	0.44 - 0.87	0.16 (40%)
Tiempo necesario hasta la erradicación			0.12			
<10 semanas	5	542		0.56	0.42 - 0.73	0.48 (0%)
≥10 semanas	5	272		0.80	0.46 - 1.40	0.01 (74%)
Sesiones necesarias para obliterar las varices			0.96			
<5	5	420		0.59	0.36 - 0.97	0.02 (63%)
≥5	6	435		0.59	0.39 - 0.88	0.10 (46%)
Etiología y estadio de la enfermedad hepática crónica						
Inclusión de pacientes con hipertensión portal de causa no cirrótica			0.77			
No	14	924		0.66	0.47 - 0.91	<0.001 (65%)
Sí	4	380		0.70	0.44 - 1.21	0.08 (55%)
Pacientes con cirrosis alcohólica			0.81			
< 50 %	7	543		0.70	0.55 - 0.90	0.19 (32%)
≥ 50%	7	354		0.62	0.34 - 1.13	<0.001 (78%)
Pacientes con cirrosis Child C			0.86			
< 20%	7	535		0.65	0.50 - 0.86	0.07 (49%)
≥ 20%	7	428		0.63	0.37 - 1.08	<0.001 (78%)
Diseño de los ensayos						
Tiempo hasta comenzar el beta-bloqueante			0.94			
<3.5 días	7	534		0.63	0.38 - 1.04	<0.001 (80%)
≥3.5 días	7	443		0.66	0.43 - 1.03	0.07 (48%)
Duración del seguimiento			0.99			
<18 meses	9	569		0.64	0.39 - 1.04	<0.001 (69%)
≥18 meses	9	735		0.68	0.50 - 0.93	0.04 (50%)

^a Metarregresión Univariada. ^b La eficacia de la randomización no se muestra en el análisis estratificado porque todos los estudios estaban localizados en el mismo estrato.

Figura 11. Modelo de efectos aleatorios para el riesgo relativo para el resangrado digestivo global comparando tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico estratificado por la duración del seguimiento

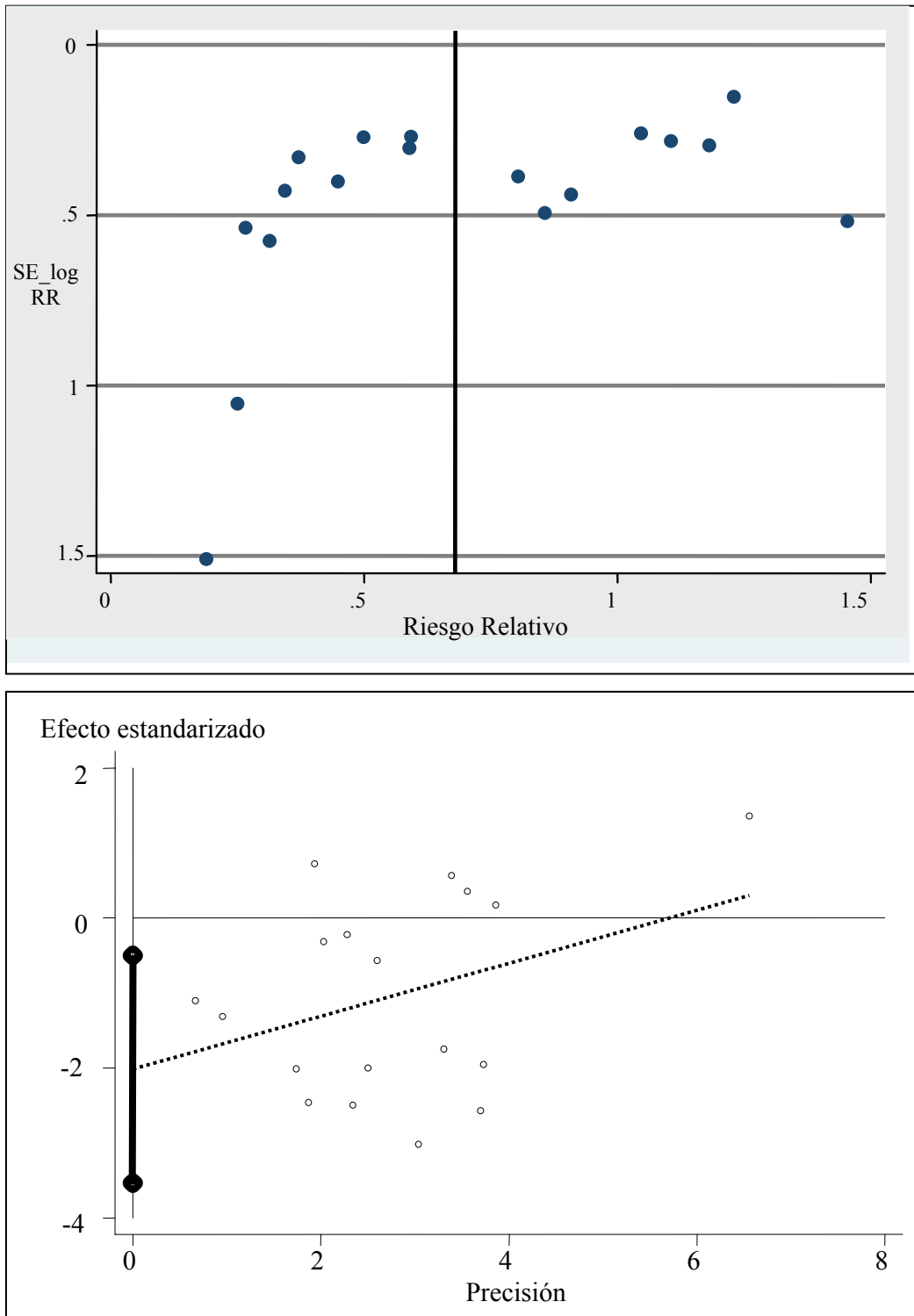


5.1.3. Estudio del sesgo de publicación

En la figura 12A se muestra el funnel plot para el resangrado global en el grupo de estudios que comparaban tratamiento combinado *frente a* tratamiento endoscópico, el cual presenta una apariencia asimétrica, compatible con la existencia de un sesgo de publicación. La prueba de Egger, representada en la figura 12B, confirmó que existía dicho sesgo (coeficiente de asimetría 2,01; $p < 0,01$); por lo que es probable que estudios pequeños con resultados negativos no hayan sido publicados y por tanto, podría ser que nuestra estimación del riesgo relativo pudiera ser sobreoptimista.

El índice de tolerancia de Rosenthal mostró que serían necesarios 104 estudios con resultado nulo para convertir el resultado de este metaanálisis en no significativo.

Figura 12 A y B. Funnel plot (A) y prueba de Egger (B) para el resangrado global en el grupo de estudios que comparaban tratamiento combinado *frente a* endoscópico



En la figura B se representa en el eje vertical el efecto estandarizado de cada estudio frente al inverso del error estándar. Los círculos representan los estudios individuales. La línea punteada representa la regresión lineal de Egger.

5.2. Mortalidad

5.2.1. Metaanálisis

Todos los estudios que comparaban tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico contribuyeron al metaanálisis de la mortalidad. El análisis global demostró un efecto favorable del tratamiento combinado para reducir la mortalidad, que sin embargo no alcanzó significación estadística. La mortalidad por cualquier causa fue del 14% en el grupo de tratamiento combinado *frente a* un 17% en el grupo de tratamiento endoscópico, con una Peto OR de 0,78 (IC 0,58 – 1,07), sin que se demostrase heterogeneidad estadística significativa ($I^2 = 0\%$; $p = 0,85$). Ver figura 13.

5.2.2. Metarregresión y análisis estratificado

A pesar de la ausencia de heterogeneidad estadística realizamos un análisis de metarregresión que no demostró asociación alguna del efecto de la mortalidad con ninguna de las covariables estudiadas. Asimismo realizamos un análisis estratificado que demostró el mismo efecto del tratamiento combinado para la mortalidad entre los diferentes estratos. Los resultados de ambos análisis se pueden observar en la tabla 12. En aquellos estudios con un seguimiento más prolongado (64, 122, 123, 125-127, 129, 138, 139) el tratamiento combinado tuvo un efecto sobre la mortalidad similar al efecto global (Peto OR, 0,71 [IC, 0,48 – 1,03]), mientras que en los estudios con seguimiento más corto el tratamiento combinado no demostró ningún efecto sobre la mortalidad (Peto OR, 0,95 [IC, 0,57 – 1,60]) (128, 130-137). El forest plot para la mortalidad en el grupo de estudios que comparaban el tratamiento combinado frente al tratamiento endoscópico y estratificado por el tiempo de seguimiento se puede observar en la figura 14. Observamos una reducción del riesgo de mortalidad con el tratamiento combinado frente al endoscópico en aquellos estudios con un diseño con análisis por intención de tratar (Peto OR, 0,65 [IC, 0,42 – 0,98]).

Figura 13. Modelo de efectos fijos para la odds ratio de Peto para la mortalidad comparando tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico

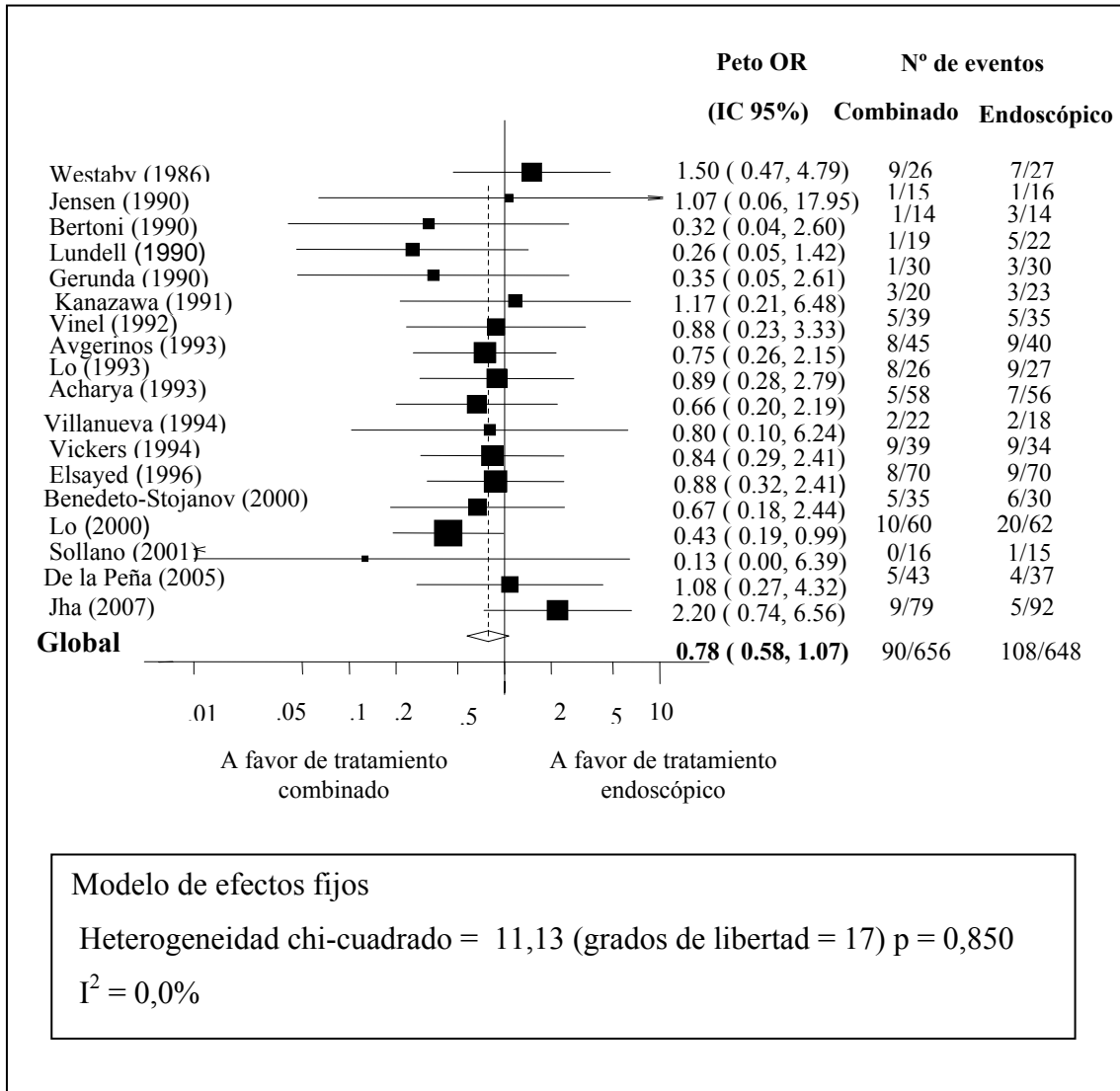
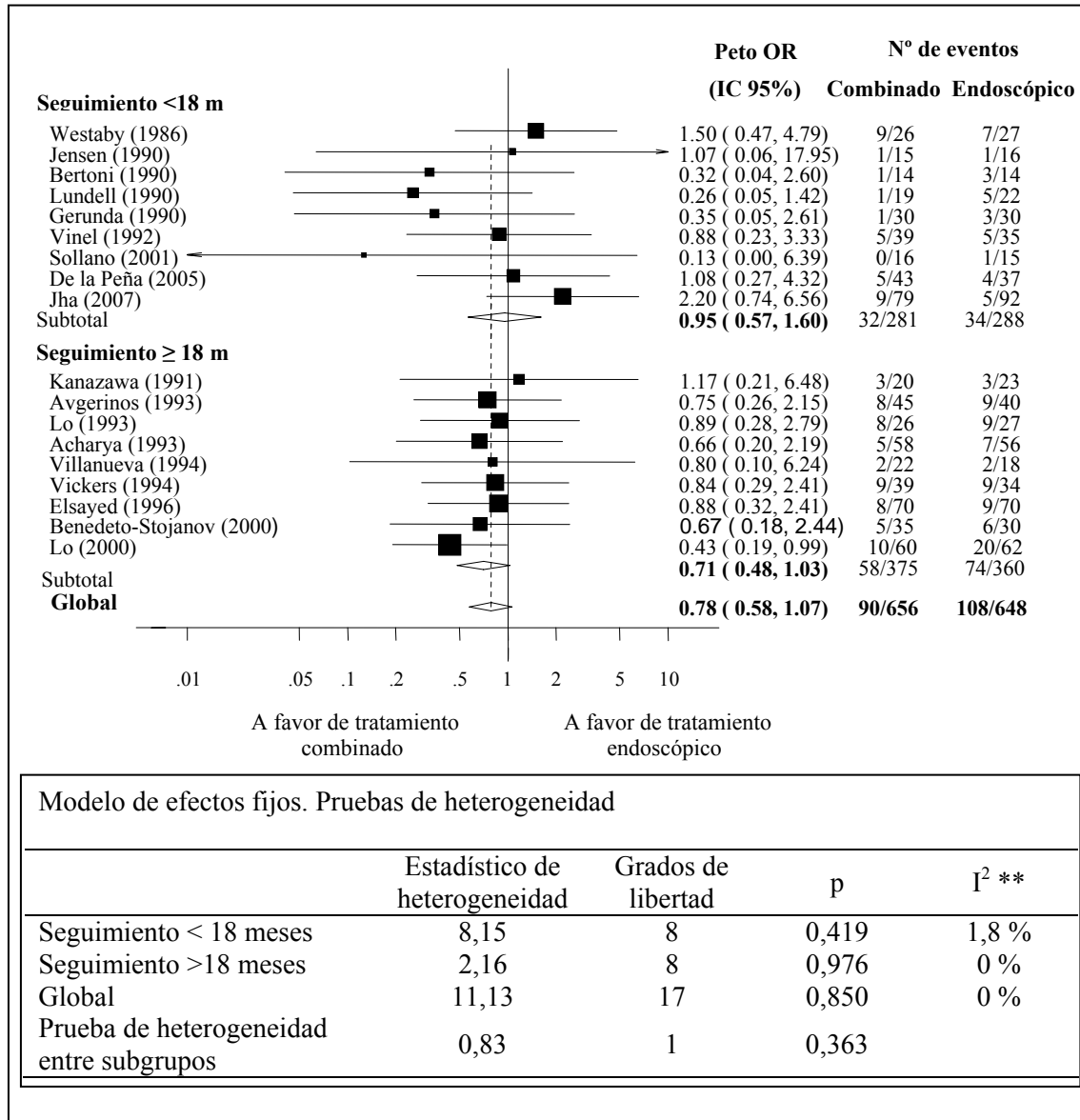


Tabla 12. Metarregresión y análisis estratificado para la mortalidad de los estudios que comparan tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico

Variable	Ensayos, <i>n</i>	Pacientes, <i>n</i>	<i>p</i> ^a	OR Peto	IC 95%	Heterogeneidad <i>p</i> (I ²)
Todos los estudios	18	1304		0.78	0.58 - 1.07	0.85 (0%)
Calidad de los estudios^b						
Tipo de publicación			0.70			
Resumen	5	355		0.89	0.44 - 1.81	0.24 (27%)
Artículo	13	949		0.76	0.54 - 1.07	0.94 (0%)
Generación de la secuencia de aleatorización			0.75			
Incierto	6	506		0.81	0.49 - 1.32	1.0 (0%)
Adecuada	7	443		0.72	0.45 - 1.16	0.52 (0%)
Ocultación de la secuencia de aleatorización			0.86			
Incierto	3	179		0.88	0.43 - 1.78	0.26 (26%)
Adecuada	10	770		0.79	0.58 - 1.09	0.98 (0%)
Ciego del investigador			0.91			
Sí	2	145		0.73	0.27 - 2.01	0.77 (0%)
No	11	804		0.83	0.62 - 1.11	0.88 (0%)
Análisis por intención de tratar			0.19			
Sí	7	568		0.65	0.42 - 0.98	0.79 (0%)
No	6	381		1.04	0.58 - 1.85	0.99 (0%)
Pérdidas y abandonos			0.25			
Sí	9	651		0.74	0.54 - 1.03	0.89 (0%)
No	4	298		1.06	0.62 - 1.79	0.91 (0%)
Tratamiento endoscópico						
Tipo de procedimiento			0.96			
Esclerosis	14	900		0.78	0.54 - 1.12	0.98 (0%)
Ligadura	4	404		0.79	0.44 - 1.43	0.09 (54%)
Tiempo necesario hasta la erradicación			0.83			
<10 semanas	5	542		0.76	0.52 - 1.09	0.58 (0%)
≥10 semanas	5	272		0.84	0.52 - 1.36	0.80 (0%)
Sesiones necesarias para obliterar las varices			0.85			
<5	5	420		0.82	0.54 - 1.23	0.50 (0%)
≥5	6	435		0.85	0.54 - 1.31	1.00 (0%)
Etiología y estadio de la enfermedad hepática crónica						
Inclusión de pacientes con hipertensión portal de causa no cirrótica			0.49			
No	14	924		0.73	0.50 - 1.06	0.72 (0%)
Sí	4	380		0.92	0.53 - 1.59	0.80 (0%)
Pacientes con cirrosis alcohólica			0.66			
< 50 %	7	543		0.75	0.50 - 1.13	0.75 (0%)
≥ 50%	7	354		0.63	0.32 - 1.22	0.83 (0%)
Pacientes con cirrosis Child C			0.64			
< 20%	7	535		0.78	0.48 - 1.28	1.0 (0%)
≥ 20%	7	428		0.67	0.41 - 1.07	0.50 (0%)
Diseño de los ensayos						
Tiempo hasta comenzar el beta-bloqueante			0.75			
<3.5 días	7	534		0.79	0.55 - 1.13	0.58 (0%)
≥3.5 días	7	443		0.84	0.55 - 1.29	0.97 (0%)
Duración del seguimiento			0.36			
<18 meses	9	569		0.95	0.57 - 1.60	0.42 (2%)
≥18 meses	9	735		0.71	0.48 - 1.03	0.98 (0%)

^a Metarregresión Univariada. ^b La eficacia de la aleatorización no se muestra en el análisis estratificado porque todos los estudios estaban localizados en el mismo estrato.

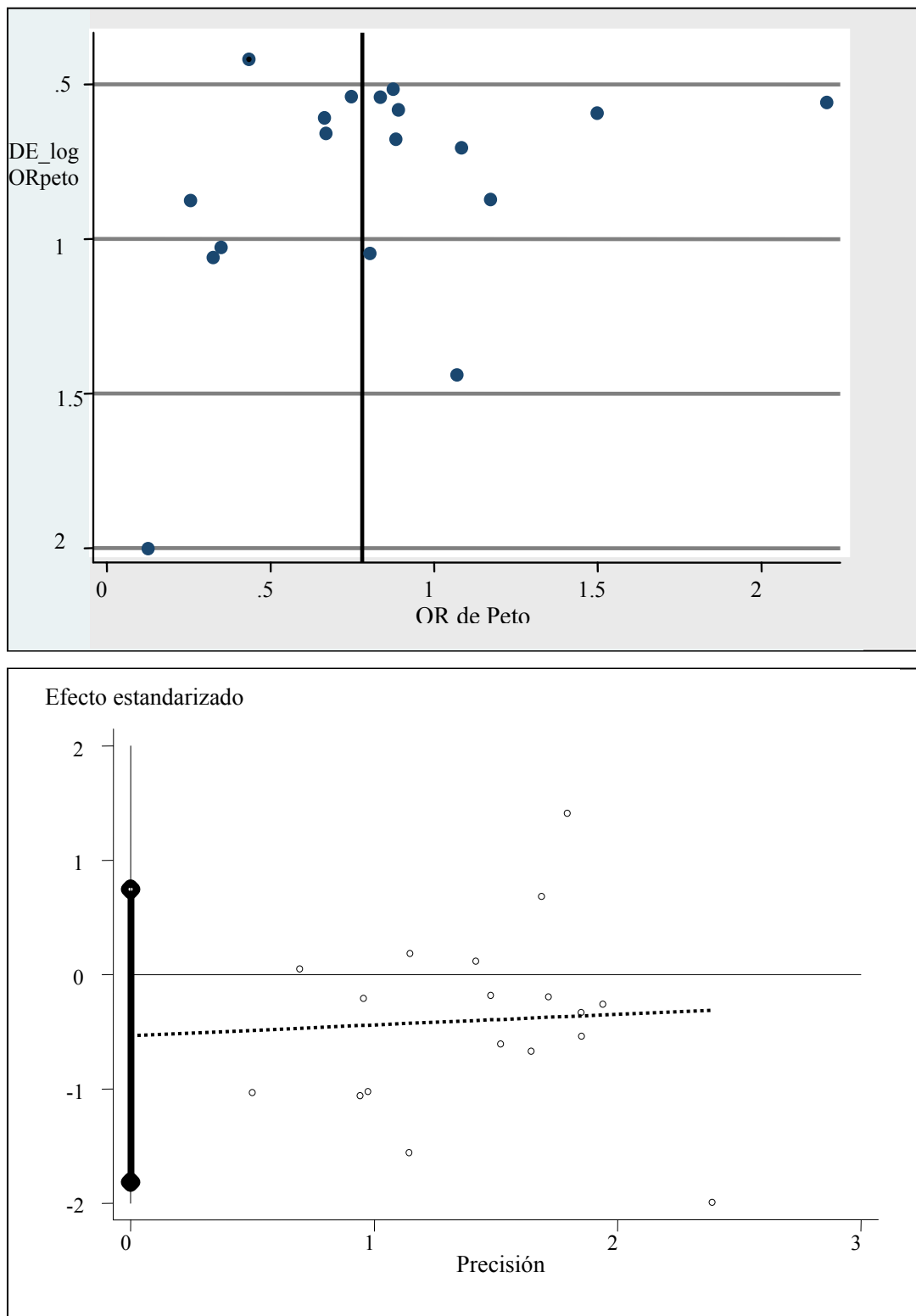
Figura 14. Modelo de efectos fijos para la odds ratio de Peto para la mortalidad comparando el tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico, estratificado por la duración del seguimiento



5.2.3. Estudio del sesgo de publicación

El funnel plot para la mortalidad (figura 15A) en el grupo de estudios que comparaban tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico presentó una apariencia simétrica, indicando la ausencia de un sesgo de publicación. En la figura 15B se puede apreciar la representación gráfica de la prueba estadística de Egger, en la que se observa un coeficiente de asimetría de -0,53, con una $p = 0,39$, con lo que se descartaba la existencia de dicho sesgo.

Figura 15 A y B. Funnel plot (A) y test de Egger (B) para la mortalidad en el grupo de estudios que comparaban tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico



En la figura B se representa en el eje vertical el efecto estandarizado de cada estudio frente al inverso del error estándar. Los círculos representan los estudios individuales. La línea punteada representa la regresión lineal de Egger.

6. Objetivos primarios del metaanálisis que compara tratamiento combinado frente a tratamiento farmacológico

6.1. Resangrado global

Los 5 ensayos que comparaban tratamiento combinado *frente a* tratamiento farmacológico contribuyeron a la valoración del resangrado digestivo global. En todos ellos el tratamiento combinado fue más eficaz que el farmacológico para prevenir el resangrado, aunque sólo en uno de ellos esta eficacia fue estadísticamente significativa (142). En conjunto el riesgo de hemorragia en el grupo del brazo de tratamiento combinado (37%) fue menor que en el de tratamiento farmacológico (53%), y el riesgo relativo global favoreció significativamente al tratamiento combinado para prevenir el resangrado (RR, 0,71 [IC, 0,59 – 0,86]), sin que en este caso se observase heterogeneidad estadística significativa ($I^2 = 0\%$; $p = 0,79$) (figura 16).

6.2. Mortalidad

Cuatro de los 5 ensayos que comparaban tratamiento combinado frente a tratamiento farmacológico incluían información sobre la mortalidad (63, 65, 140, 141); estos 4 ensayos incluían un total de 472 pacientes, repartidos al 50% (236 pacientes) entre los brazos de tratamiento combinado y farmacológico. El más antiguo de ellos (140) demostró una eficacia estadísticamente significativa del tratamiento combinado para reducir la mortalidad comparado con el tratamiento farmacológico, mientras que en los otros 3 ensayos en uno (63) se observó un aumento de la supervivencia en el grupo de tratamiento farmacológico aunque sin significación estadística, y en los otros 2 (65, 141) la mortalidad se redujo sin significación estadística en el grupo de tratamiento combinado. El metaanálisis de estos 4 estudios (figura 17) demostró una tendencia del tratamiento combinado para reducir la mortalidad cuando se comparó con el farmacológico (26% frente a 33% de mortalidad, respectivamente; Peto OR, 0,70 [IC 0,46 – 1,06]), sin heterogeneidad estadística significativa ($I^2 = 33\%$; $p = 0,22$).

Dado el escaso número de estudios incluidos en este metaanálisis no se realizó ningún intento para explorar la heterogeneidad por medio de metarregresión ni análisis estratificado.

Figura 16. Modelo de efectos fijos para el riesgo relativo para el resangrado digestivo global comparando tratamiento combinado frente a tratamiento farmacológico

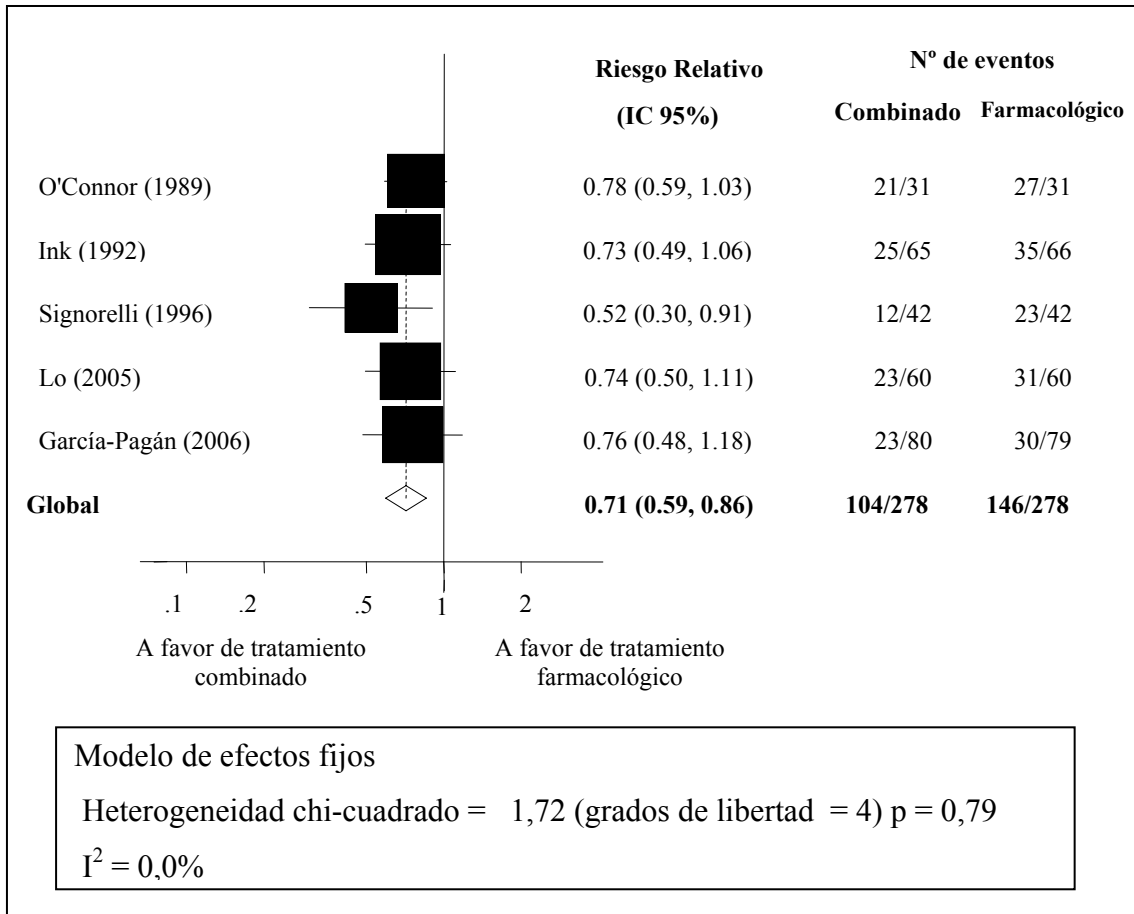
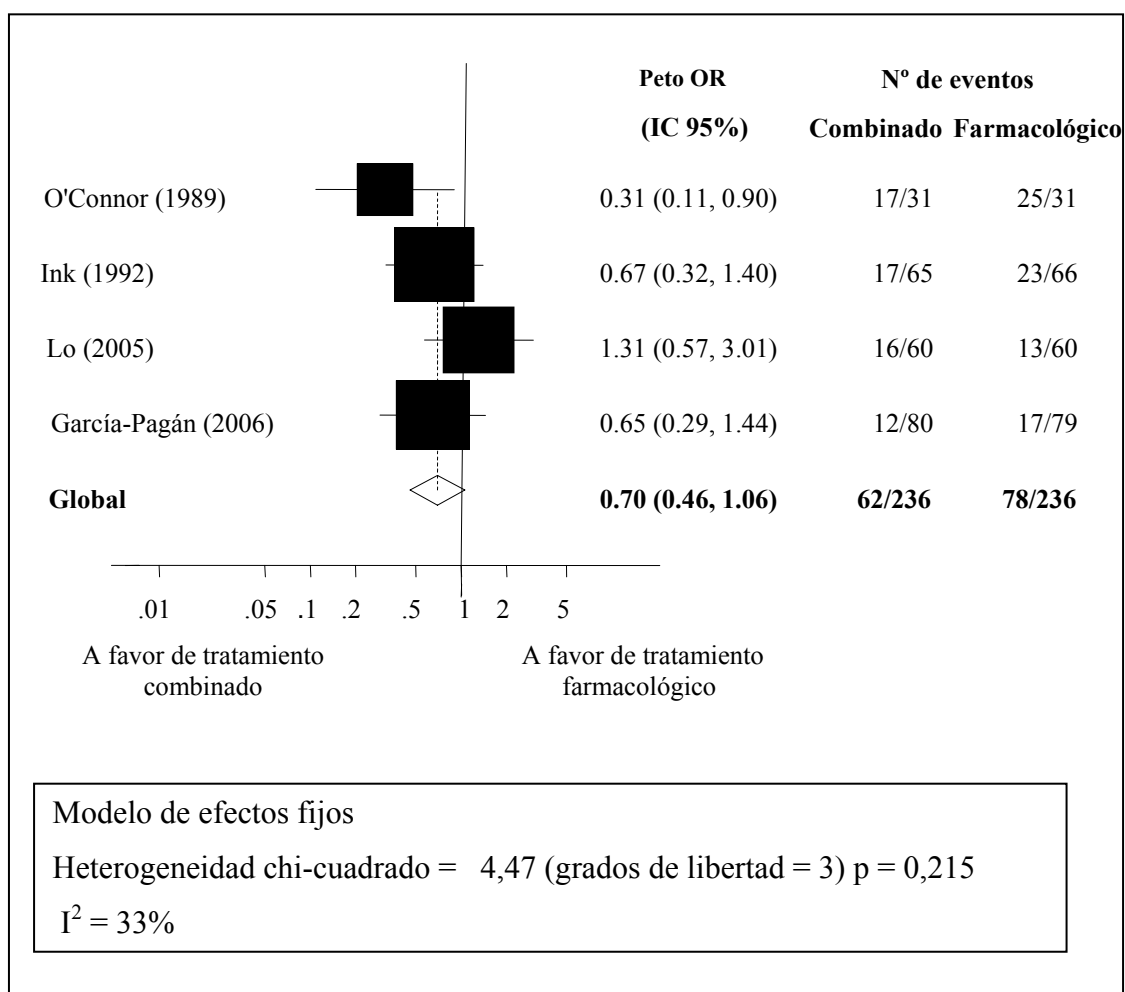


Figura 17. Modelo de efectos fijos para la odds ratio de Peto para la mortalidad comparando tratamiento combinado frente a tratamiento farmacológico



7. Objetivos secundarios

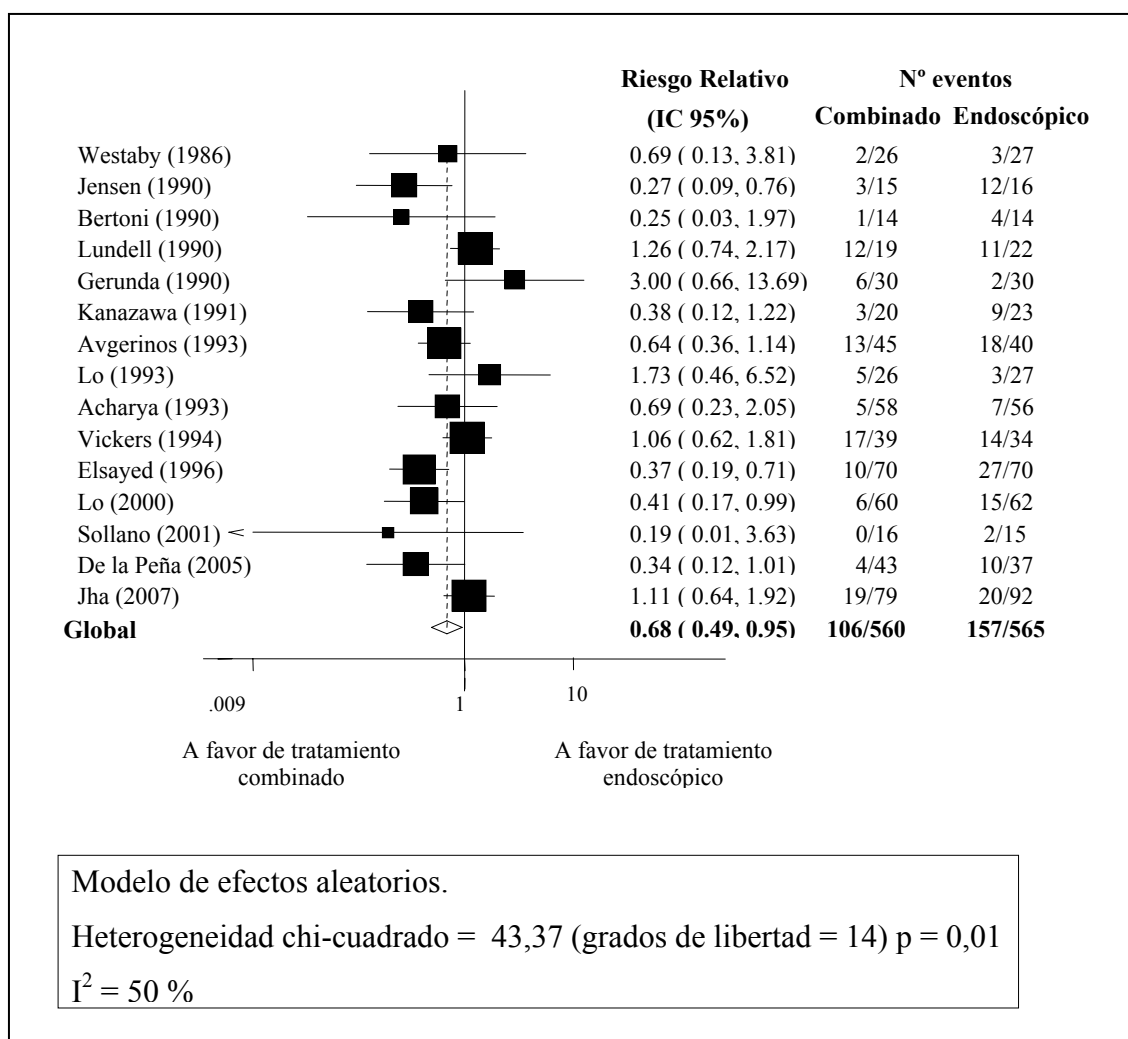
7.1. Metaanálisis que compara tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico

7.1.1. Resangrado variceal

Quince de los 18 estudios que comparaban tratamiento combinado frente a tratamiento farmacológico contribuyeron al metaanálisis del riesgo de resangrado por varices esofágicas (64, 122, 123, 125-128, 130-132, 134-136, 138, 139), con un total de 1125 pacientes, 560 de ellos incluidos en el brazo de tratamiento combinado. En 10 estudios (64, 122, 123, 125, 128, 130, 132, 135, 136, 138) el resangrado variceal fue más frecuente con el tratamiento endoscópico que con el tratamiento combinado, aunque sólo

alcanzó significación estadística en 3 de estos 10 estudios (123, 135, 136). En los 5 estudios en los que el tratamiento endoscópico tendía a prevenir el resangrado variceal, el riesgo relativo no alcanzó en ninguno de ellos valores estadísticamente significativos, con un intervalo de confianza muy amplio. Teniendo en cuenta el conjunto de todos los estudios, el porcentaje de episodios de resangrado fue mucho menos frecuente en el brazo de tratamiento combinado (107 episodios en 560 pacientes [19%]) que en el brazo de tratamiento endoscópico (156 episodios en 565 pacientes [28%]). Encontramos heterogeneidad estadística significativa moderada entre los ensayos ($I^2 = 50\%$; $p = 0,01$), y el modelo de efectos aleatorios para el riesgo relativo global demostró que el tratamiento combinado reducía significativamente el resangrado variceal cuando se comparó con el tratamiento endoscópico (RR, 0,68 [IC, 0,49 – 0,95]). Ver figura 18.

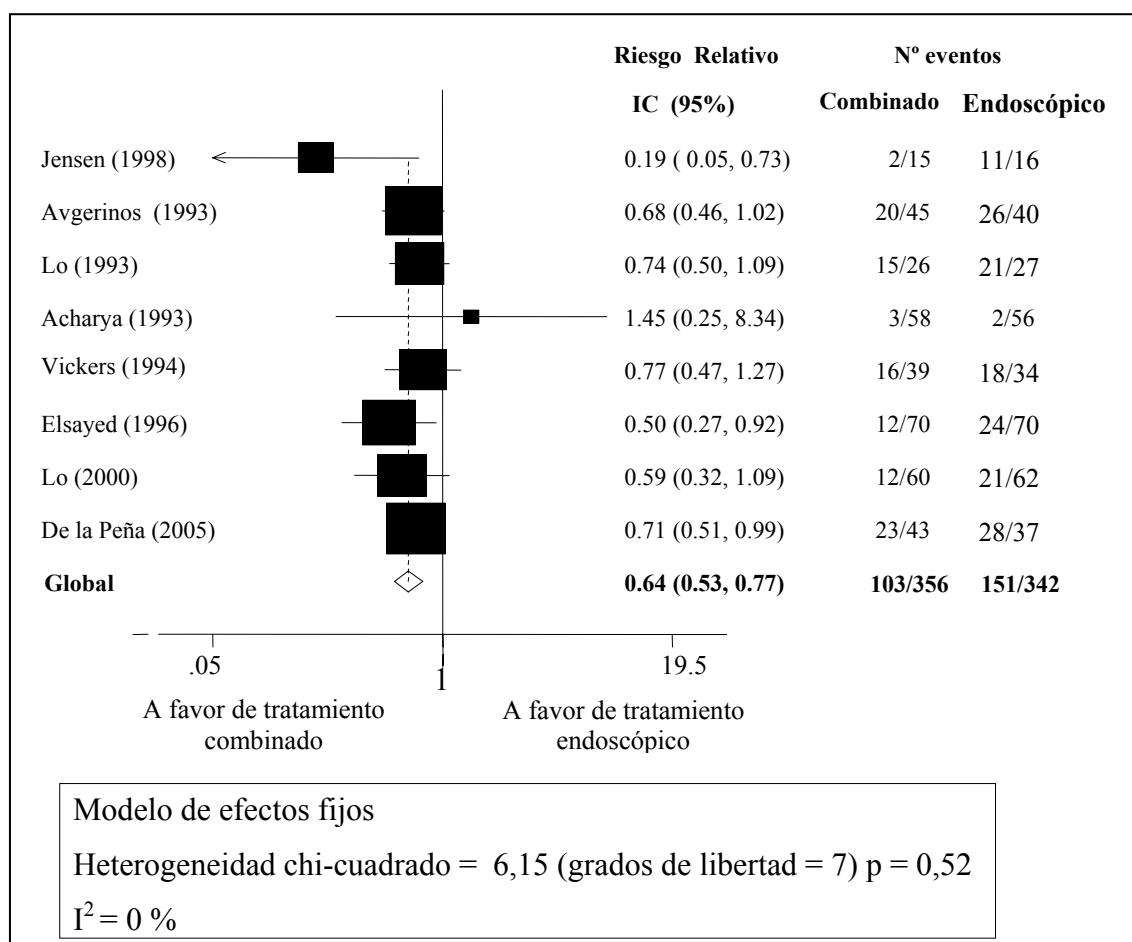
Figura 18. Modelo de efectos aleatorios para el riesgo relativo para el resangrado variceal comparando tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico



7.1.2. Recurrencia variceal

Sólo 8 estudios (664 pacientes) de los que comparaban tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico disponían información acerca de la recurrencia variceal (64, 124, 130-132, 134-136). Todos estos estudios estaban incluidos entre los estudios de seguimiento largo (≥ 18 meses), excepto dos (64, 123), de los cuales el de Jensen and Krarup (123) podría considerarse de seguimiento largo ya que la información acerca de la recurrencia variceal estaba tomada del artículo que era el seguimiento (124) del primero, y cuya mediana de seguimiento había sido de 24 meses. En total la recurrencia variceal fue más frecuente en el grupo de tratamiento endoscópico (47%) que en el de tratamiento combinado (30%). El metaanálisis de estos 8 estudios (figura 19) demostró un beneficio del tratamiento combinado para prevenir la recurrencia variceal *frente* al tratamiento combinado (RR, 0,64 [IC, 0,53 – 0,77]), con ausencia de heterogeneidad estadística ($I^2 = 0\%$; $p = 0,520$).

Figura 19. Modelo de efectos fijos para el riesgo relativo para la recurrencia variceal comparando tratamiento combinado *frente a* tratamiento endoscópico

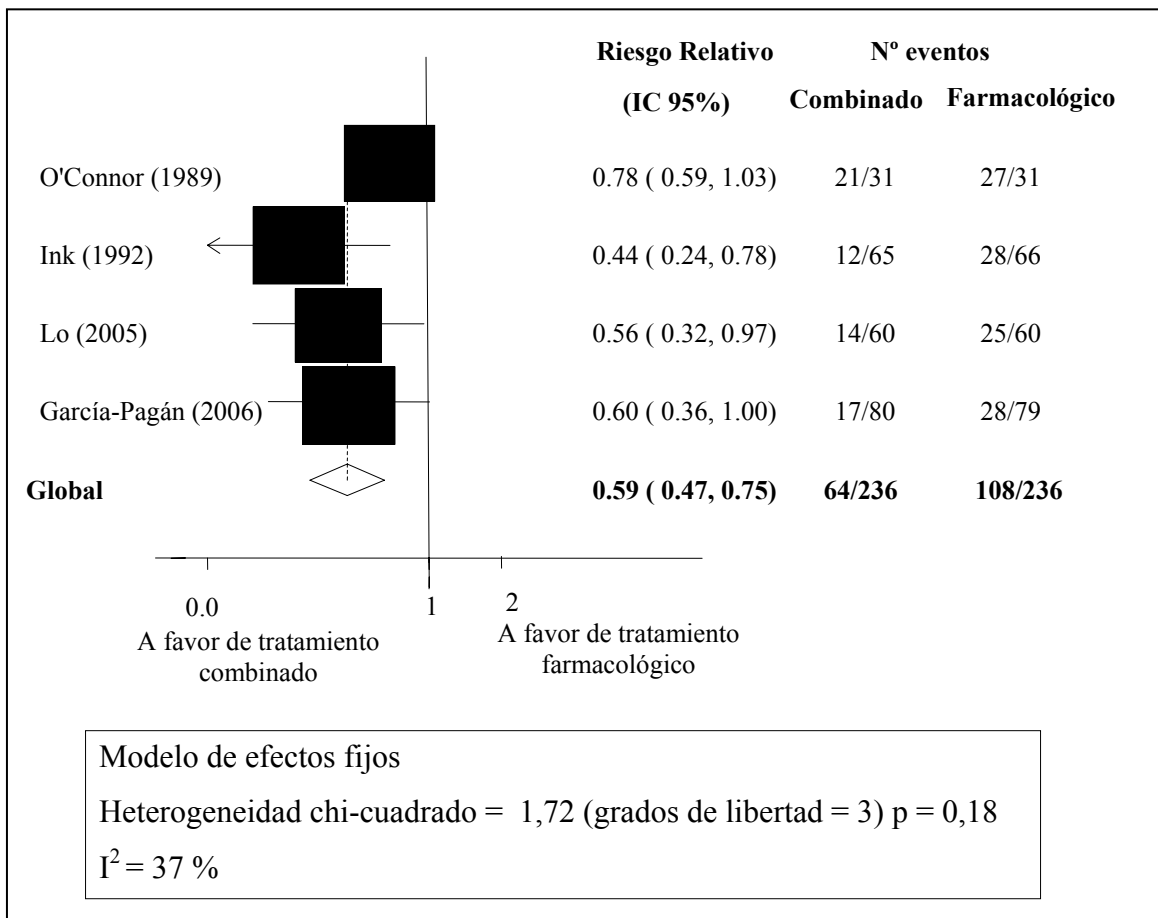


7.2. Metaanálisis que compara tratamiento combinado *frente a* tratamiento farmacológico

7.2.1. Resangrado variceal

Cuatro de los 5 estudios incluidos en el metaanálisis que comparaba tratamiento combinado *frente a* tratamiento farmacológico (63, 65, 140, 141) presentaban datos acerca del resangrado por varices esofágicas. Estos 4 estudios incluían a un total de 452 pacientes, en los que el tratamiento combinado previno con más frecuencia el resangrado variceal (un 30% de episodios de resangrado variceal en el brazo de tratamiento combinado *frente a* un 49% en el brazo de tratamiento farmacológico). Este metaanálisis (figura 20) demostró una reducción significativa del riesgo de resangrado variceal con el tratamiento combinado *frente al* tratamiento farmacológico con un RR de 0,59 (IC 0,47 – 0,75). En este caso encontramos heterogeneidad moderada ($I^2 = 37\%$; $p = 0,18$) no significativa estadísticamente.

Figura 20. Modelo de efectos fijos para el riesgo relativo para el resangrado variceal comparando tratamiento combinado frente a tratamiento farmacológico



7.2.2. Recurrencia variceal

Ninguno de los 5 estudios que comparaban tratamiento combinado frente a tratamiento farmacológico disponía de información acerca de la recurrencia variceal, por lo que no se pudo realizar un metaanálisis de este resultado.

8. Efectos adversos

No todos los estudios disponían de información sobre los efectos adversos, tan sólo en 13 estudios (1024 pacientes) (64, 122, 123, 125, 126, 128, 129, 131-136) de los que comparaban tratamiento combinado *frente a* tratamiento endoscópico y en 3 estudios (352 pacientes) (65, 140, 141) de los que comparaban tratamiento combinado *frente a* tratamiento farmacológico, se detallaba esta información. En las tablas 13 y 14 se muestran los efectos adversos descritos en cada uno de estos ensayos. En general la descripción de los efectos adversos era bastante heterogénea entre los estudios, y diferían en sus definiciones y en la gravedad de los mismos.

En el primer grupo de ensayos, algunas consecuencias frecuentes derivadas del tratamiento endoscópico, como son las úlceras esofágicas o el dolor retroesternal, estaban descritas en algunos estudios (64, 122, 123, 128, 132, 135, 136), pero no en otros (125, 126, 129, 131, 133, 134). La hemorragia secundaria al sangrado por úlcera postesclerosis o posligadura estaba comunicada en 19 y 21 pacientes en los brazos de tratamiento combinado y tratamiento endoscópico, respectivamente. El efecto secundario más frecuente del tratamiento con beta-bloqueantes fue la astenia. La mayoría de los ensayos no enmascararon el tratamiento con beta-bloqueantes y la retirada de enfermos del brazo del tratamiento al que habían sido asignados inicialmente ocurrió casi exclusivamente en el brazo de tratamiento que asociaba fármacos. Así, en el brazo de tratamiento combinado se produjeron 29 retiradas en un total de 426 pacientes (7%) frente a 1 retirada en 412 pacientes en el brazo de tratamiento endoscópico (0,2%). El metaanálisis para la retirada del tratamiento a los pacientes por los efectos adversos demostró una Peto OR de 6,60 (IC, 3.12 - 13.94) a favor del tratamiento endoscópico (figura 21) y una diferencia absoluta de riesgo del 6% (IC, 0,04-0,09), (modelo de efectos fijos; heterogeneidad $I^2=36\%$) (figura 22).

En el grupo de estudios que comparaban el tratamiento combinado *frente a* tratamiento farmacológico los efectos adversos de los beta-bloqueantes fueron prácticamente similares en ambos brazos de tratamiento.

Tabla 13. Efectos adversos en el grupo de ensayos que comparan tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico

Autor (año)	Westaby (1986)	Jensen & Krarup (1990)	Bertoni (1990)	Lundell (1990)	Vinel (1992)	Avgerinos (1993)	Lo (1993)
Pacientes (n)	C: 26 E: 27	C: 15 E: 16	C: 14 E: 14	C: 19 E: 22	C: 39 E: 35	C: 45 E: 40	C: 26 E: 27
Relacionados con Endoscopia Estenosis esofágica/ Disfagia Bacteriemia/ Infección Dolor retroesternal Úlcera esofágica Sangrado por úlcera esofágica	C:12/E:12 C:4/ E:3	C:0/ E:0 C:0/ E:0	C:0/ E:0	C:5/ E:5		C:6/ E:8 C:21/ E:17 C:13/ E:12 C:6/E:5	
Relacionados con Beta-bloqueantes Bradicardia Astenia/Mareo Hipotensión Fallo cardiaco /Disnea Otros	C:1/ E:0	C:2/ E:- C:2/ E:4	C:3/ E:- C:1/ E:-	C:2/ E:-	C:1/ E:-	C:8/ E:- C:2/ E:- C:5/ E:- C:4/ E:-	C:15/E:-
Retiradas por efectos adversos	C:1/ E:0	C:0/ E:0	C:4/ E:0	C:0/ E:0	C:1/ E:0	C:3/ E:0	C:3/ E:0

Autor (año)	Acharya (1993)	Villanueva (1994)	Vickers (1994)	Elsayed (1996)	Lo (2000)	De la Peña (2005)
Pacientes (n)	C: 58 E: 56	C: 22 E: 18	C: 39 E: 34	C: 70 E: 70	C: 60 E: 62	C: 43 E: 37
Relacionados con Endoscopia Estenosis esofágica/ Disfagia Bacteriemia/ Infección Dolor retroesternal Úlcera esofágica Sangrado por úlcera esofágica	C:16/ E:14 C:33/ E:30 C:41/ E:40 C:0/ E:0	C:2/4 C:1/ E:0		C:5/ E:5	C:2/ E:1 C:2/ E:2 C:2/ E:5	C:2/ E:1 C:1/ E:- C:1/ E:- C:1/ E:3
Relacionados con Beta-bloqueantes Bradicardia Astenia/Mareo Hipotensión Fallo cardiaco /Disnea Otros	C:5/ E:1 C:4/ E:- C:1/ E:-	C:1/ E:- C:2/ E:- C:1/ E:-	C:4/ E:-	C:30/ E:0	C:3/ E:-	C:2/ E:- C:3/ E:- C:5/ E:-
Retiradas por efectos adversos	C:1/ E:0	C:4/ E:0	C:6/ E:0		C:2/ E:1	C:3/ E:0

Los efectos adversos están representados como el número de eventos en el total de los pacientes en cada brazo terapéutico. C, Brazo de tratamiento combinado; E, brazo de tratamiento endoscópico

Figura 21. Modelo de efectos fijos para la odds ratio de Peto para la retirada del tratamiento a los pacientes por los efectos adversos comparando tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico

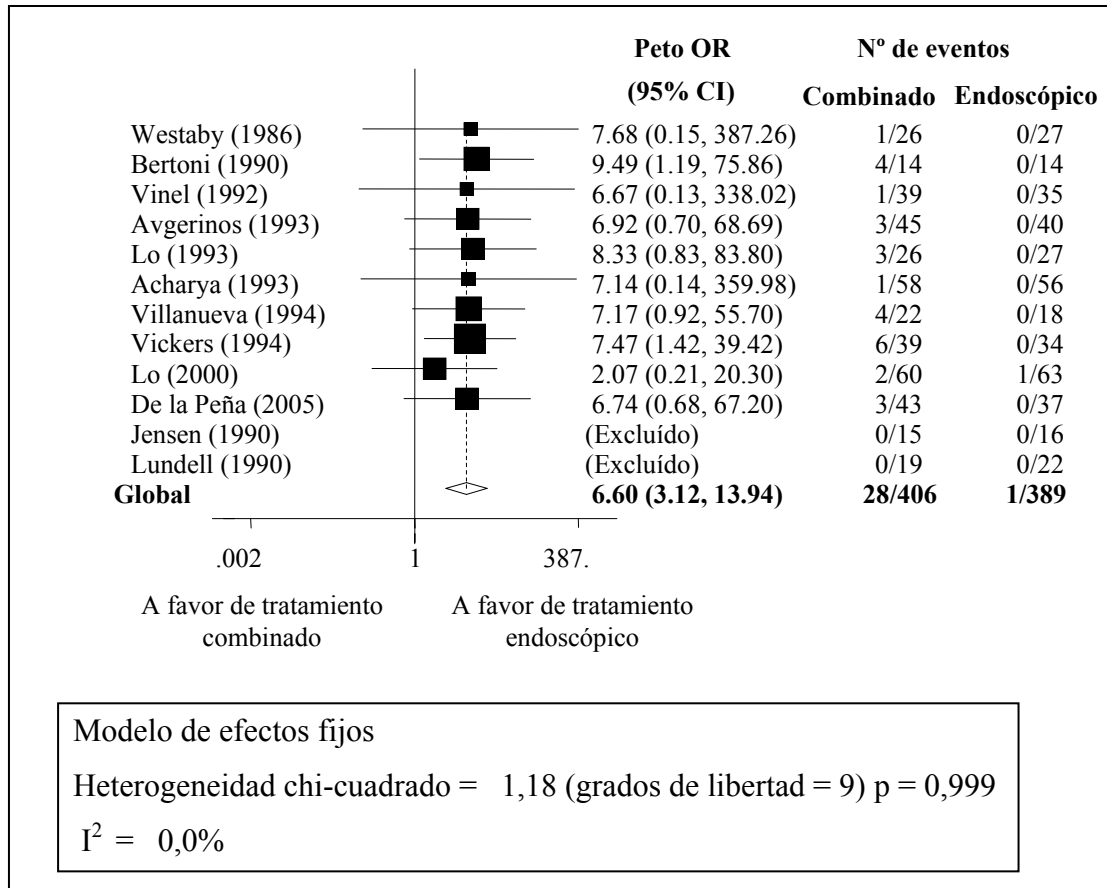


Figura 22. Modelo de efectos fijos para la diferencia de riesgos para la retirada del tratamiento a los pacientes por los efectos adversos comparando tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico

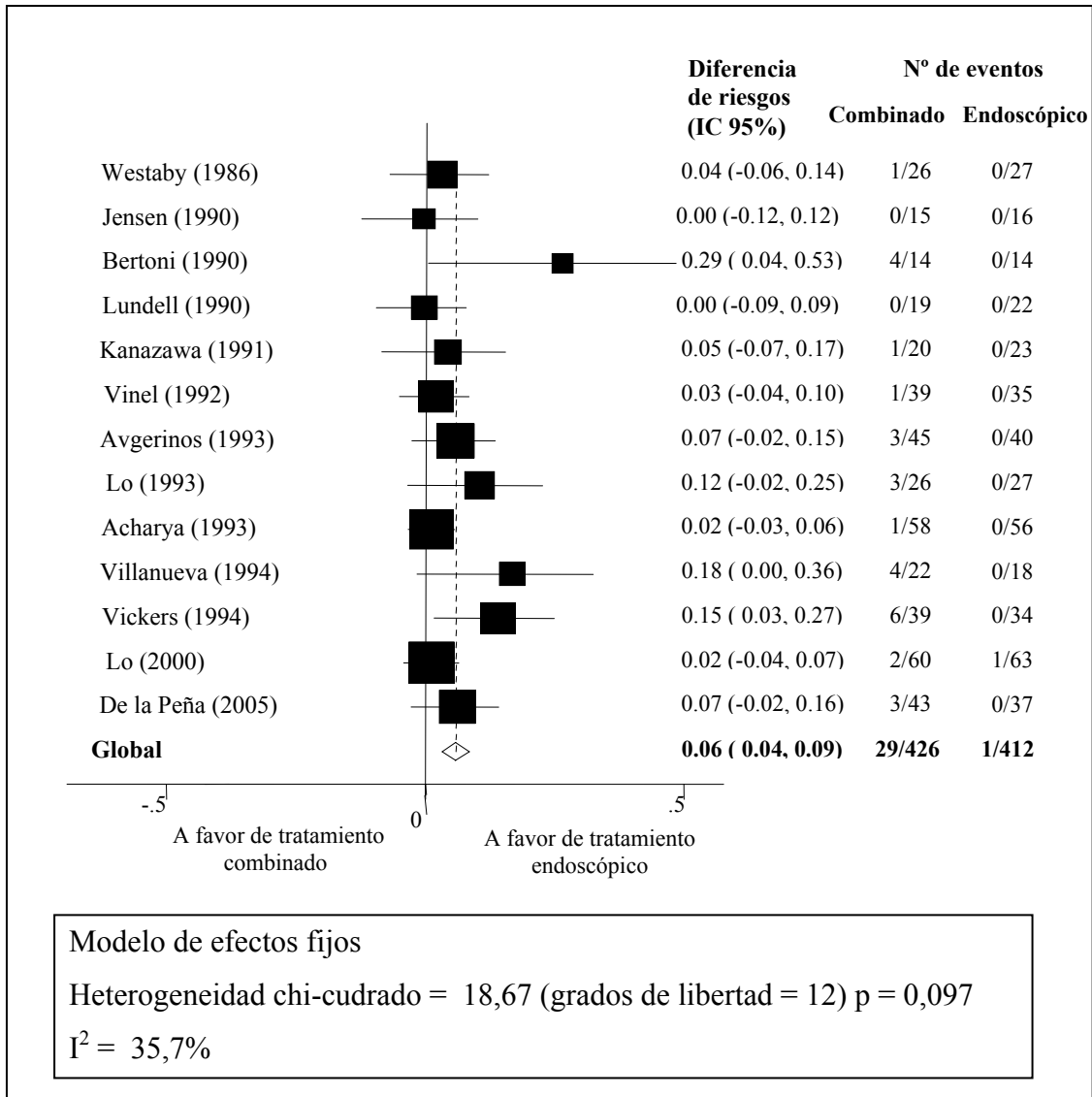


Tabla 14. Efectos adversos en el grupo de ensayos que comparan tratamiento combinado frente a tratamiento farmacológico

Estudio (Año)	O'Connor (1989)	Ink (1992)	García-Pagán (2006)
Pacientes (n)	C: 31 F: 31	C: 65 F: 66	C: 80 F: 79
Relacionados con Endoscopia	C:+/ F:0		
Estenosis esofágica/ Disfagia	C:+/ F:0	C: 4/ F:0	
Bacteriemia/ Infección	C:+ /F: 0	C: 1/ F:0	
Dolor retroesternal	C:+/ F:0		
Úlcera esofágica		C: 7/ F:0	C: 5/ F:0
Sangrado por úlcera esofágica			
Relacionados con Beta-bloqueantes	C:16/ F:12		
Bradicardia			
Astenia/Mareo		C: 3/ F:3	
Hipotensión		C: 4/ F:5	
Fallo cardíaco /Disnea	C:0/ F:1	C: 2/ F:2	
Otros	C:1/ F:1		
Retiradas por efectos adversos	C:0/ F:0	C: 5/ F:7	

Los efectos adversos están representados como el número de eventos en el total de los pacientes en cada brazo terapéutico. C, brazo de tratamiento combinado; F, brazo de tratamiento farmacológico

9. Medidas de efecto con impacto clínico

9.1. Número necesario a tratar (NNT)

En la tabla 15 se muestra el número de pacientes necesario a tratar (NNT) con tratamiento combinado para evitar un episodio de resangrado digestivo global de los que se observaría con el tratamiento control, sea endoscópico o sea tratamiento farmacológico. Este NNT depende evidentemente del riesgo de resangrado basal, y en dicha tabla se presentan los NNTs para un riesgo bajo y un riesgo alto de resangrado, los cuales han sido estimados de la literatura. El riesgo basal de resangrado en el grupo de pacientes tratados con tratamiento endoscópico osciló entre 0,20 (riesgo bajo) y 0,43 (riesgo alto) (50, 51). El NNT para estos supuestos fue de 16 y 8, respectivamente. Es decir, por cada 16 pacientes de bajo riesgo tratados con el tratamiento combinado evitaremos un resangrado adicional de los que se evitarían con el tratamiento endoscópico aislado, o por cada 8 pacientes en el grupo de alto riesgo. Para el tratamiento farmacológico el riesgo basal bajo de resangrado fue de 0,37 y el riesgo alto de 0,57, a los que correspondió unos NNTs de 10 y 7, respectivamente.

9.2. Número necesario para dañar (NNH)

Para los efectos adversos, se consideró que el riesgo basal de dichos eventos se corresponde con el promedio observado en los estudios incluidos, con lo que el NNH se calculó directamente a partir del inverso de la reducción absoluta del riesgo. Por tanto, el NNH fue de 15 (IC, 12-25). Por cada 15 pacientes tratados con tratamiento combinado se debe retirar el tratamiento a un paciente.

Tabla 15. Número necesario a tratar (NNT) con el tratamiento combinado para evitar un episodio de resangrado global adicional frente al tratamiento endoscópico o al tratamiento farmacológico.

Riesgo basal de resangrado	Tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico		Tratamiento combinado frente a tratamiento farmacológico	
	Bajo	Alto	Bajo	Alto
Riesgo publicado ^a	0,20	0,43	0,37	0,57
RR (IC 95%)	0,68 (0,52-0,89)		0,71 (0,59-0,86)	
NNT (IC 95%)	16 (11-46)	8 (5-22)	10 (7-20)	7 (5-13)

^a Estimado de las referencias de Bosch, Lancet 2003; Sharara, N Engl J Med 2001 (50, 51).

DISCUSIÓN

1. Interpretación de los resultados

Los resultados de esta revisión sistemática y metaanálisis indican un efecto sinérgico del tratamiento endoscópico combinado con beta-bloqueantes cuando se compara con el efecto de cada uno de estos tratamientos por separado para la profilaxis secundaria del resangrado variceal en la cirrosis. Las tasas globales de resangrado con tratamiento endoscópico o beta-bloqueantes aislados fueron del 37% y del 57%, respectivamente. En síntesis, estos mismos resultados demuestran una reducción estadísticamente significativa del resangrado con el tratamiento combinado, del 32% cuando se comparó con el tratamiento endoscópico (18 estudios, 1304 pacientes), y del 30% cuando se comparó con el tratamiento con beta-bloqueantes (5 estudios, 556 pacientes).

Este efecto beneficioso sobre el resangrado fue independiente del tipo de procedimiento endoscópico utilizado, esclerosis o ligadura. Ni la metarregresión ni el análisis estratificado identificaron covariable alguna asociada con el riesgo de resangrado, sugiriendo que la heterogeneidad moderada entre los estudios observada para los resultados de resangrado global y variceal, podría explicarse por diferencias en el diseño de los ensayos y en las características de los pacientes entre los estudios. Todas las estimaciones globales para el resangrado global en el análisis estratificado favorecían el efecto del tratamiento combinado para prevenir el resangrado, con escasas diferencias en los riesgos relativos entre los estratos, y sin significación estadística en los tests de interacción, lo que apoya de manera más contundente el efecto favorable del tratamiento combinado sobre el resangrado.

El efecto favorable del tratamiento combinado sobre el resangrado también se tradujo en una reducción de la mortalidad. Sin embargo, el efecto sobre la mortalidad fue más modesto que el observado para prevenir el resangrado y no fue estadísticamente significativo. La escasez de datos relacionados con la mortalidad probablemente contribuyó a la ausencia aparente de efecto sobre este objetivo. La tasa global de mortalidad fue del 16,6 % en el brazo de tratamiento endoscópico aislado y del 33% en el brazo de tratamiento farmacológico aislado. La reducción en la mortalidad que produjo el tratamiento combinado fue del 17% comparado con el tratamiento endoscópico y del 21% comparado con el tratamiento farmacológico. Sin embargo,

cuando estudiamos más detenidamente el efecto del tratamiento combinado sobre la mortalidad, observamos que en aquellos estudios que comparaban dicho tratamiento frente a endoscopia y cuyo seguimiento era corto (< 18 meses) la mortalidad fue similar en ambos brazos de tratamiento, 11,3% y 11,8%, respectivamente. Por el contrario, en los estudios de seguimiento más largo (≥ 18 meses) el efecto adyuvante de los beta-bloquantes sobre la supervivencia de los pacientes se hizo más evidente, con una mortalidad del 15,4% en el brazo que asociaba fármacos y una mortalidad del 20,5% en el brazo de tratamiento endoscópico aislado. Todos, excepto uno (65), de los estudios que comparaban tratamiento combinado frente a fármacos tuvieron un seguimiento largo. Podría sugerirse con estos datos que el efecto del tratamiento combinado sobre la mortalidad podría ser más evidente a largo que a corto plazo. Por otra parte, el número de muertes secundarias a episodios de sangrado variceal agudo ha disminuido en las últimas 2 décadas (22), mientras que las causas de muerte no relacionadas con la hipertensión portal y las varices, como es el carcinoma hepatocelular, se han incrementado y la probabilidad de que sean modificadas con tratamiento endoscópico o farmacológico es escasa.

En este punto habría que resaltar que en el grupo de estudios que comparaban tratamiento combinado frente a farmacológico el porcentaje de pacientes que presentaban una enfermedad hepática crónica más avanzada era mayor que en el grupo de estudios que comparaban tratamiento combinado frente a endoscópico, lo que podría explicar en parte la mayor tasa de resangrado digestivo (un 20% más) y el doble de mortalidad en el grupo de estudios que comparaba frente a tratamiento farmacológico.

Nosotros consideramos el resangrado digestivo procedente de cualquier fuente como objetivo primario de nuestra revisión. La razón de esta elección radica en el hecho de que el tratamiento endoscópico puede reducir el riesgo de hemorragia variceal, pero, al mismo tiempo, causar sangrado secundario a úlceras esofágicas o gastropatía de la hipertensión portal (43), no modificando, así, el número total de episodios de sangrado por paciente. Esta complicación de la terapia endoscópica ha cuestionado su papel sinérgico como adyuvante de los fármacos para prevenir el resangrado. A pesar de ello, el riesgo relativo global del resangrado digestivo por cualquier causa fue menor en los pacientes en el brazo de tratamiento combinado que en aquellos asignados al brazo de

tratamiento farmacológico aislado, lo que indica que el número de episodios de resangrado evitados por el tratamiento adyuvante con endoscopia supera al número de episodios de resangrado secundarios a úlceras esofágicas. Comparado con el tratamiento endoscópico aislado, el beneficio proporcionado por el tratamiento farmacológico adyuvante podría atribuirse a la reducción observada en la recurrencia variceal. Cuando los beta-bloqueantes se administran precozmente después de la hemorragia índice también pueden reducir el riesgo de sangrado durante el periodo que transcurre hasta la obliteración de las varices.

2. Limitaciones del estudio

Las limitaciones de nuestro estudio están principalmente relacionadas con la variabilidad entre los componentes de los ensayos incluidos en la revisión. La existencia de heterogeneidad clínica y metodológica se hizo evidente cuando analizamos las características de los estudios y de los pacientes, y se tradujo en heterogeneidad estadística en el caso del resangrado global y variceal en el grupo de estudios que comparaban tratamiento combinado frente a endoscópico. Exploramos las causas de esta heterogeneidad mediante metarregresión y análisis estratificado.

En primer lugar existía variabilidad en la calidad de los estudios. En conjunto, su calidad metodológica era moderada, como lo demuestra el hecho de que ninguno de ellos cumpliera todas las características incluidas en nuestro análisis de calidad. Así 8 de los artículos no describían el método por el que habían generado la secuencia de aleatorización y en cuatro ensayos no se informaba acerca del procedimiento para ocultar la secuencia de aleatorización o esta información no quedaba clara. Asimismo sólo 2 estudios fueron doble-ciego, aunque esta es una variable de difícil o imposible cumplimiento cuando se trata de enmascarar un tratamiento invasivo, como lo es la endoscopia, o un tratamiento farmacológico que precisa ajuste de dosis, como son los beta-bloqueantes. Sin embargo, aunque en varios de estos ensayos clínicos no se precisaba el método de aleatorización, en todos ellos la aleatorización fue eficaz y las características basales de los pacientes en ambos brazos de tratamiento fueron similares. En 7 de los 18 artículos no se mencionó que el análisis de los datos se hubiera realizado

siguiendo el principio de intención de tratar, lo que pudo conducir a una sobreestimación del efecto del tratamiento combinado en este grupo de ensayos. De esta manera, en el metaanálisis estratificado el riesgo relativo del resangrado variceal en el estrato de los estudios en los que se siguió el principio de intención de tratar no fue significativo [RR, 0,77; (IC, 0,52 – 1,16)], mientras que sí lo fue en los que no siguieron este principio [RR, 0,53; (IC, 0,31 – 0,90)]. Sin embargo, la metarregresión no identificó la covariable, análisis por intención de tratar, como posible explicación de la heterogeneidad ($p = 0,24$). Es interesante destacar que cuando se realizó el análisis estratificado de la mortalidad por esta misma covariable, el tratamiento combinado tuvo un impacto positivo sobre la mortalidad en el grupo de estudios que habían realizado análisis por intención de tratar [Peto OR, 0,65; (IC, 0,42-0,98)], pero no en los que no siguieron este principio [Peto OR, 1,04; (IC, 0,58 – 1,85)]. Por otra parte, la calidad no pudo ser evaluada en 6 de los estudios no publicados en forma de texto completo. A pesar de ello ni el análisis estratificado ni la metarregresión identificaron asociación alguna entre las variables de calidad metodológica y el riesgo de resangrado. Además, el efecto favorable del tratamiento combinado sobre el resangrado no sólo se mantuvo significativo cuando se excluyeron los artículos publicados en forma de resumen, sino que fue mayor en los artículos publicados a texto completo [RR, 0,66; (IC, 0,48 – 0,92)] que en los resúmenes [RR, 0,77; (IC, 0,54 – 1,11)].

En segundo lugar, la población de pacientes incluidos en los ensayos mostraba cierto grado de variabilidad. La inclusión de pacientes en nuestra revisión comprendía pacientes con cirrosis y un episodio previo de hemorragia por varices esofágicas, pero en cuatro de los estudios se incluyeron un total de 380 pacientes con hipertensión portal no cirrótica, un 8% del total de todos los incluidos o un 12 % de todos los pacientes incluidos en los ensayos que comparaban tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico. No obstante la metarregresión no identificó diferencias entre el grupo de pacientes con y sin cirrosis, y en el análisis estratificado el riesgo relativo se mantuvo en ambos casos a favor del tratamiento combinado, aunque sin llegar a ser estadísticamente significativo en el estrato en el que se incluían pacientes con hipertensión portal de causa no cirrótica. Por otra parte, el porcentaje de pacientes con cirrosis de etiología alcohólica era muy diferente de unos estudios a otros, desde el 9% al 87%, y cuando se estratificaron los estudios en los que incluían menos del 50% de pacientes con cirrosis de

causa alcohólica y los que incluían más o igual del 50% con cirrosis enólica no se encontraron diferencias entre los estratos. Los pacientes también se diferenciaban en el grado de gravedad de la enfermedad hepática. Mientras que algunos estudios no incluyeron pacientes con cirrosis hepática avanzada, es decir, en estadio C de Child o con más de 12 puntos en la escala de Child-Pugh (127, 132, 133), en otro estudio más del 50% de pacientes incluidos se encontraban en esta fase de la enfermedad (126). Así, el rango de pacientes con enfermedad hepática avanzada varió desde el 0% al 54%. Nuevamente cuando se realizó el metaanálisis estratificando por ensayos que incluían menos frente a más del 20% de pacientes con clase C de Child no encontramos diferencias entre los estratos en el riesgo relativo del resangrado. El análisis de la metarregresión, sin embargo, no fue significativo para ninguna de estas 2 covariables, ni para la etiología alcohólica ni para la gravedad de la enfermedad. Es decir, que aunque había variabilidad entre las características de los pacientes, ésta no explicaba por sí sola la heterogeneidad observada en los resultados de los estudios.

Una tercera fuente de variabilidad la constituía la duración del seguimiento. La duración de los ensayos más antiguos, la mayoría de los cuales finalizaba cuando las varices se habían obliterado, era menor de 18 meses, (122, 123, 125-127, 129), mientras que los demás superaban esta cifra. El análisis de la metarregresión no encontró asociación entre el efecto y la duración del seguimiento; de forma que los riesgos relativos para el resangrado global entre los estratos de mayor y menor duración del seguimiento fueron muy similares, manteniendo siempre el efecto beneficioso del tratamiento combinado frente al endoscópico. Es de destacar, no obstante, que el riesgo relativo permanecía siendo significativo sólo en los de seguimiento prolongado. Adicionalmente a este hecho, al estudiar la mortalidad por estos estratos se evidenció que en los ensayos que tuvieron un seguimiento mayor la odds ratio de Peto rozó la significación estadística a favor del tratamiento combinado [Peto OR, 0,71; (IC, 0,48 – 1,03)], mientras que en los ensayos más cortos el tratamiento combinado no tuvo ningún efecto sobre la mortalidad [Peto OR, 0,95; (IC, 0,57 – 1,60)]. Estas observaciones permiten suponer que el efecto beneficioso de los beta-bloqueantes es mayor a largo plazo, al reducir la presión portal e incidir así sobre el factor que promueve la formación, crecimiento y rotura de las varices; mientras que el tratamiento endoscópico aporta su máximo beneficio de forma más inmediata, al actuar local y directamente sobre las varices, pero sin modificar los

mecanismos fisiopatológicos causantes de la hipertensión portal. Por tanto, estos resultados confirman la acción sinérgica de ambos tratamientos, beta-bloqueantes y endoscopia, para prevenir el resangrado variceal.

El tipo de procedimiento endoscópico utilizado, inyección endoscópica de esclerosante o ligadura con bandas, constituiría una cuarta fuente importante de variabilidad. La esclerosis era el procedimiento endoscópico usado en los ensayos de los años 90, mientras que la ligadura fue la técnica de elección a partir del año 2000. De hecho, la ligadura ha sustituido a la esclerosis como procedimiento endoscópico para el tratamiento y la prevención de la hemorragia por varices esofágicas por ser más segura y efectiva (43). Se desconoce si el tratamiento adyuvante con beta-bloqueantes es más efectivo con un procedimiento u otro. Nuestros resultados revelan que cualquier diferencia en la eficacia del tratamiento farmacológico adyuvante entre la esclerosis y la ligadura debe ser muy pequeña, si es que existe, ya que la metarregresión no ha podido demostrar que exista una asociación significativa entre el procedimiento endoscópico y el riesgo de resangrado global. Es importante resaltar el hecho de que los beta-bloqueantes conservan su efecto adyuvante beneficioso sobre el resangrado tanto en los estudios que usan esclerosis [RR, 0,71; (IC, 0,52 – 0,96)] como ligadura [RR, 0,62; (IC, 0,44 – 0,87)].

Un quinto aspecto que debe ser tenido en cuenta por cuanto puede limitar la fuerza de nuestras conclusiones es la presencia de un sesgo de publicación debido a la posible existencia de estudios no publicados con resultados negativos o al efecto de los pequeños ensayos, como lo demuestra la asimetría que aparece en el gráfico funnel plot para el resangrado global y el resultado de la prueba de Egger. Los estudios con tamaño muestral más pequeño suelen tener menor rigor metodológico que los estudios con mayor número de pacientes (120), y la apariencia asimétrica del funnel plot en nuestro análisis sugiere que problemas metodológicos en los estudios, junto con un sesgo de publicación hayan podido sobreestimar la medida del efecto global en los estudios más pequeños. De todas las formas, habría que llamar la atención al hecho de que se necesitarían al menos 104 estudios con resultados negativos para anular el efecto del tratamiento combinado para reducir el riesgo de resangrado, lo que da más consistencia

al resultado de nuestro metaanálisis y resta importancia a la magnitud del sesgo de publicación.

3. Implicaciones para la práctica clínica

Los resultados de nuestro análisis conllevan una importante implicación clínica, apoyando las recomendaciones de las guías clínicas más recientes (28, 70): el tratamiento combinado con ligadura con bandas y beta-bloqueantes, asociados o no a nitratos, como la primera opción terapéutica en la profilaxis secundaria de la hemorragia por varices esofágicas en los pacientes con cirrosis. Sin embargo, habría que realizar una serie de advertencias para poder extender esta afirmación a la práctica clínica habitual. En primer lugar, nuestras conclusiones están limitadas a los pacientes con características similares a los incluidos en nuestra revisión. La población de interés está centrada en pacientes con un episodio de sangrado variceal previo secundario a cirrosis hepática (el porcentaje de pacientes con hipertensión portal de causa no cirrótica era sólo del 8%) que no hubieran recibido tratamiento preventivo previo con beta-bloqueantes o endoscopia, ligadura o esclerosis. Es por ello que nuestras conclusiones no se pueden extender a pacientes con cirrosis que resangran mientras reciben tratamiento con beta-bloqueantes o con ligadura como profilaxis primaria. Lo que las guías clínicas recomiendan actualmente es que si el paciente estaba en profilaxis primaria con beta-bloqueantes y sangra, habría que añadir o sustituir por ligadura, y si estaba en tratamiento con ligadura añadir los fármacos. Sin embargo, la eficacia del tratamiento combinado como terapia de rescate o de segunda línea no se puede extrapolar de nuestros resultados, pues en nuestro metaanálisis no se ha analizado el subgrupo de enfermos no respondedores a profilaxis primaria.

En segundo lugar, se podría argumentar que la estimación del riesgo de resangrado en pacientes con tratamiento combinado no es mejor que la de los pacientes respondedores a tratamiento farmacológico. En nuestra revisión el riesgo de resangrado en pacientes con tratamiento combinado ronda el 30%, y éste es mayor que el de los pacientes que responden a los beta-bloqueantes, es decir, aquellos en los que el GPVH desciende por debajo de 12 mmHg o en $\geq 20\%$ con respecto al basal con el tratamiento farmacológico,

que se sitúa en torno al 14% (6, 7). No obstante para conocer qué pacientes responden al tratamiento farmacológico es necesario realizar dos determinaciones del GPVH, una tras el sangrado y otra tras ajustar el tratamiento farmacológico, lo que implica asumir las complicaciones y costes añadidos a la realización de un cateterismo de venas suprahepáticas. Adicionalmente, el uso del tratamiento endoscópico como terapia de rescate en pacientes no respondedores a beta-bloqueantes, como lo demuestran las mediciones del GPVH, no está respaldado por el impacto del beneficio de tal estrategia sobre el resangrado y la supervivencia (48, 65). Además la implantación de una estrategia de profilaxis secundaria basada en la respuesta hemodinámica de cada paciente a los beta-bloqueantes está restringida por la ausencia de la técnica de medición del GPVH en la mayoría de los servicios de Gastroenterología. Sin embargo, y hasta que no se comparen directamente estas 2 estrategias de manejo, nuestra revisión sistemática respalda el tratamiento combinado como primera opción terapéutica en pacientes con cirrosis y un episodio de hemorragia por varices esofágicas.

La alta eficacia del tratamiento adyuvante, bien con beta-bloqueantes o con terapia endoscópica, debe sopesarse con la posibilidad de un mayor número de efectos adversos. Las conclusiones que se pueden obtener con nuestra revisión sistemática a este respecto son mucho más limitadas debido a la gran variabilidad que existe entre los estudios para describir las complicaciones derivadas de los tratamientos, a que no se distingue entre efectos adversos graves y no graves, y a que en la mayoría de los artículos se describe el número total de eventos adversos en lugar del número de efectos adversos por paciente. En general, no se utilizó placebo para enmascarar el tratamiento farmacológico en los estudios que comparaban tratamiento combinado frente a tratamiento endoscópico, y en los que comparaban tratamiento combinado frente a tratamiento farmacológico tampoco se enmascaró la terapia endoscópica. Por estas razones, existe cierto componente de subjetividad a la hora de retirar pacientes de los estudios debido a los efectos adversos, y la mayor parte de estas retiradas son debidas a complicaciones del tratamiento con beta-bloqueantes. Por ello, el 6% en la diferencia de riesgo en la retirada de enfermos en el brazo de tratamiento combinado debe ser considerado con cautela. Los efectos adversos secundarios al tratamiento con endoscopia son generalmente más graves que los producidos por los beta-bloqueantes, a menudo requieren hospitalización, y la mayoría

de ellos se tratan retrasando la siguiente sesión de endoscopia y no retirando el tratamiento.

La Conferencia de Consenso de Baveno IV concluyó que la combinación de endoscopia y beta-bloqueantes era probablemente la mejor opción terapéutica para prevenir el resangrado por varices, pero que se necesitaban más estudios que apoyaran esta recomendación (19). En la tabla 15 de los resultados se muestra el NNT necesario para prevenir un episodio de resangrado, considerando los riesgos de resangrado con el tratamiento endoscópico o farmacológico publicados en la literatura (50, 51). El efecto sinérgico de la combinación de endoscopia y beta-bloqueantes en la reducción del riesgo de resangrado para riesgos basales altos se demuestra con NNTs de 8 y 7 cuando se compara con el tratamiento endoscópico o el farmacológico, respectivamente. El beneficio del tratamiento adyuvante con beta-bloqueantes excede sus perjuicios en el grupo de alto riesgo de resangrado, considerando que el NNH de los beta-bloqueantes es 15 (IC, 12-25) y que la mayoría de las complicaciones de dicho fármaco no son graves y desaparecen al reducir la dosis o retirar el tratamiento. En el grupo de alto riesgo de resangrado, de cada 8 pacientes en tratamiento combinado evitamos 1 resangrado adicional de los que se evitarían con el tratamiento endoscópico y de cada 15 pacientes deberíamos discontinuar el tratamiento en 1, es decir, que aproximadamente de 16 pacientes a los que tratáramos con tratamiento combinado evitaríamos el resangrado en 2 pacientes más, y debería retirarse el tratamiento sólo a uno. En el grupo de bajo riesgo este balance es más ajustado, pues de cada 15 pacientes que se traten con terapia combinada, se evita un resangrado adicional y hay que retirar el tratamiento a un paciente por los efectos adversos. La alta eficacia del tratamiento combinado para prevenir el resangrado contrasta con los NNTs descritos en la literatura para otras terapias profilácticas habituales en la práctica clínica, como son los anticoagulantes para prevenir el tromboembolismo venoso sintomático (NNT de 345) (144) o la aspirina para la prevención primaria de enfermedad cardíaca coronaria en pacientes que tienen un riesgo moderado de desarrollar una complicación coronaria (NNT de 44) (145). En nuestra revisión el NNT debe ser tomado con cautela ya que su valor está limitado por la variabilidad existente en el riesgo basal de resangrado en el grupo control de los ensayos individuales (146), y por ello decidimos tomar los riesgos publicados en la literatura para determinar qué se considera pacientes con alto y bajo riesgo de resangrado. No obstante,

el riesgo promedio de resangrado observado en los estudios originales incluidos en esta revisión se encuentra dentro del intervalo de los riesgos publicados.

Nuestro metaanálisis proporciona evidencia científica suficiente para afirmar que la combinación de terapia endoscópica, hoy en día con ligadura con bandas, y farmacológico, con beta-bloqueantes asociados o no a nitratos, constituye actualmente la primera opción terapéutica en la prevención del resangrado variceal en los enfermos con cirrosis. La combinación de ambos tratamientos reduce el riesgo de resangrado digestivo global y variceal y previene la recurrencia variceal, aunque sin que ello se traduzca en una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad. Las limitaciones en la fuerza de la evidencia que apoya esta conclusión no permiten extrapolar estas afirmaciones a pacientes diferentes a los incluidos en los estudios, como aquellos con hemorragia por varices esofágicas e hipertensión portal de causa no cirrótica, aquellos que ya están recibiendo beta-bloqueantes y sangran, o aquellos que han sido tratados con ligadura con bandas o fármacos para la profilaxis primaria. Por ello, se precisan más estudios para definir subgrupos de pacientes que obtendrían el máximo beneficio del tratamiento combinado. No obstante, este metaanálisis aporta una base científica razonablemente sólida, con una categoría de evidencia Ia y una fuerza de la recomendación A, para las indicaciones más recientes sobre prevención del resangrado variceal expresadas en las guías clínicas (19, 28, 70).

CONCLUSIONES

1. La combinación de tratamiento endoscópico, con esclerosis o ligadura, y farmacológico, con beta-bloqueantes asociados o no a nitratos, es más eficaz que cada uno por separado para prevenir el resangrado digestivo global y por varices en pacientes con cirrosis y un episodio previo de hemorragia por varices esofágicas, y que no han recibido previamente tratamiento farmacológico o endoscópico como profilaxis primaria.
2. El efecto favorable del tratamiento combinado sobre el resangrado es independiente del tipo de técnica endoscópica utilizada, esclerosis o ligadura con bandas.
3. El tratamiento combinado también reduce la mortalidad cuando se compara con el endoscópico o con el farmacológico, aunque este efecto es más modesto que el que ejerce sobre el resangrado y no es estadísticamente significativo.
4. El tratamiento combinado reduce significativamente la recurrencia de las varices esofágicas en pacientes con cirrosis cuando se compara con el tratamiento endoscópico aislado.
5. Los beneficios del tratamiento combinado superan su mayor riesgo de efectos adversos respecto al tratamiento endoscópico o farmacológico aislado.

Como conclusión final, esta revisión sistemática y su metaanálisis proporcionan evidencia científica para afirmar que la combinación de terapia endoscópica, hoy en día con ligadura con bandas, y farmacológica con beta-bloqueantes, constituye actualmente la primera opción terapéutica en la prevención del resangrado variceal en los enfermos con cirrosis, aportando una base científica para las recomendaciones más recientes expresadas en la guías clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Popper H, Zalk FG. Pathological aspects of cirrhosis. *Am J Med.* 1958;24: 593-625.
2. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology.* 2002;35:478-491.
3. Sikuler E, Groszmann RJ. Interaction of flow and resistance in maintenance of portal hypertension in a rat model. *Am J Physiol.* 1986;250:G205-G212.
4. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology.* 1985; 5:419-424.
5. Bosch J, Arroyo V, Betriu A, Mas A, Carrhlo F, Rivera F, et al. Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology.* 1980;78:92-99.
6. D'Amico G, García-Pagán JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: A systematic review. *Gastroenterology.* 2006; 131: 1611-1624.
7. Albillos A, Banares R, Gonzalez M, Ripoll C, González R, Catalina MV, et al. Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1116-1126.
8. Bosch J, Abraldes JG, Groszman R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol.* 2003;38:S54-S68.
9. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44:217-231.
10. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, García-Pagán JC, Rodés J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis in cirrhosis. *Hepatology.* 2003;37:902-908.
11. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis.* 1999;19:475-505.
12. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2254-2261.
13. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2003;38:266-272.

14. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl J Med.* 1988; 31: 983-989.
15. De Franchis R, Prigminani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2001;5:645-63.
16. D'Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1997; 243-256
17. Graham D, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981; 80:800-806
18. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmerón JM, García-Pagán JC, Rodés J, Bosch J. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology.* 1999;117:626-631.
19. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2005 Jul;43:167-176.
20. De Franchis R, Primignani M. Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin North North Am.* 1992; 21:85-101.
21. D'Amico G, De Franchis R; Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology.* 2003; 38:599-612
22. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology.* 2004;40:652-659
23. Chalasani N, Kahi C, Francois F, Pinto A, Marathe A, Bini EJ, et al. Improved patient survival alter acute varicela bleeding: a multicenter, cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98:653-659.
24. Stokkeland K, Brandt L, Ekbom A, Hultcranz R. Improved prognosis for patients hospitalized with oesophageal varices in Sweeden 1969-2002. *Hepatology.* 2006; 43:500-505.
25. El-Serag HB, Everhart JE. Improved survival after variceal hemorrhage over an 11-year period in the Department of Veterans Affairs. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3566-3573.

26. D'Amico G. Esophageal varices: from appearance to rupture; natural history and prognostic indicators. In: Portal hypertension in the 21st century. Groszmann RJ, Bosch J, eds. Dordrecht, 2004, pp. 147-54
27. Bosch J, Albillos A, Abraldes JG, Bañares R, Calleja JL, Escorsell A, et al. Consensus Document. Portal Hypertension. *Gastroenterol Hepatol*. 2005; 28: 1-26.
28. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W; Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007; 46:922-938
29. Feu F, Garcia-Pagán JC, Bosch J, Luca A, Terés J, Escorsell A. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet*. 1995;346:1056-1059.
30. Villanueva C, Balanzo J, Novella MT, Soriano G, Sainz S, Torras X, et al. Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. *N Eng J Med*. 1996;334:1624-1629.
31. Escorsell A, Bordas JM, Castaneda B, Llach J, Garcia-Pagan JC, Rodes et al. Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology*. 2000;31:1061-1067.
32. Villanueva C, Minana J, Ortiz J, Gallego A, Soriano G, Torras X, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2001;345:647-655.
33. Albillos A, Garcia-Pagan JC, Iborra J, Bandi JC, Cacho G, Perez-Paramo M, et al. Propranolol plus prazosin compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the treatment of portal hypertension. *Gastroenterology* 1998;115:116-123.
34. Garcia-Pagan JC, Feu F, Bosch J, Rodes J. Propranolol compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis. A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1991;114:869-873.
35. Garcia-Pagan JC, Villanueva C, Vila MC, Albillos A, Genesca J, Ruiz-Del-Arbol L, et al. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleeding in patients who cannot receive beta-blockers. *Gastroenterology* 2001;121:908-914.

36. Albillos A, Lledo JL, Rossi I, Perez-Paramo M, Tabuenca MJ, Banares R et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology* 1995;109:1257-1265.
37. Gonzalez-Abraldes J, Albillos A, Banares R, Ruiz-del-Arbol L, Moitinho E, Rodriguez C, et al. Randomized comparison of long-term losartan versus propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis. *Gastroenterology* 2001;121:148-155.
38. Bañares R, Moitinho E, Matilla A, Garcia-Pagan JC, Lampreave JL, Piera C. Randomized compararison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology* 2002;36:1367-1373.
39. D'Amico, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995; 22:232-254.
40. De Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatments for portal hypertension. *Semin Liv Dis* 1999;19:439-455.
41. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Role of endoscopic variceal sclerotherapy in the long-term managment of variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 1989; 96: 1087-1092.
42. Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, Korula J, Lieberman D, Saeed ZA, et al. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med*. 1992; 326: 1527-1532.
43. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A metaanalysis. *Ann Intern Med*. 1995; 123:280-287
44. Kravetz D. Prevention of recurrent esophageal varicela hemorrhage. Review and current recommendations. *J Clin Gastroenterol*. 2007; 41(Supl 3): S318-S-322.
45. Laine L, Stein C, Sharma V. Randomized comparison of ligation versus ligation plus sclerotherapy in patients with bleeding esophageal varices. *Gastroenterology* 1996; 110:529-533
46. Cheng YS, Pan S, Lien GS, Suk FM, Wu MS, Chen JN, et al. Adjuvant sclerotherapy alter ligation for the treatment of esophageal varices: a prospective, randomized long-term study. *Gastrointest Endosc*. 2001; 53: 566-571
47. Casado M, Bosch J, García-Pagán JC, Bru C, Bañares R, Bandi JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology*. 1998;114:1296-1303.

48. Bureau C, Gracia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology*. 2004; 126: 469-475.
49. Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkers LF, Jeffers LJ, et al. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1643-1651.
50. Bosch J, García-Pagán. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet*. 2003; 361: 952-954.
51. Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med*. 2001;345:669-81.
52. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *J Hepatology* 1997; 25: 63-70.
53. Patti R, Pasta L, D'Amico G, Politi F, Vizzini G, Traina M, et al. Isosorbide mononitrate with nadolol compared to nadolol alone for prevention of recurrent bleeding in cirrhosis. A double-blind placebo-controlled randomized trial. *J Hepatol*. 1999; 30(suppl): 81A.
54. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Propranolol and sclerotherapy in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *J Hepatology*. 1997; 25: 312-324.
55. Pérez-Ayuso RM, Piqué JM, Bosch J, Panes J, González A, Pérez R, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet*. 1991; 337: 1431-1434.
56. Lo GH, Chen WC, Chen MH, Hsu PI, Lin CK, Tsai WL, Lai KH. Banding ligation versus nadolol and isosorbide mononitrate for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Gastroenterology*. 2002;123:728-734.
57. Patch D, Sabin CA, Goulis J, Gerunda G, Greenslade L, Merckel C, Burroughs AK. A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2002;123:1013-1019.
58. El-Tahawy M, Mahmoud S, Waked I, Selim K, Hassanein T. Band ligation versus medical therapy in prevention of variceal rebleeding: A Randomized controlled

- study in schistosomal hepatic fibrosis and HCV coinfection. *Gastroenterology*. 2003;124:A663-A664.
59. Sarin S, 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; 50: 1538-1547.
60. Romero G, Kravetz D, Argonz J, et al. Comparative study between nadolol and 5-isosorbide mononitrate vs. endoscopic band ligation plus sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:601–611
61. Hernández Gea, Colomo A, Aracil C, Guich I, Gordillo J, Alvarez-Urrutia C et al. A meta-analysis of trials comparing endoscopic ligation with drug therapy combining β -blockers and isosorbide mononitrate to prevent variceal rebleeding. *J Hepatol*. 2008; 48(Suppl 2): S114
62. Bolognesi M, Balducci G, Garcia-Tsao G, Gatta A, Gines P, Merli M, et al. Complications in the medical treatment of portal hypertension. Portal Hypertension III. Proceedings of the Third Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies. Oxford, UK: Blackwell Science 2001: 180-203.
63. Lo GH CW, Chen MH, Lai KH. A randomized, controlled trial of banding ligation plus drug therapy vs. drug therapy alone in the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Gut*. 2005;54(Suppl VII):A78.
64. De la Peña J, Sanchez-Hernández E, Rivero M, Vergara M, Martin-Lorente JL, Garcia C, and the EBL Study Group. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: A multicenter trial. *Hepatology*. 2005;41:572-578.
65. Garcia-Pagán JC, Albillos A, Bañares R, Planas R, Casado M, Bosch J. Nadolol + Isosorbide-5-Mononitrate (NAD+ISMN) vs NAD+ISMN + endoscopic band ligation in the prevention of rebleeding in patients with cirrhosis. Preliminary results of a multicenter RCT. *J Hepatol*. 2006;44(Suppl 2):S11.
66. Thalheimer U, Bosch J, Burroughs AK. How to prevent varices from bleeding: Shades of grey- The case for non-selective β -blockers. *Gastroenterology*. 2007; 133: 2029-2036.

67. Bureau C, Péron JM, Alric L, Morales J, Sánchez J, Barange K, et al. "A la carte" treatment of portal hypertension: Adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology*. 2002;36:1361-1316.
68. González A, Agustín S, Pérez M, Dot J, Saperas E, Tomasello A, et al. Hemodynamic response-guided therapy for prevention of variceal rebleeding: An uncontrolled pilot study. *Hepatology*. 2006; 44: 806-812.
69. Endpoints Single Topic Conference. AASLD. Portal Hypertension and Variceal Bleeding unresolved issues. Atlanta, June 4-6, 2007.
70. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD; Practice Guidelines Committee of American Association for Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2086-2102.
71. Freiman JA, Chalmers TC, Smith H, Kuebler RR. The important of beta, the type II error, and simple size in the design and interpretation of the randomized and controlled trial. In: Bailar JC, Mosteller F, eds. *Medical uses of statistics*. Boston, MA: NEJM Books, 1992: 357-373
72. Teagarden JR. Meta-analysis: whither narrative review? *Pharmacotherapy*. 1989;9:274-284.
73. Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. In: Chalmers I, Altman D, eds. *Systematic reviews*. London: BMJ Publishing Group, 1995: 1-9.
74. Abairra V. Revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Semergen*. 2003;29:183-185.
75. Shekelle P, Woolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. *BMJ*. 1999; 318:593-559
76. Gisbert JP, Bonfil X. Systematic reviews and meta-analyses: how should they be performed, evaluated and used? *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:129-149.
77. Pearson K. Report on certain enteric fever inoculations. *BMJ*. 1904; 2: 1243-1246.
78. Fisher RA. *Statistical Methods for Research Workers* (4th edition). London: Oliver and Boyd, 1932.
79. Yates F, Cochran WG. The analysis of groups of experiments. *Journal of Agricultural Science*, 1938; 28: 556-580.
80. Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educ Res*. 1976;5:3-9.

81. Cochrane AL. 1931-1971: a critical review, with particular reference to the medical profession. In: Cochrane AL, ed. *Medicines for the year 2000*. London: Office of Health Economics, 1979: 1-11.
82. Egger M, Smith GD, O'Rourke K. Rationale, potentials, and promise of systematic reviews. In: Egger M, Smith GD, Altman DG, eds. *Systematic Reviews in health care. Meta-analysis in context*. London, BMJ Publishing Group, 2001: 3-19.
83. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: Meta-analysis of randomised clinical trials. *Urology* 1996; 48: 398-405.
84. Friedenreich CM. Methods for pooled analyses of epidemiologic studies. *Epidemiology*. 1993; 4: 295-302.
85. Cooper H, Hedges LV. Research synthesis as a scientific enterprise. In: Cooper H, Hedges LV, eds. *The handbook of research synthesis*. New York: Russell Sage Foundation, 1994: 3-14.
86. Balk EM, Lau J, Bonis P. Reading and critically appraising systematic reviews and meta-analyses: A short primer with a focus on hepatology. *J Hepatol*. 2005; 43: 729-736.
87. Counsell C. Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. *Ann Intern Med*. 1997; 127:380-387.
88. Chalmers TC, Smith H, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, Ambroz A. A method for assessing the quality of a randomized controlled trial. *Controlled Clin Trials*. 1981; 2: 31-49.
89. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Garaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17: 1-12.
90. Greenland S. Tests for interaction in epidemiologic studies: a review and study of power. *Stat Med*. 1983; 2: 243-251.
91. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *Treatments for myocardial infarction*. *JAMA*. 1992; 268: 240-248.
92. Meade MO, Richardson WS. Selecting and appraising studies for a systematic review. *Ann Int Med*. 1997; 127:380-387.

93. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Mejora de la calidad de los informes de los metaanálisis de ensayos clínicos controlados: el acuerdo QUORUM. *Rev Esp Salud Pública*. 2000; 74: 107-118.
94. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*. 1995;273:408-412.
95. Imperiale T. Meta-Analysis: When and How. *Hepatology*. 1999; 29(Suppl 1): 26S-31S.
96. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. 1959; 22:719-748
97. Der Simonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clin Trials*. 1986;7:177-188.
98. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: Principles and procedures. *BMJ*. 1997; 315:1533-1537.
99. Lau J, Schmid CH, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of clinical trials builds evidence for exemplary medical care. *J Clin Epidemiol*. 1995; 48: 45-47
100. Guallar E, Banegas JR, Martín JM, Del Rio A. Meta-análisis: su importancia en la toma de decisiones clínicas en Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 1994;47: 509-517.
101. Berkey C, Hoaglin D, Mosteller F, Colditz G. A random-effects regression model for meta-analysis. *Stat Med*. 1995;14: 395-411.
102. Schmid CH. Exploring heterogeneity in randomized trials via meta-analysis. *Drug Inf J*. 1999; 33: 211-224.
103. Van Houwelingen HC, Arends LR, Stijnen T. Advanced methods in meta-analysis: multivariate approach and meta-regression. *Stat Med*. 2002; 21:589-624.
104. Schulz KF, Grimes DA. Multiplicity in randomised trials II: subgroup and interim analysis. *Lancet*. 2005;365:1657-1661.
105. Clarke MJ, Stewart LA. Principles of and procedures for systematic reviews. In: M. Egger, G. Smith and D. Altman, eds. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. London: BMJ Publishing Group, 2001: 23-41.
106. Hedges LV. Estimation of effect size when not all study outcomes are observed. In: Hedges LV, Olkin I. *Statistical methods for meta-analysis*. Orlando: Academic Press, 1985: 286-306.

107. Ioannidis JP. Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials. *J Am Med Assoc.* 1998; 279:281–286
108. Thornton A, Lee P. Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *J Clin Epidemiol.* 2000; 53:207–216.
109. Tang JL, Liu JL. Misleading funnel plot for detection of bias in metaanalysis. *J Clin Epidemiol.* 2000;53:477–484.
110. Terrin N, Schmid CH, Lau J, Olkin I. Adjusting for publication bias in the presence of heterogeneity. *Stat Med.* 2003;22:2113–2126.
111. Terrin N, Schmid CH, Lau J. In an empirical evaluation of the funnel plot, researchers could not visually identify publication bias. *J Clin Epidemiol.* 2005;58:894–901.
112. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics.* 1994; 50: 1088-1101.
113. Rosenthal R. The ‘file-drawer problem’ and tolerance for null results. *Psychol Bull.* 1979;86:638–641.
114. Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ.* 1997; 315: 640-645.
115. Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26:53-77.
116. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327:557-560.
117. Thompson SG, Sharp SJ. Explaining heterogeneity in meta-analysis: A comparison of methods. *Stat Med.* 1999;18:2693–2708
118. Thompson SG, Higgins JPT. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med.* 2002;21:1559-1573
119. Light RJ, Pillemer DB. *Summing up. The science of reviewing research.* Cambridge: Harvard Univ Pr; 1984.
120. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997;315:629-634.
121. Ioannidis JP, Trikalinos TA. The appropriateness of asymmetry tests for publication bias in meta-analyses: a large survey. *CMAJ.* 2007; 176:1091-1096

122. Westaby D, Melia W, Hegarty J, Gimson AE, Stellon AJ, Williams R. Use of propranolol to reduce the rebleeding rate during injection sclerotherapy prior to variceal obliteration. *Hepatology*. 1986;6:673-675.
123. Jensen LS, Krarup N. Propranolol in prevention of rebleeding from oesophageal varices during the course of endoscopic sclerotherapy. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24:339-345.
124. Jensen LS, Krarup N. Propranolol may prevent recurrence of oesophageal varices after obliteration by endoscopic sclerotherapy. *Scand J Gastroenterol*. 1990;25:352-356.
125. Bertoni G, Fornaciari G, Beltrami M, Conigliario R, Grazia Mortilla M, Ricci E, et al. Nadolol for prevention of variceal rebleeding during the course of endoscopic injection sclerotherapy: a randomized pilot study. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12:364-365.
126. Lundell L, Leth R, Lind T, Lonroth H, Sjøvall M, Olbe L. Evaluation of propranolol for prevention of recurrent bleeding from esophageal varices between sclerotherapy sessions. *Acta Chir Scand*. 1990;156:711-715.
127. Gerunda GE, Zangrandi F, Merenda R, Granzotto P, Ancona E, Battaglia G, et al. Nadolol does not reduce early rebleeding in cirrhotics undergoing endoscopic variceal sclerotherapy (EVS): A multicenter randomized controlled trial. *Hepatology*. 1990;12:988.
128. Kanazawa H, Watari A, Matsusaka S, Tada N, Miyata K, Saitoh H, et al. [Prospective controlled study of elective sclerotherapy plus oral propranolol for prevention of recurrent bleeding in cirrhotics with recent variceal hemorrhage]. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 1991;88(6):1341-1348.
129. Vinel JP, Lamouliatte H, Cales P, Combis JM, Roux D, Desmorat H, et al. Propranolol reduces the rebleeding rate during endoscopic sclerotherapy before variceal obliteration. *Gastroenterology*. 1992;102:1760-1763.
130. Avgerinos A, Rekoumis G, Klonis C, Papadimitriou N, Gouma P, Pournaras S, Raptis S. Propranolol in the prevention of recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis undergoing endoscopic sclerotherapy. A randomized controlled trial. *Journal of Hepatology*. 1993; 19:301-311.

131. Lo GH, Lai KH, Lee SD, Tsai YT, Lo KJ. Does propranolol maintain post-sclerotherapy variceal obliteration? A prospective randomized study. *J Gastroenterol Hepatol.* 1993; 8:358-362.
132. Acharya SK, Dasarathy S, Saksena S, Pande JN. A prospective randomized study to evaluate propranolol in patients undergoing long-term endoscopic sclerotherapy. *Journal of Hepatology.* 1993; 19:291-300.
133. Villanueva C, Martinez FJ, Torras X, Sáinz S, Soriano G, González D, Balanzó J. *[Nadolol as an adjuvant to sclerotherapy of esophageal varices for prevention of recurrent hemorrhaging]*. *Rev Esp Enferm Dig.* 1994;86:499-504.
134. Vickers C, Rhodes J, Chesner I, Hillenbrand P, Dawson J, Cockel R, et al. Prevention of rebleeding from oesophageal varices: two-year follow up of a prospective controlled trial of propranolol in addition to sclerotherapy. *J Hepatol.* 1994;21:81-87.
135. Elsayed SS, Shiha G, Hamid M, Farag FM, Azzam F, Awad M. Sclerotherapy versus sclerotherapy and propranolol in the prevention of rebleeding from oesophageal varices: a randomised study. *Gut.* 1996;38:770-774.
136. Lo GH, Cheng JS, Chen MH, Huang HC, Hsu PI, Lin CK. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: A prospective, randomized trial. *Hepatology.* 2000;32:461-465.
137. Benedeto-Stojanov D, Bjelakovic G, Nagorni A. Prevention of recurrent upper gastrointestinal bleeding with propranolol in patients with cirrhosis undergoing endoscopic sclerotherapy. *J Hepatol.* 2000;32(Suppl):72.
138. Sollano JD CM, Ismael AE, Barbaran RP, Lim EL. Propranolol prevents rebleeding after variceal ligation. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:AB143.
139. 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. *Hepatology.* 2007;46(Suppl 1): 250A.
140. O'Connor KW, Lehman G, Yune H, Brunelle R, Christiansen P, Hast J, et al. Comparison of three nonsurgical treatments for bleeding esophageal varices. *Gastroenterology.* 1989;96:899-906.

141. Ink O, Martin T, Poynard T, Reville M, Anciaux ML, Lenoir C, et al. Does elective sclerotherapy improve the efficacy of long-term propranolol for prevention of recurrent bleeding in patients with severe cirrhosis? A prospective multicenter, randomized trial. *Hepatology*. 1992;16:912-919.
142. Signorelli S, Paris B, Bonelli M, Girola M. Prevention of re-bleeding from varices: Trial of nadolol compared to nadolol plus sclerotherapy. *J Hepatol*. 1996;25(suppl 1):92.
143. Dowidar N, Hafez A, Abdel Baki M. Endoscopic sclerotherapy of oesophageal varices due to hepatosplenic schistosomiasis. A randomized controlled trial evaluating the effect of adjuvant propranolol therapy. *J Egypt Soc Parasitol*. 2005;35(3):773-86.
144. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart*. 2001;85:265- 271.
145. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med*. 2007;146:278-288.
146. Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses---sometimes informative, usually misleading. *BMJ*. 1999; 318: 1548 - 1551.

**RESUMEN EN LENGUA
EXTRANJERA**

Title: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis: a meta-analysis.

Background: The best option to prevent variceal rebleeding in cirrhosis, whether endoscopic or drug (non-selective beta-blockers) therapy remains controversial. Recent clinical guidelines recommend the combination of endoscopic (band ligation) and drug (beta-blockers) therapy as the first-line therapeutic option to prevent variceal rebleeding in cirrhosis (Hepatology. 2007; 46: 922. Am J Gastroenterol. 2007; 102: 2086). This recommendation is not supported by the last consensus conference of Baveno IV, when the evidence to support this affirmation was weak (J Hepatol. 2005; 43: 167).

Purpose: To determine the efficacy of endoscopic (sclerotherapy or banding) plus drug therapy compared to either therapy alone to prevent variceal rebleeding and to improve survival.

Data sources: English and non-English-language randomized trials appearing in MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials and Cochrane Database of Systematic Reviews, and conference proceedings until 30 December 2007.

Study selection: Randomized-controlled trials comparing endotherapy plus beta-blockers with endoscopic therapy or beta-blockers to prevent rebleeding in cirrhosis.

Data extraction: Two coauthors independently extracted data regarding interventions, rebleeding and mortality. We pooled data according to the Mantel–Haenszel fixed-effects model and if the heterogeneity was significant, according to the random-effects model. Primary outcomes measures were pooled relative risk for rebleeding and Peto odds ratio for mortality. Secondary outcomes were variceal rebleeding, variceal recurrence, and adverse events. Meta-regression and stratified analysis were used to explore heterogeneity.

Data synthesis: 23 trials (1860 patients) contributed to the meta-analysis, which revealed a statistically significant reduction in upper digestive rebleeding in favour of combination therapy compared with endoscopic therapy (0.68, 95%CI 0.52-0.89;

moderate heterogeneity $I^2=61\%$) or beta-blockers (0.71, CI 0.59-0.86; no heterogeneity). Combination therapy also reduced variceal rebleeding and recurrence. Reduction in mortality by combination therapy was not statistically significant compared with endoscopic (0.78; CI 0.58-1.07) or drug therapy (0.70; CI 0.46-1.06). Effect sizes were independent of the endoscopic procedure. Meta-regression or stratified analysis did not identify any trial-level covariate associated with intervention effect.

Limitations: Variability among trials regarding quality, populations under study, endoscopic procedures and length of follow-up.

Conclusions: Endoscopic plus drug therapy reduces the risk of upper digestive and variceal rebleeding in cirrhosis compared with either therapy alone, and constitutes the best option for secondary prophylaxis of variceal bleeding, yet the benefit on survival is not statistically significant.

ANEXOS

ANEXO I. Carta enviada a los autores de los estudios originales publicados como resúmenes.

Dear college,

My name is Agustín Albillos, I am a gastroenterologist and Professor of Medicine at the University of Alcalá, Madrid, Spain. We are conducting a systematic review of the studies comparing Endoscopic therapy *versus* Endoscopic+Drug therapy in the prevention of variceal rebleeding in cirrhosis. We have included in our review your abstract entitled:

“Sollano JD, Ismael AE, Barbaran RP, Lim EL. Propanolol prevents rebleeding after variceal ligation. *Gastrointest Endosc.* 2001;53(5):AB143”.

We would greatly appreciate if you could provide us some key aspects of your study that are not shown in the abstract. We have highlighted those questions that we consider are crucial for the analysis.

Question 1. Have you published your study as full text journal article? **(important question!)**

Question 2. Could you provide us the following data?

- Exclusion criteria **(important question!)**
- Mean time to start beta-blockers **(important question!)**
- Mean time until variceal eradication
- Number of endoscopic sessions for variceal obliteration
- Mean age
- Sex (% of males)
- Alcoholic etiology (% of patients)
- Child C (% of patients)

Question 3. How was the sequence of randomized numbers generated in your study? **(important question!)**

Question 4. Were all the recruited patients analyzed in the group to which they were originally allocated, regardless of the treatment received (intention-to-treat principle)? **(important question!)**

We are aware that you are extremely busy, but clarification of these points would help us to improve the final result of our systematic review. Thanks in advance for your time and effort.

Sincerely yours,

ANEXO II. Publicación del trabajo en “Annals of Internal Medicine”.

Meta-analysis: Combination Endoscopic and Drug Therapy to Prevent Variceal Rebleeding in Cirrhosis

Rosario Gonzalez, MD; Javier Zamora, MD, PhD; Judith Gomez-Camarero, MD; Luis-Miguel Molinero, PhD; Rafael Bañares, MD, PhD; and Agustín Albillos, MD, PhD

Background: Combining endoscopic therapy and β -blockers may improve outcomes in patients with cirrhosis and bleeding esophageal varices.

Purpose: To assess whether a combination of endoscopic and drug therapy prevents overall and variceal rebleeding and improves survival better than either therapy alone.

Data Sources: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Cochrane Database of Systematic Reviews, and conference proceedings through 30 December 2007.

Study Selection: Randomized trials comparing endoscopic plus β -blocker therapy with either therapy alone, without language restrictions.

Data Extraction: Two reviewers independently extracted data on interventions and the primary study outcomes of overall rebleeding and mortality. Metaregression and stratified analysis were used to explore heterogeneity.

Data Synthesis: 23 trials (1860 patients) met inclusion criteria. Combination therapy reduced overall rebleeding more than endo-

scopic therapy alone (pooled relative risk, 0.68 [95% CI, 0.52 to 0.89]; $I^2 = 61\%$) or β -blocker therapy alone (pooled relative risk, 0.71 [CI, 0.59 to 0.86]; $I^2 = 0\%$). Combination therapy also reduced variceal rebleeding and variceal recurrence. Reduction in mortality from combination therapy did not statistically significantly differ from that from endoscopic (Peto odds ratio, 0.78 [CI, 0.58 to 1.07] or drug therapy (Peto odds ratio, 0.70 [CI, 0.46 to 1.06]). Effects were independent of the endoscopic procedure (injection sclerotherapy or banding). No trial-level variable associated with the effect was identified through metaregression or stratified analysis.

Limitation: Statistically significant heterogeneity in trial quality and evidence for selective reporting and publication bias were found.

Conclusion: A combination of endoscopic and drug therapy reduces overall and variceal rebleeding in cirrhosis more than either therapy alone.

Ann Intern Med. 2008;149:109-122.

For author affiliations, see end of text.

www.annals.org

Patients with cirrhosis who survive an episode of variceal hemorrhage have a greater than 60% risk for rebleeding at 1 year (1). Mortality related to each rebleeding episode is about 20% (2, 3). Endoscopic and drug therapy are 2 primary forms of intervention used to prevent variceal rebleeding and reduce mortality. Endoscopic therapy comprises sclerotherapy or banding. Both induce variceal thrombosis and fibrosis; however, banding has more recently replaced sclerotherapy as the endoscopic therapy of choice because it is safer, is more effective, and is associated with lower morbidity (4). Neither treatment modifies the increase in portal pressure and splanchnic blood flow that leads to bleeding, so varices frequently recur. In contrast, nonselective β -adrenoceptor blockers (propranolol, nadolol) cause splanchnic vasoconstriction, reducing blood flow within the portal system and hence portal pressure.

Although endoscopic and drug therapy are thought to be equally efficacious (5, 6), the combination of endoscopic and drug therapy could be more effective than either alone because they work through different mechanisms. Several studies have shown that combination therapy prevents rebleeding better than endoscopic therapy alone; however, its effect on survival is unclear (7). Whether endoscopic therapy adds to the effect of β -blockers in preventing rebleeding is also unclear (8, 9). The recent joint guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases and the American College of Gastroenterology on the management of gastroesophageal varices in cir-

rhosis (10, 11) indicate that combination therapy is best for prevention of rebleeding; however, this recommendation varies from that of the Baveno IV Consensus Conference (12), which described combination therapy as the probable preferred treatment for rebleeding prophylaxis pending additional trials to support this recommendation.

We performed a systematic review and meta-analysis of randomized trials to determine whether combined therapy with endoscopic sclerotherapy or banding and nonselective β -blockers prevents rebleeding and improves survival more than endoscopic or drug therapy alone.

METHODS

Data Sources and Searches

We searched MEDLINE (1966 to 2007), EMBASE (1966 to 2007), the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and the Cochrane Database of Systematic

See also:

Print

Editors' Notes 110

Web-Only

Appendix Figures

CME quiz

Conversion of graphics into slides

Context

Recurrent bleeding from esophageal varices can be prevented by endoscopic ligation or banding of the varices, or by oral β -blocker therapy.

Contribution

The researchers performed a meta-analysis of trials that compared the combination of endoscopic and drug therapy with either therapy alone. They found that the combination was more effective for preventing recurrent esophageal bleeding.

Caution

Publication bias may have occurred, and most trials studied variceal sclerotherapy, which has largely been superseded by variceal banding as the standard of care.

Implication

The combination of endoscopic therapy and oral β -blocker therapy seems more effective than either approach alone at preventing variceal rebleeding.

—The Editors

Reviews (1980 to 2007) for randomized trials on the prophylaxis of esophageal variceal rebleeding by using the terms *rebleeding*, *esophageal varices*, *variceal obliteration*, *adrenergic-beta-antagonists*, *beta-blockers*, *endoscopy therapy*, *sclerotherapy*, and *band ligation*. We also reviewed publications in personal reference lists and citation sections of the recovered articles; manually searched abstracts presented at meetings of the American Gastroenterological Association, the American Association for the Study of Liver Diseases, the European Association for the Study of the Liver, the American Society of Gastrointestinal Endoscopy, and the British Society of Gastroenterology between 1980 and 2007; and searched clinical trial registries at www.controlled-trials.com and www.clinicaltrials.gov. We performed the final search on 30 December 2007.

Study Selection

Two reviewers independently screened the titles and abstracts of studies to identify those that fulfilled the inclusion criteria: randomized, controlled trial; patients with cirrhosis and a previous episode of esophageal variceal hemorrhage; endoscopic therapy with injection sclerotherapy or band ligation and drug therapy with nonselective β -adrenergic blockers (combination therapy); endoscopic therapy alone or nonselective β -blocker therapy alone as a comparison intervention; and 1 or more rebleeding or variceal rebleeding events or all-cause mortality as the outcome. We applied no language restrictions.

Data Extraction and Quality Assessment

Two reviewers extracted data and assessed the quality of the selected studies; when necessary, we contacted the original investigators for further data. We assessed trial

quality by using a modified established standard based on generation of allocation sequence, allocation concealment, efficacy of randomization, investigator blindness, adherence of analysis to the intention-to-treat principle, and description of withdrawals and dropouts (13, 14). We reconciled differences by discussion with a third reviewer.

Data Synthesis and Analysis

Primary end points were overall rebleeding and mortality. We defined overall rebleeding as bleeding from any upper gastrointestinal source after control of the initial hemorrhage; we chose this as the primary outcome because endoscopic therapy may reduce the risk for variceal hemorrhage but also cause bleeding related to esophageal ulcers (4), leaving the number of bleeding events per patient unchanged. We defined mortality as death from any cause.

Secondary end points were esophageal variceal rebleeding and recurrence of varices. We defined rebleeding from esophageal varices as the presence of melena or hematemesis with an esophageal variceal source identified by emergency endoscopy. We defined variceal recurrence as the reappearance of esophageal varices or enlargement of previous small varices. We also explored adverse effects.

We pooled data according to the Mantel-Haenszel fixed-effects model and the DerSimonian and Laird random-effects model. We expressed differences between treatment groups as pooled relative risk (RRs) with 95% CI for rebleeding and variceal recurrence, and as Peto odds ratios (OR) for mortality because of the sparseness of data (15). We evaluated statistical heterogeneity between trials with the Cochran *Q* test and interpreted a *P* value less than 0.100 as indicating heterogeneity (16, 17). In the absence of statistically significant heterogeneity, we reported the results of the fixed-effects model. We also calculated the *I*² statistic, a measure of between-study heterogeneity (16).

We used a series of simple random-effects meta-regressions (18) on the natural logarithm (risk ratio and Peto OR) and stratified meta-analyses to explore previously determined subgroup analyses related to publication type and methodological quality, variables related to endoscopic therapy, cause and stage of chronic liver disease, time to start of β -blocker therapy, and length of follow-up. We used funnel plots and an Egger test to investigate publication bias (19–21). We conducted all analyses by using Stata, version 8.2 (Stata, College Station, Texas).

Role of the Funding Source

No external source of funding supported the review. The organizations that fund the individual reviewers had no role in the design and conduct of the study, analysis and interpretation of the data, or approval of the manuscript.

RESULTS**Study Identification and Selection**

Our search identified 330 relevant references. We excluded 287 studies after a review of their titles and abstracts

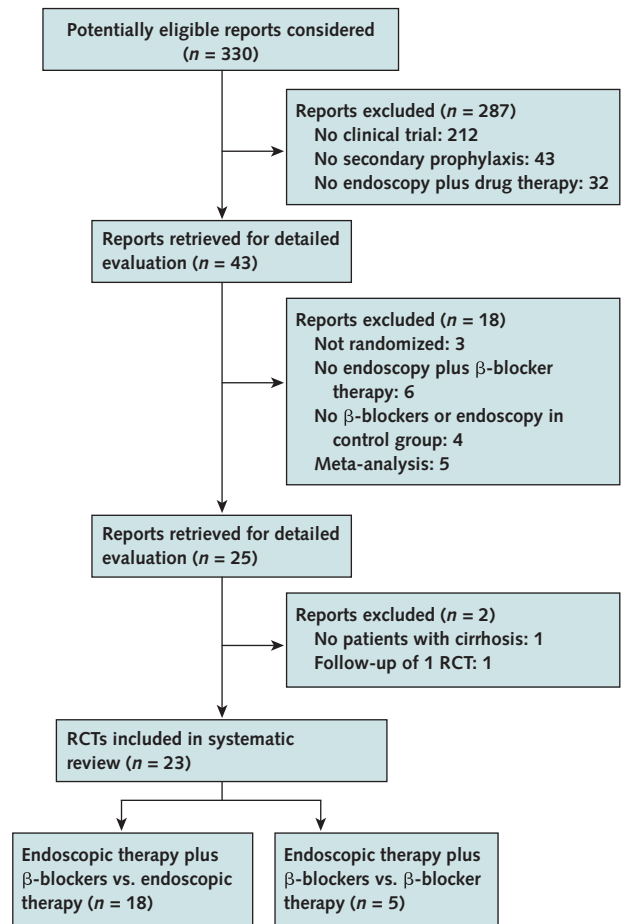
suggested that they did not meet inclusion criteria and retrieved the remaining 43 studies for more detailed evaluation (Figure 1). Twenty-five of these 43 reports fulfilled our inclusion criteria (8, 9, 22–44). We excluded 1 trial because it did not include patients with cirrhosis (44) and another because it focused on follow-up of a series of patients included in a previously published trial (23, 24). However, we considered some of the follow-up data from this report in the meta-analysis. Among the 23 included trials, 18 and 5 compared combination therapy with endoscopic therapy and with drug therapy, respectively. We requested additional information from the investigators for the trials published as abstracts (8, 9, 27, 37, 38, 40, 43), but only 1 (9) responded by providing unpublished data.

Study Characteristics

Fifteen of the 23 trials were published as full-text journal articles, 7 as abstracts, and 1 as a letter (Table 1) (8, 9, 22, 23, 25–43). Four of the trials were multicenter (9, 34, 39, 42). All trials included patients with cirrhosis, but 4 trials included 153 patients with noncirrhotic portal hypertension (22, 32, 34, 35).

Seventeen trials (median year of publication, 1992; range, 1986 to 2000) used sclerotherapy (22, 23, 25–35, 37, 41–43) and 6 (median year, 2005; range, 2000 to 2007) used banding (Table 1) (8, 9, 36, 38–40). In 12 trials, the first session of endoscopic therapy was done during emergency endoscopy and was counted as the first application of prophylactic therapy (day 0). In 5 trials, patients first received endoscopic therapy 1 to 7 days after the control of acute hemorrhage with vasoactive drugs and balloon tamponade (22, 30, 32, 41, 42). Endoscopic therapy was performed as repeated courses until varices were eradicated in all trials (mean number of sessions, 4.6). β -Blocker dose was titrated to reduce heart rate by 25% or to 55 beats/min. Propranolol was administered in 12 trials (22, 28–32, 35, 37, 38, 40–42) and nadolol in 8 (8, 9, 25, 27, 33, 36, 39, 43); in 3 other trials, long-acting propranolol was administered at a fixed dose of 160 mg/d or titrated by heart rate response (23, 26, 34). No trial studied intravenous propranolol. Two trials were double-blinded, and placebo β -Blockers were administered to their control groups (23, 32). β -Blocker therapy was started within a few days of the index hemorrhage (median, 3 days; range, 1 to 7 days) in all trials except 2 (31, 38), in which therapy was not started until after all varices had been obliterated. Patients received isosorbide-5-mononitrate with β -blockers in 3 trials (8, 9, 40) and sucralfate in 1 trial (36). The median follow-up of the trials comparing combination therapy with endoscopic and with drug therapy was 18.7 and 24 months, respectively. Six trials comparing combination therapy with endoscopic therapy (22, 23, 25–27, 29) ended after all varices had been obliterated; these were shorter in duration than the others, which continued to follow patients after variceal obliteration (4.2 vs. 23 months).

Figure 1. Study flow diagram.



RCT = randomized, controlled trial.

The trials allocated 1860 patients (median, 70; range, 28 to 171): 1304 to combination therapy versus endoscopic therapy (22, 23, 25–40) and 556 to combination therapy versus drug therapy (8, 9, 41–43). Data on age and cause and severity of liver disease were based on information available in articles and a letter (9, 22, 23, 25, 26, 28–36, 39, 41, 42); information from trials reported in abstracts was excluded (Table 2). Mean patient age was 53 years (SD, 6.6), and 75% were male. Alcohol was the cause of liver disease in approximately half of the patients (median, 48%; range, 33% to 68%). Patients with Child class C cirrhosis comprised a median of 19% (interquartile range, 4% to 34%) of patients in trials comparing combination therapy with endoscopic therapy and 44% (range, 23% to 81%) of patients in trials comparing combination therapy with drug therapy.

Table 3 shows the quality indices of the trials published as articles (9, 22, 23, 26, 28–36, 39, 41, 42). No trial met all quality measures (range, 2 to 5); however,

Text continues on page 116

Table 1. Trial Characteristics

Study, Year (Reference)	Type of Publication	Trial Design	Additional Inclusion Criteria*	Exclusion Criteria	Management of the Index Episode of Acute EVB	Endoscopic Therapy and Interval of Sessions
Combination therapy vs. endoscopic therapy						
Westaby et al., 1986 (22)	Article	Single center, no blinding	Noncirrhotic portal hypertension	NA	Vasopressin or balloon tamponade if required	EIS at days 1, 7, 14, and 21, then every 3 wk
Jensen and Krarup, 1989 (23)	Article	Single center, double-blinded	Age <70 y	Previous treatment with EIS, contraindication to β -blockers	EIS	EIS at day 0, then monthly
Bertoni et al., 1990 (25)	Letter	Single center, single-blinded	None	Contraindication to β -blockers, persistent EVB, age >75 y	EIS	EIS at day 0, then weekly
Lundell et al., 1990 (26)	Article	Single center, no blinding	None	Previous treatment with EIS	EIS	EIS at day 7, then monthly
Gerunda et al., 1990 (27)	Abstract	Single center, no blinding	Child classes A and B, age 18–70 y	NA	EIS	EIS at days 0, 7, 14 and 30, then monthly
Kanazawa et al., 1991 (28)	Article	Single center, no blinding	None	NA	EIS plus vasopressin or balloon tamponade if required	EIS at day 0, then weekly
Vinel et al., 1992 (29)	Article	Single center, no blinding	None	Previous treatment with β -blockers or EIS, contraindication to β -blockers, portosystemic shunt, HCC	EIS plus vasopressin or balloon tamponade if required	EIS at days 0, 7, and 14, then monthly
Avgerinos et al., 1993 (30)	Article	Single center, no blinding	None	Previous treatment with β -blockers or EIS, contraindication to β -blockers, HCC, advanced liver disease	Somatostatin or balloon tamponade if required	EIS at day 2, then weekly
Lo et al., 1993 (31)	Article	Single center, no blinding	None	Previous treatment with β -blockers, contraindication to β -blockers, malignant disease	EIS	EIS at day 0, then every 2–3 wk
Acharya et al., 1993 (32)	Article	Single center, double-blinded	Noncirrhotic portal hypertension, Child classes A and B	Previous treatment with β -blockers or EIS, contraindication to β -blockers, portosystemic shunt, HCC	Vasopressin or balloon tamponade if required	EIS at day 7, then every 10 d
Villanueva et al., 1994 (33)	Article	Single center, no blinding	Child classes A and B	Previous treatment with β -blockers, contraindication to β -blockers, noncirrhotic portal hypertension, HCC, portal venous thrombosis, bleeding from gastric varices, Child class C, terminal disease	EIS	EIS at day 0, 4, 10, and 30, then monthly
Vickers et al., 1994 (34)	Article	Multicenter, no blinding	Noncirrhotic portal hypertension	Previous treatment with EIS, contraindication to β -blockers, malignant disease, age >75 y	EIS plus vasopressin or balloon tamponade if required	EIS at day 0, then every 3 wk
Elsayed et al., 1996 (35)	Article	Single center, no blinding	Noncirrhotic portal hypertension	Previous treatment with β -blockers, contraindication to β -blockers portosystemic shunt, bleeding from gastric varices, terminal disease	EIS plus terlipressin or balloon tamponade if required	EIS at day 0, then every 2 wk

Table 1—Continued

Drug Therapy†	Patients, n		Follow-up (Range or SD), mo	Withdrawals and Dropouts, n (%)	Time to Start of β-Blocker Therapy, d	Time to Variceal Obliteration (Range or SD), wk	Endoscopic Sessions to Variceal Obliteration (Range or SD), n
	Eligible	Included					
Propranolol bid, stopped at variceal eradication	NA	C, 26; E, 27	1.3 (0.7–6)	C, 1 (4); E, 0	1	C, 7 (3–20); E, 6 (2–26)	C, 4 (3–8); E, 4 (2–8)
Long-acting propranolol, 160 mg qd (fixed doses), stopped at variceal eradication	NA	C, 15; E, 16	5.2 (2.7–7.4)	C, 0; E, 0	2	C, 23.3 (5–27.9); E, 21.6 (17.9–35.4)	C, 5 (1–6); E, 5 (4–7)
Nadolol qd, stopped at variceal eradication	42	C, 14; E, 14	2 (0.8–2.7)	C, 4 (28); E, 0	5	C, 7.6 (2.9–10.7); E, 8.9 (4.3–12.9)	NA
Long-acting propranolol bid, stopped at variceal eradication	NA	C, 19; E, 22	7.9 (1.6)	C, 0; E, 0	3	C, 30.8 (5.2); E, 32.4 (7.6)	NA
Nadolol, 80 mg qd (fixed doses), stopped at variceal eradication	NA	C, 30; E, 30	6	NA	NA	NA	NA
Propranolol bid	NA	C, 20; E, 23	26.5 (19.5)	C, 3 (15); E, 2 (9)	26	NA	C, 4.8 (1.0); E, 4.5 (1.6)
Propranolol, stopped at variceal eradication	91	C, 39; E, 35	3.3 (2.7)	C, 1 (2.6); E, 0	3	C, 14.5 (12); E, 13.1 (11.3)	C, 4.6 (2.1); E, 4.7 (2.1)
Propranolol bid	239	C, 45; E, 40	24.2 (11.5)	C, 6 (13); E, 7 (17)	5.3	C, 6.7 (1–18); E, 5.8 (2–15)	C, 5.3 (1–12); E, 5 (2–10)
Propranolol bid, started after variceal eradication	NA	C, 26; E, 27	28	C, 4 (15); E, 2 (7)	90	C, 12.4 (4); E, 11.6 (2.8)	NA
Propranolol bid	155	C, 58; E, 56	24.2 (9.8)	C, 1 (2); E, 0	7	C, 10.1 (5.2); E, 9.9 (3.1)	C, 7.6 (3.1); E, 7.4 (2.8)
Nadolol qd	78	C, 22; E, 18	25.8 (10.2)	C, 7 (31.8); E, 0	4	NA	C, 3.9 (1.5); E, 4 (1.4)
Long-acting propranolol, 160 mg qd (fixed doses)	113	C, 39; E, 34	24	C, 9 (23); E, 2 (6)	2	C, 31.7; E, 34.7	C, 5 (3.64); E, 4 (2.77)
Propranolol bid	200	C, 70; E, 70	21 (17–24)	C+E, 38 (23.6)	3	C, 9.5; E, 9.5	C+E, 4

Continued on following page

Table 1—Continued

Study, Year (Reference)	Type of Publication	Trial Design	Additional Inclusion Criteria*	Exclusion Criteria	Management of the Index Episode of Acute EVB	Endoscopic Therapy and Interval of Sessions
Benedeto-Stojanov et al., 2000 (37)	Abstract	Single center, no blinding	None	NA	NA	EIS weekly
Lo et al., 2000 (36)	Article	Single center, no blinding	Age 20–70 y	Previous treatment with β -blockers, EBL, or EIS; contraindication to β -blockers; portosystemic shunt; HCC; malignant disease; gastric varices; encephalopathy grade II or higher	EBL	EBL at day 0, then every 3 wk
Sollano et al., 2001 (38)	Abstract	Single center, no blinding	None	NA	EBL	EBL at day 0, then every 10 d
de la Peña et al., 2005 (39)	Article	Multicenter, no blinding	Age 18–75 y	Previous treatment with EBL or EIS, contraindication to β -blockers, portosystemic shunt, HCC, bleeding from gastric varices, portal venous thrombosis, refractory ascites, anesthesia stage IV or V	EBL or EIS plus somatostatin	EBL at day 0, then every 10 d
Jha et al., 2007 (40)	Abstract	Single center, no blinding	None	NA	NA	EBL weekly
Combination therapy vs. drug therapy						
O'Connor et al., 1989 (41)	Article	Single center	Child class C	Other source of bleeding	Vasopressin or balloon tamponade if required	EIS at days 2 and 7, then monthly
Ink et al., 1992 (42)	Article	Multicenter	Child classes B and C	Previous treatment with β -blockers or EIS, contraindication to β -blockers, HCC, debilitating disease	Vasopressin or balloon tamponade if required	EIS at days 5, 12, and 19, then monthly
Signorelli et al., 1996 (43)	Abstract	Single center	None	NA	NA	EIS weekly
Lo et al., 2005 (8)	Abstract	Single center	None	HCC, debilitating disease	EBL	EBL at day 0, then monthly
García-Pagán et al., 2006 (9)	Abstract	Multicenter	None	Previous treatment with β -blockers, contraindication to β -blockers or isosorbide-5-monomonitrate, portosystemic shunt, EBL within 3 mo, HCC, renal insufficiency, Child score >12 points, portal venous thrombosis, bleeding from gastric varices	EBL plus somatostatin or terlipressin	EBL at day 0, then every 2 wk

bid = twice a day; C = combination therapy group; D = drug therapy group; E = endoscopic therapy group; EBL = endoscopic band ligation; EIS = endoscopic injection sclerotherapy; EVB = esophageal variceal bleeding; HCC = hepatocellular carcinoma; NA = not available; qd = every day.

* Inclusion criteria in addition to cirrhosis and esophageal variceal bleeding.

† β -Blocker dose was titrated to heart rate response in all trials, except in 3 trials using fixed doses (23, 27, 34).

Table 1—Continued

Drug Therapy†	Patients, <i>n</i>		Follow-up (Range or SD), <i>mo</i>	Withdrawals and Dropouts, <i>n</i> (%)	Time to Start of β-Blocker Therapy, <i>d</i>	Time to Variceal Obliteration (Range or SD), <i>wk</i>	Endoscopic Sessions to Variceal Obliteration (Range or SD), <i>n</i>
	Eligible	Included					
Propranolol bid	NA	C, 30; E, 35	38.8	NA	NA	NA	NA
Nadolol qd + sucralfate, 1 g qd	183	C, 62; E, 60	21.5	C, 2 (3); E, 1 (2)	2	C, 7.3 (1.7); E, 7.8 (1.43)	C, 3.3 (0.6); E, 3.6 (0.5)
Propranolol bid, started after variceal eradication	NA	C, 15; E, 16	9.6 (1.2)	NA	NA	NA	NA
Nadolol qd	240	C, 37; E, 43	16.4 (7.9)	C, 3 (8); E, 0	5	NA	C, 3 (1–7); E, 3 (1–7)
Propranolol bid + isosorbide-5- mononitrate, 40 mg qd	NA	C, 79; E, 92	16	NA	NA	NA	NA
Propranolol bid	104	C, 31; D, 31	24 (27–65)	NA	2	–	–
Propranolol bid	543	C, 65; D, 66	24	C, 13 (20); D, 19 (29)	5	–	–
Nadolol qd	NA	C, 42; D, 42	28 (9)	NA	NA	–	–
Nadolol qd + isosorbide-5- mononitrate, 20 mg bid	NA	C, 60; D, 60	23	NA	NA	–	–
Nadolol qd + isosorbide-5- mononitrate, 20 mg bid	182	C, 80; D, 79	11	14	7	–	–

half fulfilled more than 4. Eight articles (29–33, 35, 41, 42) were unclear about how the allocation sequence was generated, whereas 8 trials had adequate concealment (9, 22, 23, 26, 28, 34, 36, 39). In 1 trial, both generation and concealment of allocation were unclear (30). The baseline characteristics of treatment and control groups were balanced in all trials. Investigators were blinded in 2 trials comparing combination therapy with endoscopic therapy (23, 32). Nine trials published as articles reported performing an intention-to-treat analysis (9, 26, 30–32, 34, 36, 39, 42). The reasons for withdrawal were unclear in 5 trials (22, 23, 29, 35, 41).

Primary Outcomes in Trials of Combination versus Endoscopic Therapy

All 18 trials comparing combination and endoscopic therapy contributed to the assessment of primary outcomes. Combination therapy was more effective than endoscopic therapy at preventing rebleeding in 7 trials (23, 28–30, 35, 36, 39) and did not differ from endoscopic therapy in the other 11 (22, 25–27, 31–34, 37, 38, 40); however, rebleeding was less frequent overall with combination therapy (25% with combination therapy vs. 37% with endoscopic therapy). We found substantial clinical and statistical heterogeneity among the included trials ($I^2 = 61\%$; $P < 0.001$). The random-effects estimate for the pooled RR for bleeding showed that combination ther-

apy reduced rebleeding (RR, 0.68 [95% CI, 0.52 to 0.89]) (Figure 2, top; Appendix Figure 1, available at www.annals.org).

Meta-analyses stratified by type of publication, procedure, study design, and patient characteristics showed similar findings (Table 4) (22, 23, 25–40). We observed a favorable effect of combination therapy on rebleeding with either sclerotherapy or banding, and trials without intention-to-treat analyses overestimated the effect of combination therapy. In metaregression analysis, no covariate was related to treatment effect. The funnel plot for rebleeding seemed asymmetrical, and the Egger test confirmed that publication bias may affect the pooled RR for these studies ($P = 0.010$).

Pooled analyses showed a non-statistically significant effect favoring combination therapy for reducing mortality (14% with combination therapy vs. 17% with endoscopic therapy; Peto OR, 0.78 [CI, 0.58 to 1.07]; $I^2 = 0\%$; $P = 0.85$) (Figure 2, bottom; Appendix Figure 2, available at www.annals.org). Trials with longer follow-up showed an effect size close to that observed in the overall analysis (Peto OR, 0.71 [CI, 0.48 to 1.03]), whereas trials with shorter follow-up did not show any effect (Peto OR, 0.95 [CI, 0.57 to 1.6]) (Table 4) (22, 23, 25–40). Combination therapy seemed to reduce the mortality rate in trials with intention-to-treat designs (Peto OR, 0.65 [CI, 0.42 to

Table 2. Patient Characteristics

Study, Year (Reference)	Mean Age (Range or SD), y	Men, %	Noncirrhotic Portal Hypertension, %	Alcoholic Cause, %	Child Class C, %
Combination therapy vs. endoscopic therapy					
Westaby et al., 1986 (22)	C, 46 (2.7); E, 51 (2.7)	C, 62; E, 63	C, 19; E, 15	C, 48; E, 39	C, 48; E, 35
Jensen and Krarup, 1989 (23)	C, 46 (27–71); E, 47 (34–36)	C, 100; E, 75	C, 0; E, 0	C, 80; E, 87	C, 26; E, 31
Bertoni et al., 1990 (25)	C, 63 (1.8); E, 55 (3)	C, 57; E, 71	C, 0; E, 0	C, 50; E, 64	C, 36; E, 36
Lundell et al., 1990 (26)	C, 58 (4); E, 55 (3)	C, 47; E, 59	NA	C, 58; E, 68	C, 47; E, 54
Gerunda et al., 1990 (27)	NA	NA	C, 0; E, 0	C, 50; E, 50	C, 0; E, 0
Kanazawa et al., 1991 (28)	C, 51 (4.8); E, 50 (12.3)	C, 80; E, 83	C, 0; E, 0	C, 45; E, 48	C, 15; E, 17
Vinel et al., 1992 (29)	C, 55 (12); E, 57 (11.3)	C, 77; E, 81	C, 0; E, 0	C, 84; E, 94	NA
Avgerinos et al., 1993 (30)	C, 58 (7.3); E, 59 (11)	C, 64; E, 80	C, 0; E, 0	C, 20; E, 33	C, 9; E, 5
Lo et al., 1993 (31)	C, 54 (5.6); E, 51 (3.5)	C, 88; E, 93	C, 0; E, 0	C, 12; E, 15	C, 8; E, 4
Acharya et al., 1993 (32)	C, 36 (16–53); E, 34 (15–50)	C, 84; E, 86	C, 41; E, 32	C, 9; E, 11	C, 0; E, 0
Villanueva et al., 1994 (33)	C, 55 (12); E, 59 (12)	C, 59; E, 56	C, 0; E, 0	C, 45; E, 56	C, 0; E, 0
Vickers et al., 1994 (34)	C, 57 (20–76); E, 53 (14–75)	C, 64; E, 53	C, 15; E, 15	C, 33; E, 35	C, 21; E, 26
Elsayed et al., 1996 (35)	C, 43 (22–66); E, 43 (20–64)	C, 86; E, 83	C, 66; E, 64	NA	C, 16; E, 17
Benedeto-Stojanov et al., 2000 (37)	NA	NA	C, 0; E, 0	NA	NA
Lo et al., 2000 (36)	C, 53 (12); E, 51 (11)	C, 75; E, 79	C, 0; E, 0	C, 28; E, 32	C, 31; E, 35
Sollano et al., 2001 (38)	NA	NA	C, 0; E, 0	NA	NA
de la Peña et al., 2005 (39)	C, 60 (36–75); E, 60 (18–75)	C, 62; E, 63	C, 0; E, 0	C, 63; E, 70	C, 28; E, 30
Jha et al., 2007 (40)	NA	NA	NA	NA	NA
Combination therapy vs. drug therapy					
O'Connor et al., 1989 (41)	C+D, 54 (11)	C+D, 72	C+D, 0	C+D, 82	C+D, 81
Ink et al., 1992 (42)	C, 54 (11); D, 52 (10)	C, 80; D, 74	0	C, 97; D, 95	C, 35; D, 53
Signorelli et al., 1996 (43)	NA	NA	0	C, 34; D, 29	NA
Lo et al., 2005 (8)	NA	NA	NA	NA	NA
García-Pagán et al., 2006 (9)	C, 56 (11); D, 57 (12)	C, 68; D, 81	0	C, 54; D, 49	C, 23; D, 22

C = combination therapy group; D = drug therapy group; E = endoscopic therapy group; NA = not available.

Table 3. Methodological Quality of Trials Published as Articles

Study, Year (Reference)	Generation of Allocation Sequence*	Allocation Concealment†	Successful Randomization‡	Investigator Blinding§	Intention-to-Treat Analysis	Withdrawals and Dropouts¶
Combination therapy vs. endoscopic therapy						
Westaby et al., 1986 (22)	Adequate	Unclear	Yes	No	No	No
Jensen and Krarup, 1989 (23)	Adequate	Yes	Yes	Yes	No	No
Lundell et al., 1990 (26)	Adequate	Unclear	Yes	No	Yes	Yes
Kanazawa et al., 1991 (28)	Adequate	Yes	Yes	No	No	Yes
Vinel et al., 1992 (29)	Unclear	Yes	Yes	No	No	No
Avgerinos et al., 1993 (30)	Unclear	Unclear	Yes	No	Yes	Yes
Acharya et al., 1993 (32)	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Lo et al., 1993 (31)	Unclear	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Villanueva et al., 1994 (33)	Unclear	Yes	Yes	No	No	Yes
Vickers et al., 1994 (34)	Adequate	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Elsayed et al., 1996 (35)	Unclear	Yes	Yes	No	No	No
Lo et al., 2000 (36)	Adequate	Yes	Yes	No	Yes	Yes
de la Peña et al., 2005 (39)	Adequate	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Combination therapy vs. drug therapy						
O'Connor et al., 1989 (41)	Unclear	Yes	Yes	No	No	No
Ink et al., 1992 (42)	Unclear	Yes	Yes	No	Yes	Yes
García-Pagán et al., 2006 (9)	Adequate	Yes	Yes	No	Yes	Yes

* Allocation considered adequate when the sequence of random numbers was computer-generated.

† Method used (central randomization, sealed envelopes) prevented the investigators from knowing which treatment was next before allocation.

‡ Balance existed between the baseline characteristics of the treatment and control groups.

§ Blinding of therapies explicitly mentioned in the report.

|| Explicit mention in the report that all randomized patients were analyzed in the group to which they were originally allocated, regardless of the treatment received (intention-to-treat principle).

¶ Numbers and reasons provided in the report.

0.98]). The funnel plot for mortality seemed symmetrical (asymmetry coefficient, -0.53 ; $P = 0.30$).

Primary Outcomes in Trials of Combination versus Drug Therapy

All 5 trials comparing combination and drug therapy contributed to the assessment of rebleeding. We found no heterogeneity. Pooled RR by fixed-effects model favored combination therapy more than drug therapy for preventing rebleeding (37% vs. 53%; RR, 0.71 [CI, 0.59 to 0.86]; $I^2 = 0\%$; $P = 0.79$) (Figure 3). Combination therapy also seemed to reduce mortality (26% vs. 33%; Peto OR, 0.70 [CI, 0.46 to 1.06]; $I^2 = 33\%$; $P = 0.22$) (Figure 3) (8, 9, 41, 42).

Secondary Outcomes

Fifteen of 18 trials that compared combination and endoscopic therapy, comprising 1125 patients, reported data on variceal rebleeding (22, 23, 25–28, 30–32, 34–36, 38–40). The proportion of rebleeding events was lower with combination therapy (107 events in 560 patients [19%]) than with endoscopic therapy (156 events in 565 patients [28%]). We found substantial between-trial statistical heterogeneity ($I^2 = 50\%$; $P = 0.01$), and the random-effects analysis for the pooled RR showed that combination therapy significantly reduced rebleeding (RR, 0.68 [CI, 0.49 to 0.95]). Eight trials that reported incidence of variceal recurrence (24, 30–32, 34–36, 39)

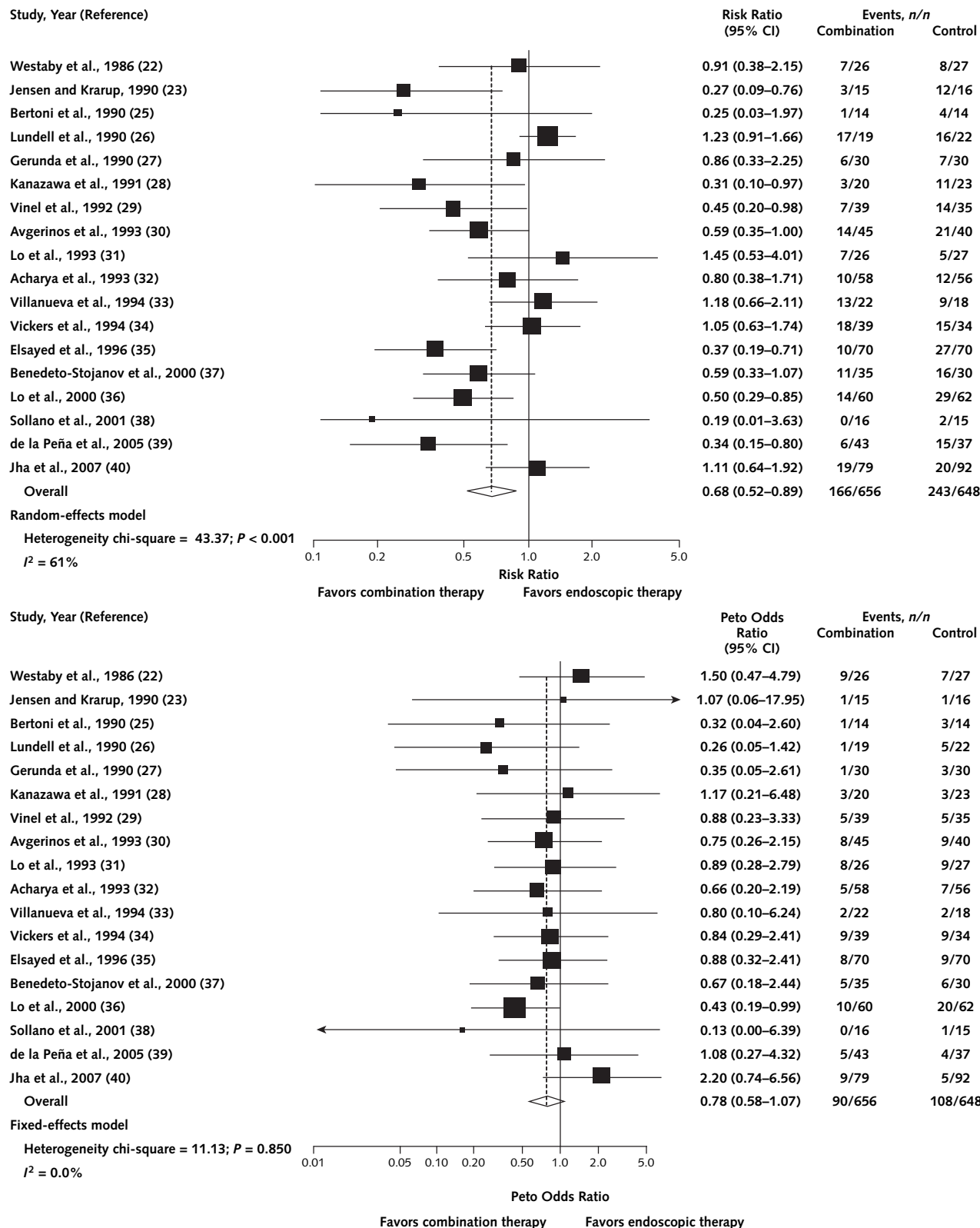
showed an advantage to combination therapy (RR, 0.64 [CI, 0.53 to 0.77]) with little evidence of statistical heterogeneity ($I^2 = 0\%$; $P = 0.520$).

Four of 5 trials comparing combination therapy with drug therapy reported data on variceal rebleeding (8, 9, 41, 42) and showed an advantage of combination therapy over drug therapy (RR, 0.59 [CI, 0.47 to 0.75]) with modest evidence of statistical heterogeneity ($I^2 = 37\%$; $P = 0.18$). None of the 5 trials reported variceal recurrence.

Adverse Events

Fifteen studies that compared combination and endoscopic therapy, comprising 1024 patients, reported adverse events. The reports differed in their definitions and in the severity of these events. Common consequences of endoscopic therapy, such as esophageal ulcers or retrosternal pain, were reported in some trials (22, 23, 28, 31, 32, 35, 36, 39) but not others (25, 26, 29, 31, 33, 34). Esophageal ulcer-related bleeding was reported in 19 patients in the combination therapy groups and 21 patients in the endoscopic therapy groups. Asthenia was the most commonly reported β -blocker-related side effect. Most trials were unblinded, and patient withdrawals because of side effects occurred almost exclusively in the group receiving β -blockers (29 withdrawals among 426 patients [7%] in the combination therapy groups vs. 1 withdrawal among 412 patients [0.2%] in the endoscopic therapy groups).

Figure 2. Forest plots of rebleeding events (top) and mortality (bottom) in trials comparing combination therapy with endoscopic therapy.



The size of the squares is proportional to the weight of the studies. Horizontal lines indicate the 95% CIs. **Top.** Rebleeding events and risk ratios. Squares represent the relative risk for rebleeding events. **Bottom.** Mortality and Peto odds ratios. Squares represent the Peto odds ratio for mortality.

Table 4. Metaregression and Stratified Meta-analysis: Combination Therapy versus Endoscopic Therapy

Variable	Trials, <i>n</i>	Patients, <i>n</i>	Rebleeding			Mortality		
			<i>P</i> Value*	Relative Risk (95% CI)	Heterogeneity <i>P</i> Value (<i>I</i> ²)	<i>P</i> Value*	Peto Odds Ratio (95% CI)	Heterogeneity <i>P</i> Value (<i>I</i> ²)
All trials	18	1304	–	0.68 (0.52–0.89)	<0.001 (61%)	–	0.78 (0.58–1.07)	0.85 (0%)
Trial quality†								
Publication type			0.81			0.70		
Abstract	5	355		0.77 (0.54–1.11)	0.34 (11%)		0.89 (0.44–1.81)	0.24 (27%)
Article	13	949		0.66 (0.48–0.92)	<0.001 (70%)		0.76 (0.54–1.07)	0.94 (0%)
Generation of allocation sequence			0.79			0.75		
Unclear	6	506		0.64 (0.49–0.84)	0.06 (54%)		0.81 (0.49–1.32)	1.0 (0%)
Adequate	7	443		0.61 (0.36–1.04)	<0.001 (79%)		0.72 (0.45–1.16)	0.52 (0%)
Allocation concealment			0.22			0.86		
Unclear	3	179		0.89 (0.50–1.61)			0.88 (0.43–1.78)	0.26 (26%)
Yes	10	770		0.59 (0.41–0.86)			0.79 (0.58–1.09)	0.98 (0%)
Investigator blinding			0.52			0.91		
Yes	2	145		0.49 (0.17–1.45)	0.09 (64%)		0.73 (0.27–2.01)	0.77 (0%)
No	11	804		0.68 (0.48–0.98)	0.00 (72%)		0.83 (0.62–1.11)	0.88 (0%)
Intention-to-treat analysis			0.24			0.19		
Yes	7	568		0.77 (0.52–1.16)	0.00 (71%)		0.65 (0.42–0.98)	0.79 (0%)
No	6	381		0.53 (0.31–0.90)	0.02 (62%)		1.04 (0.58–1.85)	0.99 (0%)
Withdrawals and dropouts			0.28			0.25		
Yes	9	651		0.76 (0.53–1.10)	<0.001 (69%)		0.74 (0.54–1.03)	0.89 (0%)
No	4	298		0.55 (0.28–0.72)	0.27 (23%)		1.06 (0.62–1.79)	0.91 (0%)
Endoscopic therapy								
Type of procedure			0.54			0.96		
EIS	14	900		0.71 (0.52–0.96)	0.01 (62%)		0.78 (0.54–1.12)	0.98 (0%)
EBL	4	404		0.62 (0.44–0.87)	0.16 (40%)		0.79 (0.44–1.43)	0.09 (54%)
Time to variceal obliteration			0.125			0.83		
<10 wk	5	542		0.56 (0.42–0.73)	0.48 (0%)		0.76 (0.52–1.09)	0.58 (0%)
≥10 wk	5	272		0.80 (0.46–1.40)	0.01 (74%)		0.84 (0.52–1.36)	0.80 (0%)
Sessions to variceal obliteration			0.96			0.85		
<5	5	420		0.59 (0.36–0.97)	0.02 (63%)		0.82 (0.54–1.23)	0.50 (0%)
≥5	6	435		0.59 (0.39–0.88)	0.10 (46%)		0.85 (0.54–1.31)	1.00 (0%)
Cause and stage of chronic liver disease								
Inclusion of patients with noncirrhotic portal hypertension			0.77			0.49		
No	14	924		0.66 (0.47–0.91)	<0.001 (65%)		0.73 (0.50–1.06)	0.72 (0%)
Yes	4	380		0.70 (0.44–1.21)	0.08 (55%)		0.92 (0.53–1.59)	0.80 (0%)
Patients with alcoholic cirrhosis			0.81			0.66		
<50%	7	543		0.70 (0.55–0.90)	0.19 (32%)		0.75 (0.50–1.13)	0.75 (0%)
≥50%	7	354		0.62 (0.34–1.13)	<0.001 (78%)		0.63 (0.32–1.22)	0.83 (0%)
Patients with Child class C cirrhosis			0.86			0.64		
<20%	7	535		0.65 (0.50–0.86)	0.07 (49%)		0.78 (0.48–1.28)	1.0 (0%)
≥20%	7	428		0.63 (0.37–1.08)	<0.001 (78%)		0.67 (0.41–1.07)	0.50 (0%)
Design of the trial								
Time to start of β-blocker therapy			0.94			0.75		
<3.5 d	7	534		0.63 (0.38–1.04)	<0.001 (80%)		0.79 (0.55–1.13)	0.58 (0%)
≥3.5 d	7	443		0.66 (0.43–1.03)	0.07 (48%)		0.84 (0.55–1.29)	0.97 (0%)
Length of follow-up			0.99			0.36		
<18 mo	9	569		0.64 (0.39–1.04)	<0.001 (69%)		0.95 (0.57–1.6)	0.42 (2%)
≥18 mo	9	735		0.68 (0.50–0.93)	0.04 (50%)		0.71 (0.48–1.03)	0.98 (0%)

EBL = endoscopic band ligation; EIS = endoscopic injection sclerotherapy.

* Univariate metaregression.

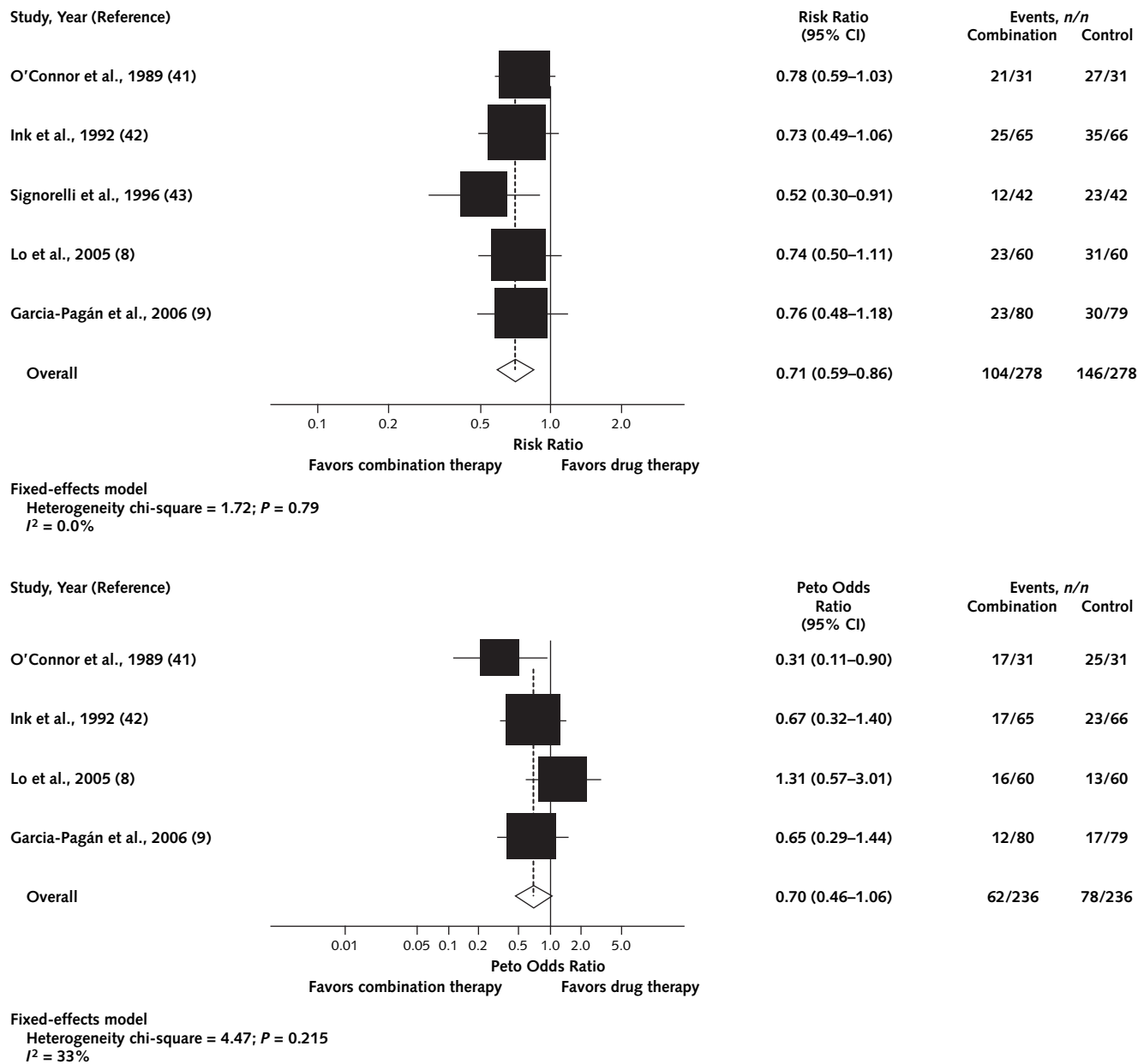
† Efficacy of randomization not shown in stratified meta-analysis because all trials were located in the same stratum.

DISCUSSION

Our findings suggest that a combination of endoscopic and drug therapy is better than either treatment alone in the prevention of overall and variceal rebleeding in patients with cirrhosis and an initial variceal bleeding event. The effect of combination therapy was observed regardless of

whether injection sclerotherapy or variceal banding was used, although variceal banding has been shown to be safer and more effective than sclerotherapy for prevention of variceal rebleeding (4, 10–12). Metaregression and stratified meta-analyses based on a priori, trial-level covariates showed little association with the effect of combination

Figure 3. Forest plots of rebleeding events (top) and mortality (bottom) in trials comparing combination therapy with drug therapy.



The size of the squares is proportional to the weight of the studies. Horizontal lines indicate 95% CIs. **Top.** Rebleeding events and risk ratios. Squares represent the relative risk for rebleeding events. **Bottom.** Mortality and Peto odds ratios. Squares represent the Peto odds ratio for mortality.

therapy on preventing variceal rebleeding or mortality and could not explain the statistical heterogeneity observed for rebleeding outcomes.

Combination therapy also reduced mortality; however, the effect was more modest than that for rebleeding prevention and not statistically significant. Sparse mortality data probably contributed to the apparent lack of effect on mortality rate; deaths related to acute variceal bleeding episodes have decreased over the past 2 decades (3), whereas causes of death unrelated to portal hypertension and vari-

ces, such as hepatocellular carcinoma, have increased and are unlikely to be modified by endoscopic or drug therapy.

The advantages of adjunctive drug or endoscopic therapy in prevention of rebleeding should be weighed against the potential for more adverse events. Patient withdrawals because of side effects occurred almost exclusively in the β -blocker group. However, the quality of adverse event reporting varied and often quantified overall rather than per-patient events. Also, most trials did not distinguish serious from nonserious adverse events and the trials were

not double-blinded for both drug and endoscopic therapies.

Our study has several limitations. The quality of the studies varied. Randomization was adequate in all trials; however, 7 of the articles did not explicitly state that analysis of data adhered to the intention-to-treat principle, which could lead to overestimation of treatment effect in these trials, and we could not assess the quality of 4 of the 5 trials reported as abstracts. Analyses did not identify an association between components of quality and rebleeding risk, and the effect size in favor of combination therapy remained statistically significant when we excluded trials that were reported as abstracts.

Publication bias might account for some of the effect we observed. Smaller trials are, in general, analyzed with less methodological rigor than larger studies (19), and an asymmetrical funnel plot suggests that selective reporting may have led to an overestimation of effect sizes in small trials.

We are less concerned by the variability in patient populations and length of follow-up. Summary estimates did not change when we stratified patients by severity and cause of cirrhosis, suggesting that differences in liver disease across studies had no great influence on our analysis. In addition, summary estimates stratified by duration of follow-up were similar even though trials could be distinctly divided into those with shorter and those with longer follow-up.

Finally, it can be argued that patients who receive combination therapy have a greater risk for rebleeding events than that observed in patients who receive and respond to β -blocker therapy (30% vs. 14%), as defined by a reduction in hepatic venous pressure gradient to 12 mm Hg or lower or to at least 20% of the baseline value (45, 46), and therefore the addition of endoscopic therapy would only increase costs and the risk for complications. However, hepatic venous pressure gradient measurement is not commonly used to determine whether patients are responding to β -blocker therapy, and no studies have evaluated the use of endoscopy as rescue therapy for patients whose hepatic venous pressure gradient suggests that they are not responding to drug therapy. Therefore, pending direct comparison of these 2 management strategies, the data in our study confirm that a combination of endoscopic and drug therapy is appropriate for the secondary prevention of rebleeding in patients with an initial esophageal variceal bleeding event.

In summary, our meta-analysis supports combining endoscopic and β -blocker therapy to prevent variceal rebleeding in patients with cirrhosis. The effect of combination therapy on survival is uncertain, and the findings cannot be generalized to patients different from those in the trials, such as those with noncirrhotic variceal bleeding, those already receiving β -blockers, and those who have received banding or had drug therapy as primary treat-

ment. Further studies are needed to define subgroups of patients more likely to benefit from combination therapy.

From Hospital Universitario Ramón y Cajal, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Alce Ingeniería, Unidad I+D Asociada al Centro Nacional de Biotecnología (CSIC), Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), Centro de Investigación Biomédica en Red en Epidemiología y Salud Pública (Ciberesp), Universidad Complutense, Universidad de Alcalá, Madrid, Spain.

Acknowledgment: The authors thank Ana Burton and Kimiyo Nishimura for their assistance with English and Japanese translations, respectively.

Grant Support: From the Spanish Ministry of Health, Instituto de Salud Carlos III, CM04/00132 (Dr. González) and PI051871, Ciberehd (Drs. Bañares and Albillos); Fundación para la Investigación Biomédica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Dr. Gomez-Camarero); the Fundación Mutua Madrileña (Drs. Bañares and Albillos [FundaciónMM-2006-001 for Dr. Albillos]); and the Spanish Ministry of Education, BFU 2006-09280/BFI (Dr. Albillos). Ciberesp and Ciberehd are funded by the Instituto de Salud Carlos III.

Potential Financial Conflicts of Interest: None disclosed.

Requests for Single Reprints: Agustín Albillos, MD, PhD, Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Carretera de Colmenar km 9.100, 28034 Madrid, Spain; e-mail, aalbillosm@meditex.es.

Current author addresses are available at www.annals.org.

References

1. D'Amico G. Esophageal Varices: From Appearance to Rupture; Natural History and Prognostic Indicators. In: Portal Hypertension in the 21st Century. Groszmann RJ, Bosch J, eds. Dordrecht, the Netherlands: Kluwer Academic; 2004:147-54.
2. D'Amico G, De Franchis R. Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003;38:599-612. [PMID: 12939586]
3. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology*. 2004;40:652-9. [PMID: 15349904]
4. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1995; 123:280-7. [PMID: 7611595]
5. Bosch J, García-Pagán JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet*. 2003; 361:952-4. [PMID: 12648985]
6. Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med*. 2001;345:669-81. [PMID: 11547722]
7. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis*. 1999;19:475-505. [PMID: 10643630]
8. Lo GH, Chen MH, Lai KH. A randomized, controlled trial of banding ligation plus drug therapy vs. drug therapy alone in the prevention of esophageal variceal rebleeding [Abstract]. *Gut*. 2005;54(Suppl VII):A78.
9. García-Pagán JC, Villanueva C, Albillos A, Bañares R, Planas R, Casado M, Bosch J. Nadolol + isosorbide-5-mononitrate (NAD+ISMN) vs. NAD+ISMN + endoscopic band ligation in the prevention of rebleeding in patients with cirrhosis. Preliminary results of a multicenter RCT [Abstract]. *J Hepatol*. 2006; 44(Suppl 2):S11.
10. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases and Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in

- cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46:922-38. [PMID: 17879356]
11. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD. Practice Guidelines Committee of American Association for Study of Liver Diseases and Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2086-102. [PMID: 17727436]
 12. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2005;43:167-76. [PMID: 15925423]
 13. Bañares R, Albillos A, Rincón D, Alonso S, González M, Ruiz-del-Arbol L, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology*. 2002;35:609-15. [PMID: 11870374]
 14. Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ*. 2001;323:42-6. [PMID: 11440947]
 15. Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26:53-77. [PMID: 16596572]
 16. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557-60. [PMID: 12958120]
 17. Thompson SG, Sharp SJ. Explaining heterogeneity in meta-analysis: a comparison of methods. *Stat Med*. 1999;18:2693-708. [PMID: 10521860]
 18. Thompson SG, Higgins JP. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med*. 2002;21:1559-73. [PMID: 12111920]
 19. Light RJ, Pillemer DB. *Summing Up. The Science of Reviewing Research*. Cambridge: Harvard Univ Pr; 1984.
 20. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315:629-34. [PMID: 9310563]
 21. Ioannidis JP, Trikalinos TA. The appropriateness of asymmetry tests for publication bias in meta-analyses: a large survey. *CMAJ*. 2007;176:1091-6. [PMID: 17420491]
 22. Westaby D, Melia W, Hegarty J, Gimson AE, Stellan AJ, Williams R. Use of propranolol to reduce the rebleeding rate during injection sclerotherapy prior to variceal obliteration. *Hepatology*. 1986;6:673-5. [PMID: 3525369]
 23. Jensen LS, Krarup N. Propranolol in prevention of rebleeding from oesophageal varices during the course of endoscopic sclerotherapy. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24:339-45. [PMID: 2660250]
 24. Jensen LS, Krarup N. Propranolol may prevent recurrence of oesophageal varices after obliteration by endoscopic sclerotherapy. *Scand J Gastroenterol*. 1990;25:352-6. [PMID: 2336545]
 25. Bertoni G, Fornaciari G, Beltrami M, Conigliaro R, Grazia Mortilla M, Ricci E, et al. Nadolol for prevention of variceal rebleeding during the course of endoscopic injection sclerotherapy: a randomized pilot study [Letter]. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12:364-5. [PMID: 2362110]
 26. Lundell L, Leth R, Lind T, Lönnroth H, Sjövall M, Olbe L. Evaluation of propranolol for prevention of recurrent bleeding from esophageal varices between sclerotherapy sessions. *Acta Chir Scand*. 1990;156:711-5. [PMID: 2264429]
 27. Gerunda GE, Zangrandi F, Merenda R, Granzotto P, Ancona E, Battaglia G, et al. Nadolol does not reduce early rebleeding in cirrhotics undergoing endoscopic variceal sclerotherapy (EVS): A multicenter randomized controlled trial [Abstract]. *Hepatology*. 1990;12:988.
 28. Kanazawa H, Watari A, Matsusaka S, Tada N, Miyata K, Saitoh H, et al. [Prospective controlled study of elective sclerotherapy plus oral propranolol for prevention of recurrent bleeding in cirrhotics with recent variceal hemorrhage]. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 1991;88:1341-8. [PMID: 1890760]
 29. Vinel JP, Lamouliatte H, Cales P, Combis JM, Roux D, Desmorat H, et al. Propranolol reduces the rebleeding rate during endoscopic sclerotherapy before variceal obliteration. *Gastroenterology*. 1992;102:1760-3. [PMID: 1568586]
 30. Avgerinos A, Rekoumis G, Klonis C, Papadimitriou N, Gouma P, Pournaras S, et al. Propranolol in the prevention of recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis undergoing endoscopic sclerotherapy. A randomized controlled trial. *J Hepatol*. 1993;19:301-11. [PMID: 8301065]
 31. Lo GH, Lai KH, Lee SD, Tsai YT, Lo KJ. Does propranolol maintain post-sclerotherapy variceal obliteration? A prospective randomized study. *J Gastroenterol Hepatol*. 1993;8:358-62. [PMID: 8374092]
 32. Acharya SK, Dasarathy S, Saksena S, Pande JN. A prospective randomized study to evaluate propranolol in patients undergoing long-term endoscopic sclerotherapy. *J Hepatol*. 1993;19:291-300. [PMID: 8301064]
 33. Villanueva C, Martínez FJ, Torras X, Sáinz S, Soriano G, González D, et al. [Nadolol as an adjuvant to sclerotherapy of esophageal varices for prevention of recurrent hemorrhaging]. *Rev Esp Enferm Dig*. 1994;86:499-504. [PMID: 7917561]
 34. Vickers C, Rhodes J, Chesner I, Hillenbrand P, Dawson J, Cockel R, et al. Prevention of rebleeding from oesophageal varices: two-year follow up of a prospective controlled trial of propranolol in addition to sclerotherapy. *J Hepatol*. 1994;21:81-7. [PMID: 7963426]
 35. Elsayed SS, Shiha G, Hamid M, Farag FM, Azzam F, Awad M. Sclerotherapy versus sclerotherapy and propranolol in the prevention of rebleeding from oesophageal varices: a randomised study. *Gut*. 1996;38:770-4. [PMID: 8707127]
 36. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Huang HC, Hsu PI, et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology*. 2000;32:461-5. [PMID: 10960435]
 37. Benedeto-Stojanov D, Bjelakovic G, Nagorni A. Prevention of recurrent upper gastrointestinal bleeding with propranolol in patients with cirrhosis undergoing endoscopic sclerotherapy [Abstract]. *J Hepatol*. 2000;32(Suppl):72.
 38. Sollano JD, Ismael AE, Barbaran RP, Lim EL. Propranolol prevents rebleeding after variceal ligation [Abstract]. *Gastrointest Endosc*. 2001;53:AB143.
 39. de la Peña J, Brullet E, Sanchez-Hernández E, Rivero M, Vergara M, Martín-Lorente JL, et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology*. 2005;41:572-8. [PMID: 15726659]
 40. 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 1):250A.
 41. O'Connor KW, Lehman G, Yune H, Brunelle R, Christiansen P, Hast J, et al. Comparison of three nonsurgical treatments for bleeding esophageal varices. *Gastroenterology*. 1989;96:899-906. [PMID: 2783678]
 42. Ink O, Martin T, Poynard T, Reville M, Anciaux ML, Lenoir C, et al. Does elective sclerotherapy improve the efficacy of long-term propranolol for prevention of recurrent bleeding in patients with severe cirrhosis? A prospective multicenter, randomized trial. *Hepatology*. 1992;16:912-9. [PMID: 1398497]
 43. Signorelli S, Paris B, Bonelli M, Girola M. Prevention of re-bleeding from varices: Trial of nadolol compared to nadolol plus sclerotherapy [Abstract]. *J Hepatol*. 1996;25(Suppl 1):92.
 44. Dowidar N, Hafez A, Abdel Baki M. Endoscopic sclerotherapy of oesophageal varices due to hepatosplenic schistosomiasis. A randomized controlled trial evaluating the effect of adjuvant propranolol therapy. *J Egypt Soc Parasitol*. 2005;35:773-86. [PMID: 16333887]
 45. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology*. 2006;131:1611-24. [PMID: 17101332]
 46. Albillos A, Bañares R, González M, Ripoll C, Gonzalez R, Catalina MV, et al. Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1116-26. [PMID: 17391317]

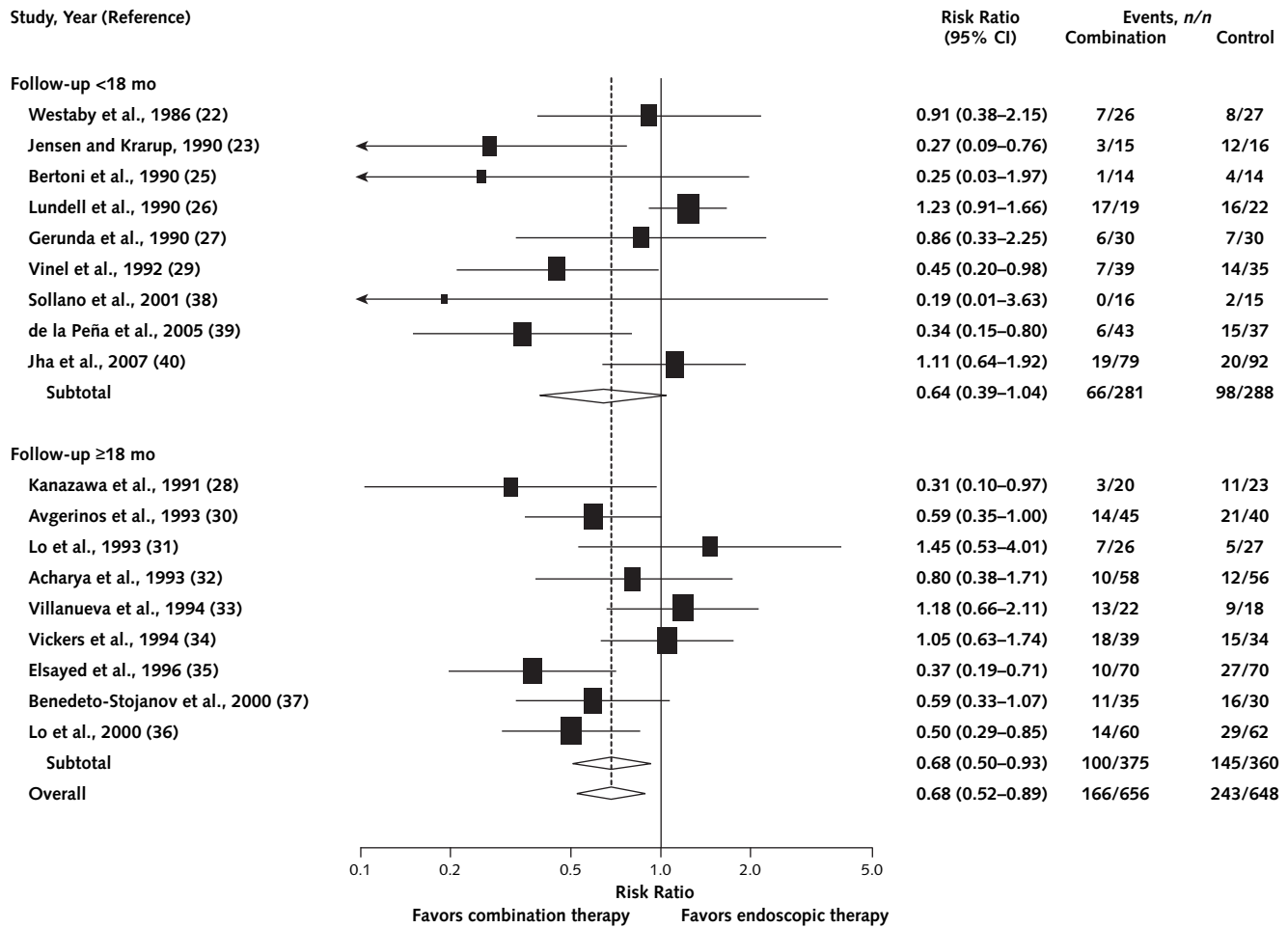
Current Author Addresses: Drs. González and Albillos: Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Carretera De Colmenar km 9.100, 28034 Madrid, Spain.

Dr. Zamora: Servicio de Bioestadística, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Carretera de Colmenar km 9.100, 28034 Madrid, Spain.

Drs. Gomez-Camarero and Bañares: Servicio de Gastroenterología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Calle Doctor Esquerdo 46, 28007 Madrid, Spain.

Dr. Molinero: Alce Ingeniería, Calle Fray Luis de León, Bajo D, 28230 Madrid, Spain.

Appendix Figure 1. Forest plot of risk for rebleeding events.

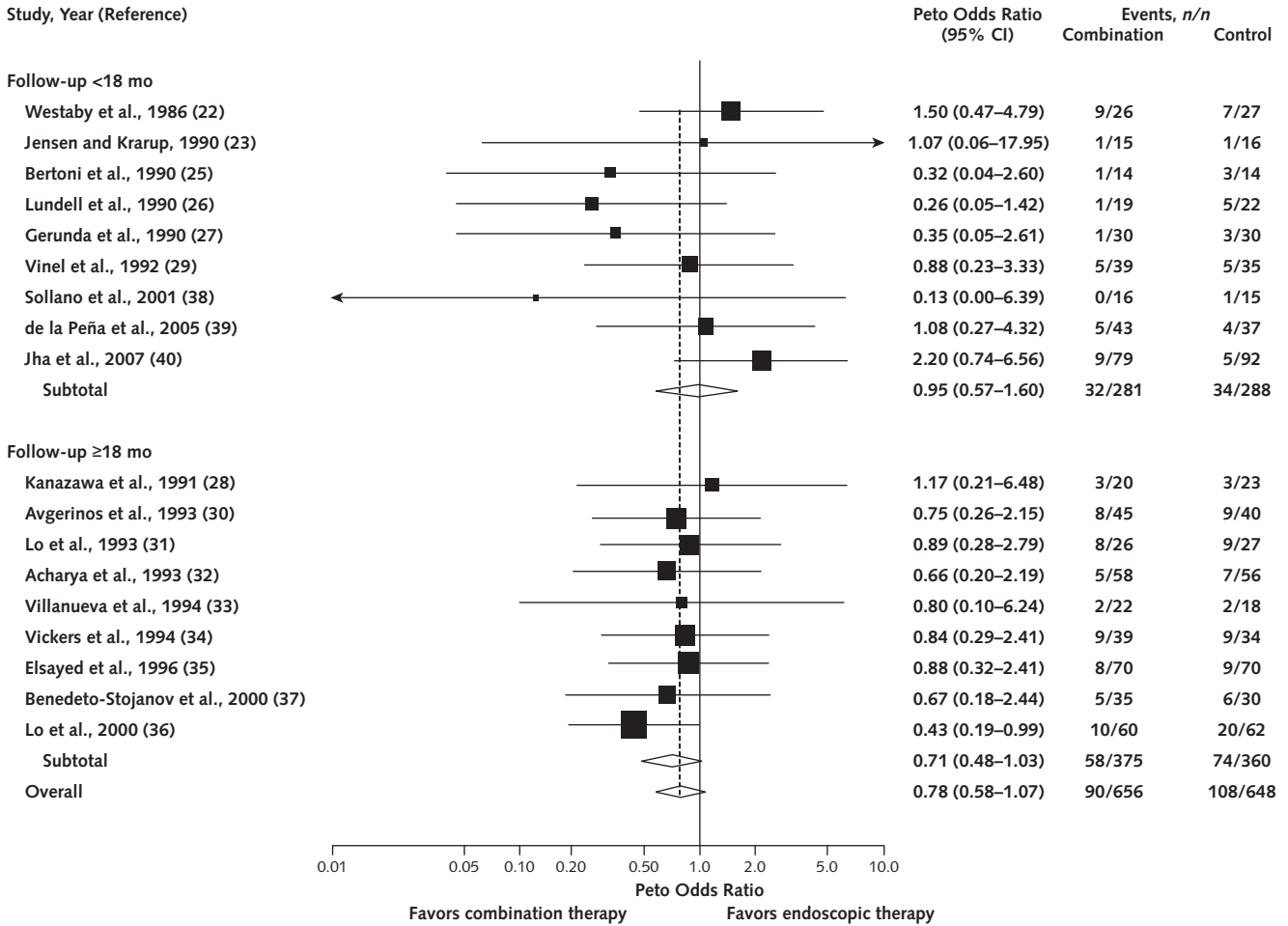


Random-effects model
Tests of heterogeneity:

	Heterogeneity Statistic	P	I ²
Follow-up <18 mo	25.49	0.001	68.6%
Follow-up ≥18 mo	15.93	0.043	49.8%
Overall	43.37	<0.001	60.8%
Overall test for heterogeneity between subgroups	1.94	0.163	–

Trials shown are the same as in Figure 2, top, stratified by length of follow-up. Horizontal lines indicate 95% CIs.

Appendix Figure 2. Forest plot of Peto odds ratio for mortality.



Fixed-effects model

Tests of heterogeneity:

	Heterogeneity Statistic	P	I ²
Follow-up <18 mo	8.15	0.42	1.8%
Follow-up ≥18mo	2.16	0.98	0.0%
Overall	11.13	0.85	0.0%
Overall test for heterogeneity between subgroups	0.83	0.36	–

Trials shown are the same as in Figure 2, bottom, stratified by length of follow-up. Horizontal lines indicate 95% CIs.