

Características de la hemorragia digestiva por varices esofagogástricas en pacientes con infección por el VIH

M.V. Catalina, J. Barrio, A. García, S. Alonso, D. Rincón, J.L. Pérez, O. Núñez, P. Menchén^a y R. Bañares

Servicio de Aparato Digestivo. Unidad de Hepatología y Hemodinámica Hepática. ^aUnidad de Endoscopia Digestiva. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

RESUMEN

OBJETIVOS: A consecuencia de sus similares vías de transmisión, es frecuente la coinfección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con virus hepatotropos (B y C). La enfermedad hepática se manifiesta más tempranamente en estos pacientes y evoluciona a cirrosis y sus complicaciones en menor espacio de tiempo. El objetivo de nuestro estudio fue determinar la incidencia y características clínicas de la hemorragia digestiva por varices esofagogástricas (HDV) en pacientes infectados por el VIH.

MÉTODOS: Se analizaron retrospectivamente 258 episodios consecutivos de HDV en pacientes cirróticos ocurridos entre enero de 1996 y enero de 2001, 20 de los cuales se produjeron en pacientes infectados por el VIH (7,8%).

RESULTADOS: En los pacientes con el VIH la edad media fue significativamente inferior y todos ellos presentaban hepatopatía por virus C. El gradiente de presión venosa hepática fue superior en los pacientes con el VIH ($22,8 \pm 3,4$ frente a $19,6 \pm 5,4$ mmHg; $p = 0,05$). No hubo diferencias en cuanto a la gravedad de la enfermedad hepática (Child-Pugh), requerimientos transfusionales, tratamiento realizado, hemostasia inicial, recidiva temprana, hemostasia definitiva y tratamiento de rescate con derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI). El desarrollo de complicaciones (infecciones bacterianas, encefalopatía hepática y ascitis), estancia hospitalaria y mortalidad fueron asimismo similares. La mortalidad no estuvo influida por el estadio VIH. La HDV en pacientes con infección por el VIH tiene una forma de presentación y evolución con el tratamiento similar a la del resto de pacientes cirróticos, a pesar de presentar un mayor grado de hipertensión portal.

CONCLUSIONES: La presencia de serología positiva para el VIH no debe modificar las actitudes diagnósticas o terapéuticas de la HDV.

CHARACTERISTICS OF BLEEDING FROM ESOPHAGEAL-GASTRIC VARICES IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

AIMS: Coinfection with human immunodeficiency virus (HIV) and hepatotropic viruses (hepatitis B and C) is frequent because the routes of infection are similar. Liver disease appears earlier in these patients and progression to cirrhosis and its complications is faster. The aim of this study was to determine the incidence and clinical characteristics of bleeding from esophageal-gastric varices in patients with HIV.

METHODS: We retrospectively analyzed 258 consecutive episodes of bleeding from esophageal-gastric varices in cirrhotic patients between January 1996 and January 2001, of which 20 episodes occurred in patients with HIV (7.8%).

RESULTS: The mean age was significantly lower in patients with HIV infection and all presented hepatitis C infection. The hepatic venous pressure gradient was higher in patients with HIV (22.8 ± 3.4 mmHg vs 19.6 ± 5.4 mmHg; $p = 0.05$). No differences in the severity of liver disease (Child-Pugh), transfusion requirements, treatment performed, initial hemostasis, early recurrence, or rescue treatment with dipeptidyl peptidase I (DPPI) were found. The development of complications (bacterial infections, hepatic encephalopathy and ascites), hospital stay and mortality were also similar. Mortality was not influenced by HIV stage. Bleeding from esophageal-gastric varices in patients with HIV infection has a similar form of presentation and clinical course with treatment to that in non-cirrhotic patients, despite a higher degree of portal hypertension.

CONCLUSIONS: The presence of HIV infection should not modify diagnostic or therapeutic attitudes to bleeding from esophageal-gastric varices.

Correspondencia: Dr. R. Bañares Cañizares.
Servicio de Aparato Digestivo. Sección de Hepatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
C/ Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid.
Correo electrónico: Bañares@inicia.es

Recibido el 11-12-2001; aceptado para su publicación el 27-02-2002.

TABLA I. Variables incluidas en el análisis

Demográficas
Sexo
Edad
Situación basal del paciente
Relacionadas con la hepatopatía
Etiología (virus C, virus B, alcohólica, otros)
Estadio Child-Pugh (A, B, C) y puntuación en el momento del ingreso
Existencia de hepatocarcinoma
Gradiente de presión venosa hepática (GPVH)
Relacionadas con el VIH
Estadio (A, B, C)
Relacionadas con el episodio hemorrágico
Tratamiento inicial (farmacológico, endoscópico o combinado)
Hemostasia inicial
Recidiva temprana
Hemostasia definitiva
Tratamiento de rescate
Número de concentrados de hemáties
Complicaciones asociadas durante la primera semana del ingreso
Encefalopatía hepática
Ascitis
Infecciones
Estancia hospitalaria
Mortalidad (6 semanas)

INTRODUCCIÓN

Debido a sus similares vías de transmisión, los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) presentan frecuentemente coinfección con virus hepatotropos, fundamentalmente los virus B (VBH) y C (VCH)¹, de tal manera que la prevalencia de la infección por el VCH en adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) se encuentra entre un 75 y un 90%², y el número de pacientes con el VIH coinfectados con el VCH en este grupo es de hasta un 80%^{3,4}.

La inmunodeficiencia asociada con la infección por el VIH parece acelerar el curso de la hepatitis crónica C, conduciendo más rápidamente a fibrosis grave, cirrosis⁵⁻¹⁰ y sus complicaciones, fundamentalmente hipertensión portal (HTP) y, en menor medida, hepatocarcinoma (CHC)¹¹, de tal forma que los pacientes coinfectados presentan un elevado riesgo de muerte secundario a la enfermedad hepática¹².

Por otra parte, la mejoría en el pronóstico de los pacientes con el VIH tras la introducción de los fármacos antirretrovirales de alta eficacia parece incrementar indirectamente la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad hepática crónica en la infección por el VIH¹³. Además, la terapia antirretroviral de gran actividad no tiene beneficio sobre la infección por VCH y puede incrementar transitoriamente las concentraciones de transaminasas y la viremia del VCH. Como consecuencia, la enfermedad hepática es una causa frecuente de hospitalización y muerte en pacientes con el VIH¹⁴.

Una de las complicaciones más frecuentes y graves de la cirrosis hepática avanzada es la hemorragia digestiva varicosa (HDV), cuya presentación y gravedad dependen fundamentalmente del grado de HTP, que a su vez está en relación con la progresión de la enfermedad¹⁵⁻¹⁷; por tanto, es posible conjeturar que la HDV en pacientes con el VIH sea más temprana y quizá revista mayor gravedad. Actualmente no existen datos en la bibliografía que eva-

lúen la historia natural y el tratamiento de la HDV en pacientes con el VIH, por lo que el objetivo de nuestro estudio fue determinar la incidencia y características clínicas de la hemorragia digestiva por varices esofagogástricas en pacientes con infección por el VIH.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se han analizado retrospectivamente 258 episodios consecutivos de HDV ocurridos en pacientes cirróticos ingresados en una Unidad de Hemorragia Digestiva entre enero de 1996 y enero de 2001. El diagnóstico de cirrosis hepática se realizó mediante estudio histológico o, en su defecto, a través de una combinación de criterios clinicobiológicos y ultrasonográficos. El diagnóstico de infección por el VIH se estableció mediante serología positiva por ELISA y posterior confirmación con western-blot.

De acuerdo con la III Conferencia de Consenso de Baveno¹⁸, se definió como hemorragia por varices cuando en la endoscopia urgente, realizada dentro de las primeras 12 h de ingreso, se demostró hemorragia activa procedente de una variz, presencia de estigmas de hemorragia reciente (coágulo o pezón de fibrina adheridos a una variz) o de contenido hemático reciente en el estómago en ausencia de cualquier otra lesión potencialmente hemorrágica. Se definió como hemostasia inicial la consecución de un período libre de hemorragia de al menos 24 h dentro de las primeras 48 h de evolución; recidiva temprana, como la reaparición de la hemorragia durante los primeros 5 días después de la obtención de hemostasia inicial; se consideró hemostasia definitiva la consecución de control inicial en ausencia de recidiva temprana. Se ha considerado mortalidad en relación con la hemorragia cualquier fallecimiento producido dentro de las 6 primeras semanas tras la admisión en el hospital, independientemente de la causa de la muerte.

Los pacientes recibieron tratamiento farmacológico con somatostatina, tratamiento endoscópico (ligadura con dispositivo multibandas o escleroterapia) o una combinación de ambas modalidades terapéuticas. En los casos de fracaso del tratamiento inicial se realizó una nueva sesión de tratamiento endoscópico y adición de tratamiento farmacológico, si éste no se había iniciado. En caso de no controlar la hemorragia, los pacientes recibieron taponamiento con balón esofágico o gástrico y derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI), tras descartar trombosis portal o hepatocarcinoma extenso.

Todos los pacientes con HDV recibieron antibioterapia profiláctica.

Se definió como complicaciones asociadas con el episodio hemorrágico la aparición de alguna de las siguientes: encefalopatía hepática, ascitis o infección bacteriana durante la primera semana de ingreso.

Las variables analizadas se definen en la tabla I.

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar o frecuencias. En las variables con distribución normal se han utilizado tests paramétricos: para variables continuas, la prueba de la t de Student, y para variables categóricas, el test de la χ^2 o el de Fisher en muestras pequeñas. El nivel de significación estadística se estableció para valores de $p < 0,05$. Los cálculos se realizaron mediante el paquete informático RSIGMA-BABEL (Horus Hardware, Madrid).

RESULTADOS

Se registraron 258 episodios de HDV, 20 de los cuales se produjeron en pacientes con infección por el VIH (7,8%). Se ha observado una tendencia ascendente en la frecuencia de presentación de HDV en pacientes con el VIH en nuestro medio en los últimos años, suponiendo un 3,9% del total de HDV en los años 1996 y 1997 frente a un 9,9% en el último trienio. En relación con el estadio de infección por el VIH, un 47% pertenecían al estadio A, un 20% al B y un 33% al C.

Las características demográficas de ambos grupos de pacientes se recogen en la tabla II. La proporción de pacientes de sexo masculino fue ligeramente superior en el grupo VIH (90% frente al 74%; $p = 0,08$). Llamativamente la edad media de los pacientes con infección por el VIH fue significativamente inferior, dato que adquiere incluso más relevancia si se restringe el análisis a pa-

Tabla II. Características demográficas

	VIH ⁺ (n = 20)	VIH ⁻ (n = 238)	p
Sexo			0,08
Varones	18 (90%)	176 (74%)	
Mujeres	2 (10%)	62 (26%)	
Edad media	36,2 ± 2,7	58,5 ± 13,5	< 0,001
Etiología			< 0,001
VHC	15	81	
VHC + OH	5	20	
Otras	0	137	

cientes con el VCH (36,2 ± 2,7 frente a 60,8 ± 13,8 años; $p < 0,001$).

El virus C fue la causa de la hepatopatía en el 100% de los pacientes con infección por el VIH frente al 48% de los pacientes sin ella ($p < 0,001$); 5 pacientes del grupo VIH presentaban además otros factores etiológicos (alcohol o hepatitis B).

No hubo diferencias en cuanto a la gravedad de la enfermedad hepática en el momento de la hemorragia (tabla III). Al analizar las características del episodio hemorrágico encontramos que la necesidad de transfusión, los requerimientos transfusionales (número de concentrados de hemáties) y la estancia hospitalaria fueron similares en ambos grupos. Si bien la totalidad de los pacientes a quienes se realizó estudio hemodinámico hepático (VIH⁺, $n = 11$; VIH⁻, $n = 94$) presentaban HTP grave, el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) fue superior en los pacientes con infección por el VIH (22,8 ± 3,4 frente a 19,6 ± 5,4 mmHg; $p = 0,05$).

El tratamiento inicial del episodio hemorrágico (farmacológico, endoscópico o combinado) fue similar ($p = 0,57$). No se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto a hemostasia inicial, recidiva temprana, hemostasia definitiva, necesidad de tratamiento de rescate con DPPI y desarrollo de complicaciones (ascitis, encefalopatía hepática o infecciones bacterianas) durante la primera semana del episodio hemorrágico. A ningún paciente con infección por el VIH se le diagnosticó carcinoma hepatocelular, frente al 15% de los pacientes sin dicha infección ($p = 0,04$).

La mortalidad a las 6 semanas fue similar en ambos grupos, siendo de un 15% en pacientes con infección por el VIH y de un 13,9% en el resto de los pacientes ($p = 0,84$).

Al estudiar la influencia del estadio VIH sobre la tasa de mortalidad encontramos que un 14,3% de los fallecidos pertenecían al estadio A y un 12,5% a los estadios B/C, no siendo éste, por tanto, un factor que influyera sobre la mortalidad.

DISCUSIÓN

Uno de los problemas de mayor importancia en la historia natural y el pronóstico de los pacientes infectados por el VIH tras la generalización del tratamiento antirretroviral de alta eficacia es el desarrollo temprano de formas histológicas avanzadas de hepatitis crónica por virus hepatotropos, fundamentalmente el virus C⁸⁻¹⁰. Los factores que parecen asociarse de forma independiente con una mayor progresión de la fibrosis hepática en la infección por el VIH son: el consumo de alcohol (> 50 g/día), la edad en el momento de la infección por el virus C (> 25 años) y un recuento de células CD4 inferior a 200/ μ l¹⁹⁻²².

Esta progresión acelerada de la enfermedad hepática tiene una estrecha correlación con las manifestaciones clínicas de la cirrosis descompensada, de tal forma que es la causa de ingreso hospitalario en el 8% de los casos y hasta del 4,8% de los fallecimientos de los pacientes con el VIH²³; un tercio de los pacientes coinfectados presenta elevado riesgo de muerte secundaria a enfermedad hepática¹², representando la quinta causa de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con el VIH¹⁴.

La hemorragia por varices esofágicas es una de las complicaciones más graves de la cirrosis hepática, y su presentación supone una manifestación tardía de su evolución. Sin embargo, no existe ningún estudio en la bibliografía que haya evaluado específicamente las características clínicas, evolución e implicaciones pronósticas de la HDV en pacientes con infección por el VIH. La hemorragia digestiva es una complicación rara en pacientes infectados por el VIH, a pesar de la frecuente afectación del tracto gastrointestinal por infecciones, neoplasias y otros trastornos en estos pacientes^{24,25}, siendo más frecuente la afectación de tramos digestivos altos que bajos²⁶. Se estima que aproximadamente un 10% de las hemorragias digestivas altas en pacientes con el VIH son debidas a varices esofágicas²⁷.

Tabla III. Características de los episodios hemorrágicos

	VIH ⁺	VIH ⁻	p
Child-Pugh (puntuación)	7,8 ± 1,2	7,6 ± 1,8	0,7
Transfusión (concentrados)	3,4 ± 5,1	4 ± 3,7	0,62
Duración del ingreso (días)	16,5 ± 16	16,9 ± 11	0,92
GPVH	22,8 ± 3,4	19,6 ± 5,4	0,05
Tratamiento (%) (fármacos/endoscópico/combinado)	25/10/65	36/8/56	0,57
Hemostasia inicial (%)	100	91,5	0,51
Recidiva temprana (%)	30	22,7	0,63
Hemostasia definitiva (%)	70	78,2	0,57
DPPI (%)	5	14	0,4
Hepatocarcinoma	0	37 (15%)	0,04
Complicaciones (%)			
Infección	40	33,6	0,73
Ascitis	55	42,9	0,41
Encefalopatía	25	12,6	0,22

GPVH: gradiente de presión venosa hepática; DPPI: derivación portosistémica percutánea intrahepática.

Los datos del presente estudio parecen indicar un cierto incremento de la HDV en pacientes infectados por el VIH en los últimos años; así, el porcentaje de pacientes con el VIH y con HDV en los últimos tres años ha sido un 6% más elevado que en años anteriores, fenómeno posiblemente asociado a la mayor supervivencia de estos pacientes tras la introducción de la terapia antiviral de alta eficacia¹³.

La edad de los pacientes con infección por el VIH fue significativamente inferior a la de los enfermos VIH negativos, lo que corrobora los datos disponibles en la bibliografía en relación con la rápida progresión de la hepatopatía y el desarrollo de complicaciones derivadas de la misma en estos pacientes⁸⁻¹⁰. Este dato adquiere mayor importancia si se restringe el análisis a los pacientes con infección por VCH, en los cuales la edad de los coinfectados es prácticamente la mitad de la de los pacientes con infección aislada por el virus C.

Como era de esperar, la etiología de la enfermedad hepática fue notablemente diferente; así, todos los pacientes positivos para el VIH con HDV presentaban infección por el virus C, bien aisladamente o asociada a cofactores como infección por el VBH o alcohol. La prevalencia de anticuerpos del VCH varía según la forma de adquisición del VIH, de tal manera que en homosexuales se sitúa entre un 4-8%, un 60-85% en hemofílicos y un 50-90% en ADVP (de los cuales un 7-12% poseen el antígeno de superficie del VBH)^{28,29}; estos porcentajes se elevan hasta el 92,7% en la población penitenciaria española³⁰. El hecho de que los pacientes con infección por el VIH de nuestro estudio fueran todos VCH positivos se explica por el antecedente de ADVP en la mayoría de ellos.

Un elemento de especial importancia es la consideración de las características de la HDV en ambos grupos de pacientes. Los resultados del presente estudio demuestran que el deterioro de la función hepática en el momento de la hemorragia, su presentación clínica, los requerimientos transfusionales, la duración del ingreso y el logro de hemostasia fueron similares en ambos grupos. Es importante destacar que el abordaje terapéutico en ambos grupos de pacientes fue similar, así como la necesidad de procedimientos de rescate para el control de la hemorragia, como la colocación de DPPI³¹.

La gravedad de la hipertensión portal, medida a través del gradiente de presión venosa hepática (GPVH), es un factor directamente relacionado con el riesgo de hemorragia. Así, la hemorragia varicosa no se produce cuando el GPVH se encuentra por debajo de 12 mmHg¹⁶, y el riesgo disminuye significativamente cuando se consigue reducir el GPVH más de un 20% el valor basal^{17,32,33}. Además, la elevación del GPVH se correlaciona inversamente con el pronóstico de la hemorragia y la supervivencia (un GPVH por encima de 20 mmHg durante las primeras 48 h del episodio agudo se asocia con fallo en el control de la hemorragia y alto riesgo de recidiva temprana)^{33,34}. Todos los pacientes de nuestro estudio presentaban un GPVH por encima de 12 mmHg, pero llamativamente los pacientes con infección por el VIH presentaban un mayor grado de hipertensión portal en el momento de la HDV. A diferencia de otras publicaciones³⁴⁻³⁶, el mayor GPVH no pa-

reció asociarse con la evolución clínica de la hemorragia, sin duda por el escaso número de pacientes en los que se pudo medirlo. Los factores que pueden determinar este mayor grado de presión portal en el grupo VIH son la frecuente coexistencia de consumo de alcohol en esta población y la bien conocida progresión acelerada de la fibrosis tras la coinfección por virus C y VIH⁵⁻¹⁰.

Una de las implicaciones clínicas teóricas de la HDV en pacientes con el VIH es un posible riesgo añadido de infecciones asociadas a la hemorragia. Los resultados del presente estudio no revelan una tendencia significativa en esta dirección, puesto que ambos grupos de pacientes presentaron un número similar de infecciones. Este fenómeno no es del todo sorprendente si consideramos la terapéutica sistemática con tratamiento antibiótico profiláctico en los pacientes con HDV, maniobra que reduce el riesgo de infecciones bacterianas, el riesgo de rehemorragia y la mortalidad asociada al episodio hemorrágico³⁷⁻³⁹. Por otra parte, la posible patogenia de las infecciones bacterianas tras la hemorragia digestiva, es decir, la traslocación bacteriana asociada al shock^{40,41}, parece independiente de la deficiencia inmunológica de los pacientes con infección por el VIH. Además, los pacientes cirróticos no infectados por el VIH también presentan un acentuado déficit inmunológico (alteración de la capacidad bactericida del sistema reticuloendotelial, reducción de la capacidad opsonica y bactericida del líquido ascítico)^{42,43} responsable, al menos en parte, de la alta incidencia de infecciones bacterianas.

La mortalidad de la HDV fue similar en ambos grupos de pacientes, lo cual no es extraño puesto que, a excepción de la mayor elevación de la presión portal, el resto de los factores clásicamente implicados en la mortalidad de la hemorragia se presentaron de manera similar en ambos grupos. Es de destacar que el estadio de la infección por el VIH en el momento de la hemorragia no pareció asociarse a una mortalidad superior.

En resumen, las características de la HDV en pacientes infectados por el VIH son similares a las del resto de pacientes con HTP, por lo que la infección por el VIH no debe modificar las actitudes diagnósticas o terapéuticas de los pacientes con hemorragia por varices.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas D, Vlahov D, Solomon L, Cohn S, Taylor E, Garfein R, et al. Correlates of hepatitis C virus infections among drug users. *Medicine* 1995;74:212-20.
2. Alter M, Moyer L. The importance of preventing hepatitis C virus infection among injection drug users in the United States. *J AIDS Hum Retrovirol* 1998;18(Suppl 1):6-10.
3. Hayashi PH, Flynn N, McCurdy SA, Kuramoto IK, Holland PV, Zeldis JB. Prevalence of hepatitis C virus antibodies among patients infected with human immunodeficiency virus. *J Med Virol* 1991;33:177-80.
4. Sherman KE, Freeman S, Harrison S, Andron L. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1991;163:414-5.
5. Martin P, Di Bisceglie A, Kassianides C, Lisker-Melman M, Hohnagle JH. Rapidly progressive non-A, non-B hepatitis in patients with VIH infection. *Gastroenterology* 1989;97:1559-61.

6. Eyster M, Diamondstone L, Lien J, Ehmann WC, Quan S, Goedert JJ. Natural history of hepatitis C virus infection in multi-transfused hemophiliacs: effect of coinfection with HIV. *J AIDS Hum Retrovirol* 1993;6:602-10.
7. Telfer P, Sabin C, Devereaux H, Scott F, Dusheiko G, Loe C. The progression of HCV-associated liver disease in a cohort of haemophilia patients. *Br J Haematol* 1994;87:555-61.
8. Sánchez-Quijano A, Andreu A, Gavilán F, Luque F, Abad MA, Soto B, et al. Influence of HIV-1 on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:949-53.
9. Pol S, Lamorthe B, Trinh Thi N, Thiers V, Carnot F, Zylberg H, et al. Retrospective analysis of the impact of HIV infection and alcohol use on chronic hepatitis C in a large cohort of drug users. *J Hepatol* 1998;28:945-50.
10. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, Del Olmo JA, García-Bengochea M, Hernández-Quero J, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26:1-5.
11. García-Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, Rodríguez-Rosado R, Carbó J, Asensi V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001;96:179-83.
12. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF, Spooner RJ, Rizza CR, Dusheiko GM, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet* 1997;350:1425-31.
13. Palella F, Delaney K, Moorman A, Loveless M, Fuhrer J, Sattem G, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
14. Soriano V, García-Samaniego J, Valencia J, Rodríguez-Rosado R, Muñoz F, González-Lahoz J. Impact of chronic viral liver disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users. *Eur J Epidemiol* 1999;15:1-4.
15. Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L, Politi F, Vizzini G, Traina M, et al. Portal hipertensión in cirrosis: natural history. En: Bosch J, Groszmann RJ, editors. *Portal hypertension. Pathophysiology and treatment*. Oxford: Blackwell Scientific, 1994; p. 72-92.
16. Casado M, Bosch J, García-Pagan JC, Bru C, Bañares R, Bandi JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998;114:1296-303.
17. Feu F, García-Pagan JC, Bosch J, Luca A, Teres J, Escorsell A, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1056-9.
18. De Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000;33:846-52.
19. García-Samaniego J, Soriano V, Castilla J, Bravo R, Moreno A, Carbo J, et al. Influence of hepatitis C virus genotypes and HIV infection on histological severity of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1130-4.
20. Benhamou Y, Di Martino V, Bocher M, Charlotte F, Azria F, Perrin M, et al. Liver fibrosis progression in HIV-HCV coinfecting patients is faster than in matched HCV infected patients and is associated with alcohol consumption and CD4 count. *AASLD 1998 Meeting*.
21. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999;30:1054-8.
22. Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, Putzolu V, Govindarajan S, Zaltron S, et al. Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency. *J Infect Dis* 2001;183:134-7.
23. Soriano V, Rodríguez-Rosado R, García Samaniego J. Management of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 1999;13:539-46.
24. Cello JP, Wilcox CM. Evaluation and treatment of gastrointestinal tract hemorrhage in patients with AIDS. *Gastroenterol Clin North Am* 1988;17:639-48.
25. Greenwald DA, Brandt LJ. Gastrointestinal bleeding in AIDS. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1998;8:933-8.
26. Chalasani N, Wilcox CM. Gastrointestinal hemorrhage in patients with AIDS. *AIDS Patient Care STDS* 1999;13:343-6.
27. Parente F, Cernuschi M, Valsecchi L, Rizzardini G, Musicco M, Lazzarin A, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients with AIDS: a relatively uncommon condition associated with reduced survival. *Gut* 1991;32:987-90.
28. Stubbe L, Soriano V, Antunes F. Hepatitis C in the EuroSIDA Cohort of European HIV-infected patients: prevalence and prognostic value [abstract 22261]. Geneva: 12th World AIDS Conference; julio 1998.
29. Torre Cisneros J, Miró JM. Liver transplantation in patients infected with the human immunodeficiency virus: the difficult challenge of a new stage. *Med Clin (Barc)* 1999;113:215-8.
30. Grupo Noroeste para el estudio de la hepatitis por virus C en el medio penitenciario. Seroprevalencia de la infección por virus C de la hepatitis en población reclusa del noroeste de España a su ingreso en prisión. *Rev Esp Salud Pública* 1988;72:43-51.
31. Singh R, Clarkston WK, Zuckerman DA, Joist JH, Bacon BR. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for palliation of bleeding esophageal varices in a patient with severe hemophilia A, advanced HIV infection, and cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:2112-4.
32. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:930-4.
33. Villanueva C, Miñana 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;30:647-55.
34. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmeron JM, García-Pagán JC, Rodés J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999;117:626-31.
35. Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E, Gamen M, Villavicencio R, Bordato J, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10 year prospective study. *Gastroenterology* 1996;111:701-9.
36. Patch D, Armonis A, Sabin C, Christopoulos K, Greenslade L, McCormick A, et al. Single portal pressure measurement predicts survival in cirrhotic patients with recent bleeding. *Gut* 1999;44:264-9.
37. Bernard B, Cadranet JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995;108:1828-34.
38. Goulis J, Amonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal haemorrhage. *Hepatology* 1998;27:1207-12.
39. Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655-61.
40. García-Tsao G, Lee FY, Barden GE, Cartun R, West AB. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology* 1995;108:1835-41.
41. Llovet JM, Bartoli R, March F, Planas R, Viñado B, Cabré E, et al. Translocated intestinal bacteria cause spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats: molecular epidemiologic evidence. *J Hepatol* 1998;28:307-13.
42. Rimola A, Soto R, Bory P, Arroyo V, Píera C, Rodés J. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology* 1984;4:53-8.
43. Runyon BA, Morrissey RL, Hoefs JC, Wyle F. Opsonic activity of human ascitic fluid: a potentially important mechanism against spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985;5: 634-7.