

Infeción por VIH, hígado y tracto biliar. Evaluación de las complicaciones en los pacientes infectados

Javier Tinoco C.^a, Alberto Fica C.¹, Carolina Heredia P.² e Ismael Correa L.²

¹Servicio de Infectología, Hospital Militar, Santiago de Chile.

²Unidad de Gastroenterología, Universidad de los Andes, Santiago de Chile.

*Becado de Medicina Interna, Universidad de los Andes, Santiago de Chile.

Recibido: 01 de diciembre de 2011
Aceptado: 07 de agosto de 2012

Correspondencia a:

Javier Tinoco Cahuana
Loreley 1542 Casa F,
La Reina, Santiago de Chile.

Código Postal:
7850000.

Tel.: (56 2) 277 7931
E-mail: jftinoco@gmail.com

HIV infection, liver and biliary tract. Evaluation of complications in infected patients

Liver and biliary tract disease in patients with HIV infection is common and is related to immunosuppression, therapy and coinfection with hepatitis B and/or C virus. In this way, we can observe the development of opportunistic infections or malignancies related or not to HIV, viral hepatitis, drug toxicity, multifactorial hepatic steatosis and cirrhosis. We review each one of these complications and major clinical elements for diagnosis. Finally, an algorithm for the study of the complications of the liver and biliary tract in these patients is proposed.

Key words: HIV infection, hepatobiliary complications, evaluation.

Introducción

La mortalidad en infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) previo a la introducción de la terapia antiretroviral (TAR) estaba relacionada principalmente a infecciones oportunistas (IO) y neoplasias relacionadas a inmunosupresión.

En la era de la TAR, la enfermedad hepática es la causa más importante de ingresos hospitalarios y mortalidad¹ por hepatitis, falla hepática aguda (FHA), IO, neoplasias, esteatosis, fibrosis/cirrosis o hipertensión portal no cirrótica².

La TAR ha logrado una disminución en la morbi-mortalidad en pacientes con VIH³, pero sólo en países que han logrado una amplia distribución de la terapia. Las complicaciones que afectan al hígado y vía biliar siguen siendo frecuentes y no sólo están relacionadas con la inmunosupresión, sino también al tratamiento recibido y la co-infección por virus B (VHB) y/o C (VHC).

Compromiso hepático por infecciones oportunistas

La hepatomegalia en pacientes con VIH es frecuente. Esto sugiere principalmente hepatitis virales o *Mycobacterium tuberculosis* (TBC)⁴, pero existen otras etiologías infecciosas.

La infección por *Mycobacterium avium-complex* (MAC) aumenta con la deficiencia grave de linfo-

citos T-CD4 (< 50 células/mm³) en forma de primo-infección. Los síntomas predominantes son fiebre, sudoración nocturna, baja de peso, dolor abdominal o diarrea, y en el examen físico se puede encontrar poliadenopatías y esplenomegalia. El compromiso pulmonar, a diferencia de la TBC, es menos frecuente. El diagnóstico se puede realizar por aislamiento de MAC en cultivos de sangre o ganglios, y luego estudios fenotípicos para su identificación. Su terapia específica es la combinación de claritromicina y etambutol, y la profilaxis con azitromicina o claritromicina está indicada con linfocitos T-CD4 < 50 células/mm³.

La histoplasmosis (*Histoplasma capsulatum*) es la enfermedad por hongos más frecuente en pacientes con VIH e inmunosupresión grave. Se produce por reinfección o reactivación, y sigue siendo una importante causa de morbi-mortalidad en áreas endémicas. Los síntomas predominantes son fiebre, sudoración, baja de peso y tos. El compromiso pulmonar es lo más frecuente y la radiografía de tórax muestra infiltrados focales o intersticiales con adenopatías hiliares o mediastínicas. Sus pruebas diagnósticas incluyen cultivos (sangre, secreción bronquial o médula ósea), detección de antígenos o serología. En casos leves, el tratamiento es itraconazol, pero en casos de enfermedad diseminada, falla respiratoria grave o compromiso del sistema nervioso central, la terapia con anfotericina B, es lo recomendado.

La sintomatología en ambas infecciones es muy similar a la TBC. Sin embargo, existen alteraciones

en los exámenes que permiten sospechar infección por alguna de ellas. En MAC, anemia en forma predominante y fosfatasa alcalinas (FA) elevadas⁵, mientras que en histoplasmosis se observa con frecuencia niveles anormales de transaminasas (TA) y pancitopenia.

La TBC sigue siendo una causa importante de compromiso hepático⁶ y es más frecuente que MAC en países en vías de desarrollo, por lo que aún requiere alto índice de sospecha. Otras etiologías infecciosas de compromiso hepático son *Bartonella henselae* en forma de nódulos únicos o múltiples de sinusoides dilatados (peliosis hepática), *Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii*, *Strongyloides stercoralis*, *Microsporidium* spp., *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans* y Leishmaniasis. En todos los casos el diagnóstico puede ser apoyado por imágenes y/o biopsia hepática.

Compromiso hepático neoplásico

El hígado puede estar comprometido por neoplasias que definen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), como linfoma no Hodgkin o sarcoma de Kaposi, pero también por aquellas que afectan a pacientes sin VIH, principalmente metástasis; éstas son el tipo de lesión más frecuentemente encontrada⁷.

La incidencia de neoplasias no relacionadas con VIH, ha aumentado en comparación a los inmunosuprimidos por otras causas como receptores de trasplante de órgano sólido o médula ósea, con mayor frecuencia de cáncer anal, vulvar, pulmonar, testicular, piel, linfoma de Hodgkin y hepatocarcinoma. La alta prevalencia de infección crónica por VHB y/o VHC en pacientes con VIH explica la mayor incidencia de hepatocarcinoma.

El seguimiento con imágenes en pacientes asintomáticos no se recomienda de rutina y se reserva frente a pacientes con algún síntoma o signo físico, o alteración de pruebas hepáticas. En cambio, el tamizaje y seguimiento con imágenes y α -fetoproteína se debe realizar siempre en pacientes co-infectados con VHB y/o VHC.

Compromiso hepático viral

La causa más común de enfermedad hepática en los pacientes con VIH es la hepatitis crónica por VHB y/o VHC⁸. La prevalencia de infección por VHC y VHB es aproximadamente 30 y 10%, respectivamente. Ambos comparten rutas comunes de transmisión con el VIH, siendo las más importantes el uso de drogas endovenosas en VHC y la vía sexual en VHB.

La infección crónica por VHB y/o VHC es habitualmente asintomática u oligosintomática y puede progresar hasta cirrosis, presentándose con complicaciones como ascitis o peritonitis bacteriana espon-

tánea⁹. La búsqueda de infección por VHB y VHC es obligatoria al momento del diagnóstico de VIH.

Se describe mayor riesgo de síndrome de reconstitución inmune (SRI) y hepato-toxicidad al iniciarse la TAR en pacientes co-infectados¹⁰. Además, la co-infección impacta negativamente en la historia natural de las hepatitis crónicas con peor pronóstico y menor tasa de respuesta al tratamiento. Esto significa una evolución más rápida a enfermedad hepática terminal^{11,12} y mayor riesgo de hepatocarcinoma.

El tratamiento conjunto con VHB ha sido bien establecido¹³. Sin criterios de inicio de TAR el tratamiento podría incluir drogas exclusivas contra VHB como adefovir, entecavir, telbivudina o α -interferón pegilado, sin embargo, existe el riesgo de desarrollo de resistencia cruzada. Por este motivo, si existe indicación de inicio de tratamiento de VHB basado en niveles de carga viral VHB (ADN-VHB), se debe utilizar combinaciones de drogas con actividad dual como tenofovir/emtricitabina o tenofovir/lamivudina más un tercer agente para supresión efectiva de VIH, independiente de la existencia de criterios clínicos o inmunológicos para inicio de TAR (enfermedades indicadoras de SIDA o linfocitos T-CD4 < 350 células/mm³).

En VHB y VHC, el grado de actividad histológica tiene poca correlación con los marcadores bioquímicos. Sin embargo, la infección crónica por VHC en presencia de niveles de TA normales (que no es infrecuente), podría ser un marcador de progresión más lento a cirrosis¹⁴. La TAR en VHC depende del nivel de inmunosupresión, recomendándose su inicio previo a la terapia anti-VHC para lograr una adecuada reconstitución inmunológica. La terapia anti-VHC es similar al tratamiento estándar que se aplica a pacientes sin VIH, con α -interferón pegilado/ribavirina. No obstante, los resultados en pacientes co-infectados son inferiores, especialmente con genotipo 1 o si se asocian otros predictores de menor respuesta como raza negra, pobre respuesta temprana o alta carga viral VHC. Por lo tanto, se han probado dosis más altas y períodos más prolongados de tratamiento.

La ribavirina puede tener interacciones con drogas de la TAR como zidovudina y didanosina con mayor riesgo de anemia y toxicidad mitocondrial, respectivamente. Nuevos fármacos anti-VHC como inhibidores de proteasa (IP), telaprevir y boceprevir, asociados a la terapia conocida (α -interferón pegilado y ribavirina) podrían mejorar la tasa de respuesta virológica sostenida (RVS) en pacientes co-infectados, sin embargo, su uso con IP de VIH debe ser mayormente explorado por la alta probabilidad de interacciones¹⁵.

También se describe la infección por virus delta (VHD) en forma de co-infección con VHB y la infección crónica por virus E (VHE)¹⁶, pero con una menor prevalencia. La infección oculta por VHB (antígeno

Artículo de Revisión

de superficie VHB negativo y ADN-VHB detectable) aún tiene significado clínico incierto. Se describe además, la presencia en hígado del VIH, replicándose activamente en linfocitos y monocitos¹⁷ y la relación directa de la trombocitopenia asociada a VIH con el nivel de replicación viral y la progresión a cirrosis¹⁸.

Las hepatitis virales agudas se producen principalmente por VHB y virus A (VHA). El VHC es menos frecuente, pero se presenta especialmente en pacientes homosexuales y usuarios de drogas endovenosas. La probabilidad de aclaramiento espontáneo de VHB o VHC es menor en pacientes co-infectados.

El tratamiento antiviral en este contexto es discutido y se podría plantear frente a hepatitis aguda grave o fulminante por VHB (< 1% de los casos). Se utiliza lamivudina en estos casos con el fin de reducir ADN-VHB, esperando un eventual trasplante o resolución espontánea. En VHB o VHC se debe plantear tratamiento si no hay aclaramiento espontáneo al igual que en pacientes inmunocompetentes.

Los pacientes sin inmunidad contra VHB deben ser vacunados, pero se reconoce una menor tasa de seroconversión. Los pacientes susceptibles a VHA también deben ser vacunados, para evitar un daño agudo sobreagregado, especialmente en pacientes con daño hepático crónico establecido. Esta vacuna tiene un alto porcentaje de seroconversión y duración de la respuesta inmune¹⁹. En ambos casos, la seroconversión está asociada al recuento de linfocitos T-CD4.

Según el nivel de inmunosupresión se deben considerar también virus de la familia herpes como varicella-zoster (VVZ), herpes simplex (VHS 1 y 2), herpes humano 6 (VHH-6) Citomegalovirus (CMV) o Epstein-Barr (VEB); con tratamiento específico con aciclovir para los dos primeros y ganciclovir para el tercero y cuarto, y sin terapia reconocida útil para el último. Estas hepatitis pueden ser por infección primaria o reactivación.

Compromiso hepático por drogas

Los fármacos (TAR, profilaxis o tratamiento de infecciones) pueden producir daño hepático. Medicamentos como nevirapina²⁰, etravirina, efavirenz, fluconazol, cotrimoxazol, azitromicina, aciclovir o drogas anti-TBC son especialmente hepatotóxicos. El riesgo de hepatotoxicidad por TAR aumenta con co-infección por VHB o VHC²¹ por SRI (Síndrome de Reconstrucción Inmune) con potencial aparición de FHA²².

La sintomatología es similar al daño hepático agudo de cualquier etiología y la ictericia es un signo de alarma que se asocia a mayor mortalidad²³. Frente a la aparición de ictericia, se debe suspender inmediatamente el medicamento, asimismo frente a compromiso de conciencia o coagulopatía.

Se puede producir ictericia por IP como indinavir²⁴ o atazanavir²⁵, que inhiben la enzima glucuronil-transferasa con elevación de la bilirrubina indirecta, sin relacionarse con daño hepático.

Un cuadro menos frecuente es la toxicidad mitocondrial asociada al uso de inhibidores de transcriptasa reversa de tipo nucleosídicos²⁶ y nucleotídicos (INTR) como zidovudina, didanosina o estavudina. Se presenta como un cuadro de dolor abdominal, diarrea, náuseas e historia de baja de peso asociada a lipodistrofia. Otras manifestaciones son miopatía, neuropatía periférica y pancreatitis. Sus principales características son hepatitis con ácido láctico elevado, pero el diagnóstico de certeza es con biopsia y microscopía electrónica, que demuestra anomalías mitocondriales. El pronóstico es desfavorable, con alta letalidad pese a la suspensión del fármaco.

Otra forma de enfermedad hepática es la hipertensión portal no cirrótica, por el desarrollo de hiperplasia nodular regenerativa secundaria al uso de drogas como didanosina y estavudina²⁷.

La esteatosis hepática es muy frecuente y generalmente multifactorial. Se relaciona a infección por VHC²⁸, resistencia a la insulina, dislipidemia, consumo de alcohol, infección por VIH no controlada²⁹ y uso de algunos INTR. Habitualmente la esteatosis es un hallazgo imagenológico en un examen solicitado por otro motivo, y su riesgo es la progresión a fibrosis/cirrosis³⁰.

El consumo de alcohol es mayor en pacientes con VIH y es un factor de riesgo para progresión de enfermedad hepática, especialmente en pacientes con infección por VHC³¹. Además, se ha relacionado con alteración en el metabolismo de algunas drogas de la TAR y menor adherencia a tratamiento, con el riesgo de desarrollo de resistencia.

Compromiso de la vía biliar

La principal forma de compromiso de vía biliar en pacientes con VIH es la colangiopatía asociada al SIDA. Se caracteriza por múltiples estenosis de la vía biliar que causan obstrucción secundaria a infecciones. El agente más común es *Cryptosporidium* sp., pero se pueden identificar otros patógenos como *Microsporidium* spp., *Cystoisospora belli*, *Cyclospora cayatanensis*, MAC, CMV y *Giardia lamblia*. Sin embargo, en 20 a 40% no se encuentra etiología.

Este cuadro se presenta con linfocitos T-CD4 < 100 células/mm³ y ocurría hasta en un 25% de pacientes en etapa SIDA, antes de la era TAR. Se caracteriza por dolor en hipocondrio derecho y fiebre de inicio insidioso. La ictericia es poco frecuente y se puede presentar con diarrea si es que existe compromiso de intestino delgado. Su forma de presentación la

diferencia de la colangitis, y aunque la etiología es infecciosa, el tratamiento antimicrobiano no resuelve los síntomas o anomalías de la vía biliar.

El tratamiento es endoscópico con esfinterotomía y/o instalación de prótesis según la anomalía anatómica predominante. La TAR ha demostrado beneficio en infecciones entéricas por *Cryptosporidium* sp. o *Microsporidium* spp., pero no en la resolución de la colangiopatía asociada al SIDA.

Pueden presentar cuadros similares como son la colecistitis alitiásica, también asociada a infecciones, y colelitiasis sintomática o complicada. Los elementos más importantes para diferenciarla de éstas son la presencia de FA especialmente elevadas³² e imágenes abdominales con dilatación y/o engrosamiento de la vía biliar.

Evaluación de compromiso hepatobiliar en un paciente VIH

La evaluación inicial de pacientes con VIH, con compromiso hepatobiliar debe considerar si la enfermedad es intra o extrahepática, y el recuento de linfocitos T-CD4. Ambos elementos ayudarán a plantear los diagnósticos más probables.

En patología intrahepática, los síntomas constitucionales (fatiga, anorexia y baja de peso) orientan a hepatitis virales crónicas. Si se presenta fiebre alta, la primera posibilidad diagnóstica es una IO, especialmente con linfocitos T-CD4 < 200 células/mm³. Si el cuadro es agudo puede corresponder a hepatitis por virus de la familia *herpes*.

En patología extrahepática, el dolor es lo más característico. Si hay ictericia la probabilidad de neoplasia es alta, pero con ausencia o presencia leve, las principales alternativas son colangiopatía asociada a SIDA (con linfocitos T-CD4 < 100 células/mm³), o colecistitis alitiásica.

El estudio inicial debe incluir imágenes (ecografía, tomografía computada o resonancia magnética) en búsqueda de alteraciones en parénquima hepático, compromiso de vía biliar o patología vesicular, y pruebas hepáticas para determinar un patrón hepatítico o colestásico. Se deben incluir pruebas de función como protrombina o albúmina (habitualmente disminuida por síndrome consuntivo asociado a VIH). Según la sospecha diagnóstica, se podrán solicitar otros exámenes como cultivos, estudios serológicos o de biología molecular.

Finalmente, los estudios invasivos se definen según los hallazgos iniciales y las principales posibilidades diagnósticas. Si las imágenes demuestran patología de vía biliar, una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) puede realizarse ya sea con fines diagnósticos (toma de cultivos o biopsia)³³ y/o terapéuticos (esfinterectomía o instalación de prótesis).

Se puede considerar la biopsia hepática por vía percutánea, laparoscópica o transyugular, frente a sospecha de IO, neoplasias o hepatitis agudas, especialmente en el contexto de duda diagnóstica como alteración persistente de las pruebas hepáticas³⁴ pese al tratamiento, o frente a un estudio inicial negativo o no concluyente.

La biopsia es esencial en hepatitis virales crónicas (VHB, VHC) para definir pronóstico y tratamiento, y cuando se descarta coagulopatía, es habitualmente un procedimiento seguro³⁵. Los métodos no invasivos de etapificación de enfermedad hepática como elastografía aún deben ser evaluados en pacientes con VIH.

Se resumen las principales complicaciones hepatobiliares en pacientes con VIH (Tabla 1) y se propone un algoritmo como guía para su evaluación (Figura 1).

Tabla 1. Principales complicaciones hepáticas y de vía biliar en pacientes con VIH

<p>Infecciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oportunistas: TBC, MAC, <i>Histoplasma capsulatum</i>, <i>Pneumocystis jirovecii</i>, <i>Bartonella henselae</i>, <i>Toxoplasma gondii</i>, <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Microsporidium</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>Strongyloides stercoralis</i>, Leishmaniasis. • Virales agudas: VHA, VHB, VHC, VHE, VHS 1 y 2, VVZ, VHH-6, CMV, VEB. • Virales crónicas: VHA, VHB, VHC, VHD, VHE.
<p>Neoplasias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sarcoma de Kaposi - Linfoma • Hepatocarcinoma • Metástasis
<p>Toxicidad a medicamentos (directa o idiosincrática)</p> <ul style="list-style-type: none"> • TAR: Evaluar toxicidad mitocondrial y SRI. • Tratamiento o profilaxis infecciones: cotrimoxazol, azitromicina, fluconazol, aciclovir, drogas anti-TBC.
<p>Esteatosis / Esteatohepatitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multifactorial: VHC, VIH, TAR, alcohol, dislipidemia, resistencia a la insulina.
<p>Hipertensión portal no cirrótica</p> <ul style="list-style-type: none"> • TAR: didanosina, estavudina
<p>Fibrosis / Cirrosis</p> <p>Compromiso biliar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colangiopatía asociada a SIDA: <i>Cryptosporidium</i> sp., <i>Microsporidium</i> spp., <i>Cystoisospora belli</i>, <i>Cyclospora cayetanensis</i>, <i>Giardia lamblia</i>, MAC, CMV. • Colecistitis alitiásica: <i>Cryptosporidium</i> sp., <i>Cystoisospora belli</i>, <i>Microsporidium</i> spp., CMV.

Artículo de Revisión

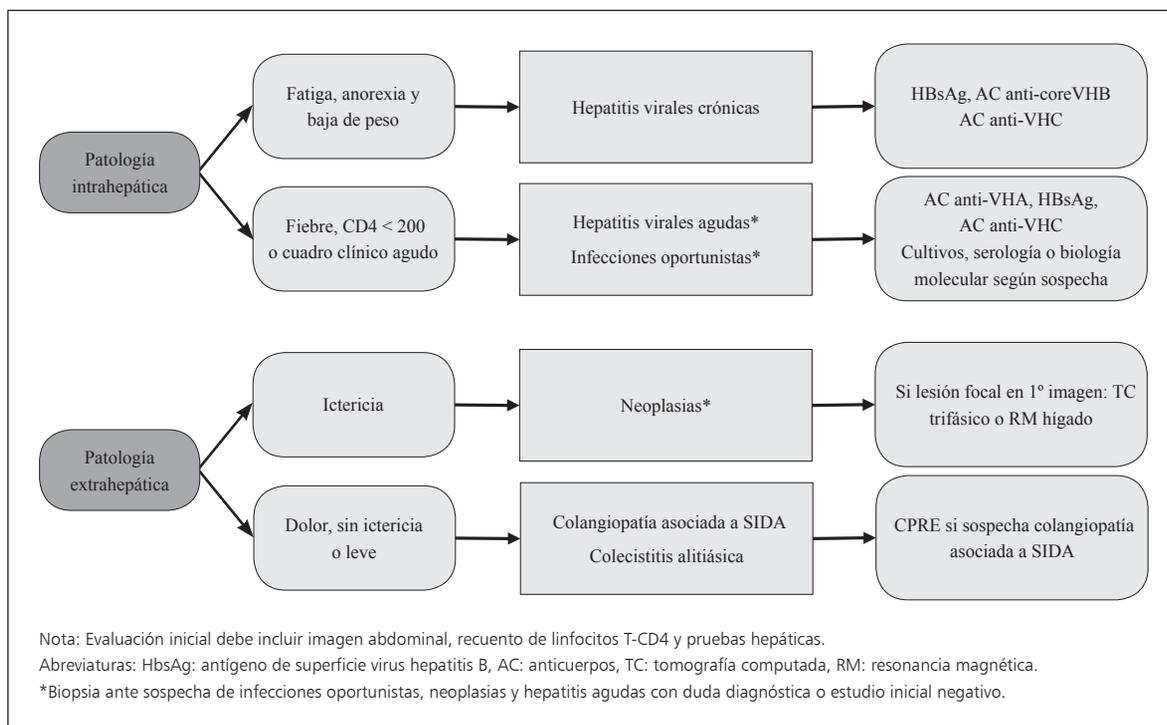


Figura 1. Algoritmo de evaluación de complicaciones hepáticas y de vía biliar en pacientes con VIH.

Conclusiones

Las complicaciones hepatobiliares en pacientes con VIH no sólo están relacionadas a inmunosupresión, sino también al tratamiento recibido y a la infección por VHB y/o VHC.

El diagnóstico de estas complicaciones tiene como pilares fundamentales la diferenciación del compromiso intra o extrahepático y el grado de inmunosupresión. El estudio inicial debe contemplar pruebas hepáticas, recuento de linfocitos T-CD4 e imágenes, y una vez planteadas las principales posibilidades diagnósticas se pueden realizar estudios más específicos.

Resumen

La enfermedad hepática y de la vía biliar en pacientes con infección por VIH es común y se relaciona con la inmunosupresión, el tratamiento y la coinfección por virus B y/o C. De esta forma, podemos observar el desarrollo de infecciones oportunistas, neoplasias relacionadas o no a VIH, hepatitis virales, toxicidad por drogas, esteatosis hepática multifactorial y cirrosis. Revisamos cada una de estas complicaciones y los elementos clínicos más importantes para su diagnóstico. Finalmente, se propone un algoritmo de estudio de las complicaciones hepáticas y de la vía biliar en estos pacientes.

Palabras clave: Infección por VIH, complicaciones hepatobiliares, evaluación.

Referencias

- 1.- Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the DAD study. Arch Intern Med 2006; 166: 1632.
- 2.- Cesari M, Schiavini M, Marchetti G, Caramma I, Ortu M, Franzetti F, et al. Noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected patients: a case control evaluation and review of the literature. AIDS Patient Care STDS 2010; 24: 697-703.
- 3.- Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, D'Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. Lancet 2003; 362: 22.
- 4.- Terzic D, Brmbolic B, Singer D, Dupanovic B, Korac M, Selemovic D, et al. Liver enlargement associated with opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. J Gastrointest Liver Dis 2008; 17: 401-4.
- 5.- Benson CA. Disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS: epidemiology and clinical syndrome. Clin Infect Dis 1994; 18 Suppl 3: S218.

- 6.- Piratvisuth T, Siripaitoon P, Sriplug H, Ovartharnporn B. Findings and benefit of liver biopsies in 46 patients infected with human immunodeficiency virus. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 146-9.
- 7.- Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 59.
- 8.- DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents, December 1, 2009. Disponible en <http://www.AIDSinfo.nih.gov> [Consultado el 14 de agosto de 2011].
- 9.- Saab S, Rickman LS, Lyche KD. Ascites and the acquired immunodeficiency syndrome. Report of 54 cases. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 131.
- 10.- Savès M, Raffi F, Clevenbergh P, Marchou B, Waldner-Combernoux A, Morlat P, et al. Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytolysis after initiation of a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3451-5.
- 11.- 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 an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 1-5.
- 12.- Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Muñoz A, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002; 360: 1921-6.
- 13.- Puoti M, Cozzi-Lepri A, Ancarani F, Bruno R, Ambu S, Ferraro T, et al. The management of hepatitis B virus/HIV-1 co-infected patients starting their first HAART regimen. Treating two infections for the price of one drug? *Antivir Ther* 2004; 9: 811-7.
- 14.- Fonquernie L, Serfaty L, Charrois A, Wendum D, Lefebvre B, Girard PM, et al. Significance of hepatitis C virus coinfection with persistently normal alanine aminotransferase levels in HIV-1-infected patients. *HIV Med* 2004; 5: 385-90.
- 15.- Naggie S, Sulkowski MS. Management of patients coinfecting with HCV and HIV: a close look at the role for direct-acting antivirals. *Gastroenterology* 2012; 142: 1324-34.
- 16.- Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 1025.
- 17.- Cao YZ, Dieterich D, Thomas PA, Huang YX, Mirabile M, Ho DD. Identification and quantitation of HIV-1 in the liver of patients with AIDS. *AIDS* 1992; 6: 65-70.
- 18.- Ciernik IF, Cone RW, Fehr J, Weber R. Impaired liver function and retroviral activity are risk factors contributing to HIV-associated thrombocytopenia. *AIDS* 1999; 13: 1913-20.
- 19.- Crum-Cianflone NF, Wilkins K, Lee AW, Grosso A, Landrum ML, Weintrob A, et al. Long-term durability of immune responses after hepatitis A vaccination among HIV-infected adults. *J Infect Dis* 2011; 203: 1815-23.
- 20.- Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, Bartlett JA, Lederman MM, Maartens G, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005; 191: 825-9.
- 21.- Soriano V, Puoti M, Garcia-Gascó P, Rockstroh JK, Benhamou Y, Barreiro P, et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS* 2008; 22: 1.
- 22.- Anderson AM, Mosunjac MB, Palmore MP, Osborn MK, Muir AJ. Development of fatal acute liver failure in HIV-HBV coinfecting patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4107-11.
- 23.- Norris W, Paredes AH, Lewis JH. Drug-induced liver injury in 2007. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 287.
- 24.- Zucker SD, Qin X, Rouster SD, Yu F, Green RM, Keshavan P, et al. Mechanism of indinavir-induced hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 12671.
- 25.- Busti AJ, Hall RG, Margolis DM. Atazanavir for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1732.
- 26.- Brinkman K, Kakuda TN. Mitochondrial toxicity of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: a looming obstacle for long-term antiretroviral therapy? *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13: 5.
- 27.- Cotte L, Bénét T, Billioud C, Mialhes P, Scoazec JY, Ferry T, et al. The role of nucleoside and nucleotide analogues in nodular regenerative hyperplasia in HIV-infected patients: a case control study. *J Hepatol* 2011; 54: 489-96.
- 28.- Gaslightwala I, Bini EJ. Impact of human immunodeficiency virus infection on the prevalence and severity of steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2006; 44: 1026.
- 29.- Brown TT, Mehta SH, Sutcliffe C, Higgins Y, Torbenson MS, Moore RD, et al. Hepatic steatosis associated with increased central body fat by dual-energy X-ray absorptiometry and uncontrolled HIV in HIV/hepatitis C co-infected persons. *AIDS* 2010; 24: 811.
- 30.- McGovern BH, Ditelberg JS, Taylor LE, Gandhi RT, Christopoulos KA, Chapman S, et al. Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 365.
- 31.- Szabo G, Zakhari S. Mechanisms of alcohol-mediated hepatotoxicity in human-immunodeficiency-virus-infected patients. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2500-6.
- 32.- De Angelis C, Mangone M, Bianchi M, Saracco G, Repici A, Rizzetto M, et al. An update on AIDS-related cholangiopathy. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2009; 55: 79.
- 33.- Teare JP, Daly CA, Rodgers C, Padley SP, Coker RJ, Main J, et al. Pancreatic abnormalities and AIDS related sclerosing cholangitis. *Genitourin Med* 1997; 73: 271.
- 34.- García-Ordóñez MA, Colmenero JD, Jiménez-Oñate F, Martos F, Martínez J, Juárez C. Diagnostic usefulness of percutaneous liver biopsy in HIV-infected patients with fever of unknown origin. *J Infect* 1999; 38: 94-8.
- 35.- Keaveny AP, Karasik MS. Hepatobiliary and pancreatic infections in AIDS: Part one. *AIDS Patient Care STDS* 1998; 12: 347.