



**Universidad de Valladolid**  
**Grado en Enfermería**  
**Facultad de Enfermería de Valladolid**

**UVa**

Curso 2020-2021

**Trabajo de Fin de Grado**

**EFICACIA DE LOS ANTIVIRALES DE  
ACCIÓN DIRECTA EN PACIENTES  
COINFECTADOS VIH/VHC EN EL  
TRASPLANTE HEPÁTICO. UNA  
REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**Rodrigo Fernández Bajo**

**Tutor/a: Manuela del Caño Espinel**

## RESUMEN

**Objetivos:** el objetivo de esta revisión sistemática es estudiar cómo afecta la coinfección VIH/VHC en el trasplante hepático, analizando la efectividad y seguridad de los AAD para suprimir la infección del VHC.

**Metodología:** se realizó una búsqueda en bases de datos de artículos científicos. Tras realizar el proceso de selección, obtuvimos 21 artículos que empleamos para elaborar los resultados.

**Resultados:** los AAD fueron efectivos consiguiendo suprimir la infección de VHC en más del 90% de los pacientes cuando se escogió la combinación adecuada para cada genotipo del VHC. La tasa de supervivencia postrasplante hepático es similar tanto para pacientes coinfectados como mono infectados. El TAR indicado para evitar interacciones farmacológicas debe basarse en el INSTI Raltegravir combinado con TDF/FTC, TAF/FTC, ABC/3T. Para la terapia inmunosupresora se utilizó los inhibidores de la calcineurina Tacrolimus y ciclosporina.

**Conclusiones:** actualmente el trasplante hepático es una intervención segura para pacientes coinfectados VIH/VHC gracias a la efectividad y seguridad de los AAD, la supervivencia similar para ambos grupos y la reducción de las interacciones farmacológicas con el TAR y la terapia inmunosupresora.

**Palabras clave:** VHC, VIH, coinfección, hígado, trasplante, antiviral.

## ABSTRACT

**Objectives:** The objective of this systematic review is to study how HIV/HCV coinfection affects liver transplantation, analyzing the effectiveness and safety of DAAs to suppress HCV infection.

**Methodology:** a search was carried out in databases of scientific articles. After carrying out the selection process, we obtained 21 articles that we used to prepare the results.

**Results:** DAAs were effective in suppressing HCV infection in more than 90% of patients when the appropriate combination was chosen for each HCV genotype. The post-liver transplant survival rate is similar for both coinfecting and mono infected patients. The ART indicated to avoid drug interactions should be based on INSTI Raltegravir combined with TDF/FTC, TAF/FTC, ABC/3T. For immunosuppressive therapy, the calcineurin

inhibitors Tacrolimus and cyclosporine were used.

**Conclusions:** Liver transplantation is currently a safe intervention for HIV/HCV coinfecting patients thanks to the effectiveness and safety of DAAs, similar survival for both groups, and the reduction of pharmacological interactions with ART and immunosuppressive therapy.

**Keywords:** HCV, HIV, coinfection, liver, transplant, antiviral.

## ABREVIATURAS

VHC= Virus de la hepatitis C

VIH= Virus de la inmunodeficiencia humana

SOF= Sofosbuvir

DCV= Daclatasvir

RBV= Ribavirina

OBV= Ombitasvir

DSV= Dasabuvir

r= ritonavir

LDV= Ledipasvir

CHC= carcinoma hepatocelular

GT= genotipo

TH= trasplante hepático

AAD= antivirales de acción directa

RAL= Raltegravir

DTG= Dolutegravir

ABC= Abacavir

3T= Lamivudina

ATV= Atazanavir

c= cobicistat

FTC= Emtricitabina

DRV= Darunavir

FPV= Fosamprenavir

TAF= Tenofovir alafenamida

TDF= Tenofovir disoproxil fumarato

TAR= terapia antirretroviral

MELD= modelo para la enfermedad hepática terminal

Peg-IFN= Interferón Pegilado

SIM= Simeprevir

GZR= Grazoprevir

ELB= Elbasvir

VEL= Velpatasvir

GLE= Glecaprevir

PIB= Pibrentasvir

ASU= Asunaprevir

CYP450= citocromo P450

INSTI= inhibidor de transferencia de la cadena de la integrasa

IO= infección oportunista

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	4
OBJETIVOS.....	4
MATERIAL Y MÉTODOS .....	5
RESULTADOS .....	7
DISCUSIÓN.....	19
- EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS AAD. ....	19
- SUPERVIVENCIA DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO. ....	19
- TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL. ....	20
CONCLUSIÓN .....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	24

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA REALIZACIÓN DE TH EN PACIENTES COINFECTADOS VIH/VHC. ....	3
TABLA 2. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	5
TABLA 3. ESQUEMA PICCO.....	7
TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS .....	12
TABLA 5. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS AAD.....	16

## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE SELECCIÓN DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA. ....	6
---	---

## INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pertenece al género Lentivirus de la familia de los Retrovirus. Actúa atacando al sistema inmunitario del paciente al que infecta, haciéndole más vulnerable a contraer otras infecciones y aumentando las posibilidades de desarrollar otro tipo de enfermedades que, sin el control natural necesario, pueden convertirse en mortales. El VIH destruye las células inmunitarias (linfocitos CD4) acoplándose a ellas introduciendo su ADN proviral empleando el mecanismo de estas para reproducirse y propagarse. De esta manera el sistema inmunitario se va deprimiendo, haciendo que el paciente se encuentre en un estado de inmunodeficiencia y pudiendo provocar que la infección por el VIH evolucione a su fase más avanzada que es el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (1). Existen dos tipos de VIH: el VIH1 y el VIH2. El VIH1 es más infeccioso y virulento que el VIH2. El VIH1 es el virus descubierto originalmente y es el más predominante (95% de las personas que tienen VIH) en todo el mundo, sin embargo, el VIH2 se encuentra casi exclusivamente en los países de África Occidental. El genoma de ambos virus tan solo tiene una identidad de secuencia del 55%, por lo que hay ocasiones en las que las pruebas diagnósticas de un tipo de VIH no son válidas para el otro tipo. Hay algunos tratamientos utilizados para combatir el VIH1 que tienen menos eficacia para el VIH2 (inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos y la enfuvirtida) (2).

Tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en 1996, la tasa de supervivencia de los pacientes infectados por el VIH ha tenido un gran aumento, reduciendo la mortalidad por eventos definitorios de sida y provocando que esta enfermedad pase de ser letal a convertirse en una enfermedad crónica. La cronicidad de esta enfermedad y el aumento de la esperanza de vida conlleva a que se dé el tiempo suficiente para que estos pacientes desarrollen otro tipo de enfermedades relacionadas con la edad (hepáticas, renales, cardíacas) (3).

En muchos pacientes infectados por VIH existe la coinfección con el virus de la hepatitis B (VHB) o con el virus de la hepatitis C (VHC) en el 10% y 30% de los casos respectivamente, debido a que las vías de transmisión son las mismas (consumo de drogas inyectables compartiendo jeringuillas, transfusión de hemoderivados sin analizar, relaciones sexuales sin protección... (4). Esta coinfección aumenta la probabilidad de

desarrollar cirrosis descompensadas, carcinoma hepatocelular (CHC) y enfermedad hepática terminal, en comparación con la mono infección por VHB o VHC (5). Debido a la gravedad de estas enfermedades el trasplante hepático es el tratamiento de elección. Antes de la introducción del tratamiento TARGA el trasplante hepático a pacientes con VIH estaba contraindicado debido a la escasa supervivencia y a la alta probabilidad de infecciones oportunistas relacionadas con la inmunosupresión que se asocia al trasplante (3).

El virus de la hepatitis C pertenece al género Hepacivirus de la familia Flaviviridae. Es un virus de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario, pequeño, envuelto y de polaridad positiva. Se han descrito hasta 6 genotipos (GT) del VHC. El más prevalente a nivel mundial es el GT1, responsable de casi el 50% de todos los casos de VHC, seguido del GT3 responsable del 30% de las infecciones, el GT4 es el tercero con una tasa de 8%. Además, se ha visto que el GT4 está aumentando su prevalencia en pacientes coinfectados VIH/VHC (6).

En los primeros años de la realización de trasplantes hepáticos a pacientes coinfectados por el VIH y el VHC las tasas de supervivencia eran del 55% debido a que en la mayoría de casos se producía rechazo del trasplante por una recurrencia agresiva del VHC. Esto se producía ya que los tratamientos utilizados basados en interferón pegilado y ribavirina provocaban muchas interacciones farmacológicas y efectos secundarios (8).

En la actualidad, debido a las mejoras y avances en el desarrollo del tratamiento antirretroviral, los antivirales de acción directa (AAD) y los fármacos utilizados para la inmunosupresión, realizar un trasplante hepático en pacientes coinfectados se considera una opción eficaz y segura para tratar la enfermedad hepática terminal ya que reducen la tasa de reinfección del VHC. Sin embargo, es necesario reforzar con estudios y divulgación la seguridad de este tratamiento en las nuevas condiciones para reducir el nivel de preocupación y ansiedad que provoca en los pacientes el desconocimiento de su eficacia (9).

Los criterios para realizar el TH que deben tener los pacientes coinfectados VIH/VHC son los mismos que los de los pacientes mono infectados por el VHC: fallo hepático agudo, ascitis con puntuación MELD mayor de 12 puntos, encefalopatía hepática, hipertensión porto-pulmonar y desarrollo de CHC dentro de los criterios de Milán (lesión

menor o igual a 5cm o no más de 3 lesiones menores o iguales a 3 cm en ausencia de invasión vascular microscópica o enfermedad extrahepática (10). Para los pacientes coinfectados VIH/VHC se recomienda la derivación temprana para TH sobretodo tras el primer episodio de descompensación hepática. El riesgo de descompensación hepática en los pacientes coinfectados VIH/VHC es del 5,8% y esta cifra aumenta al 23% cuando tienen cirrosis (5).

Para el acceso de los pacientes coinfectados VIH/VHC a la lista de espera para el TH, se desarrollaron unos criterios de inclusión (*Tabla 1*) (11).

*Tabla 1. Criterios de inclusión para realización de TH en pacientes coinfectados VIH/VHC.*

Criterios de inclusión	
Recuento de linfocitos CD4+ superior a 100 células/mm <sup>3</sup> (excepto cuando ha existido una IO previa que entonces se exige un recuento mayor de 200 células/mm <sup>3</sup> ).	Una IO pasada no es una contraindicación si existe un tratamiento efectivo (tuberculosis, candidiasis esofágica y la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> ).
Periodo libre de consumo de 2 años para cocaína y heroína, y de 6 meses para alcohol y cannabis	Contraindicaciones absolutas son infecciones por VIH multirresistentes, infecciones fúngicas resistentes, criptosporidiosis intestinal crónica, leucoencefalopatía multifocal progresiva y linfoma del SNC.
Carga viral de VIH indetectable <50 copias/ml	Valoración psiquiátrica favorable y tener una estabilidad social que haga viable su seguimiento y los cuidados mínimos postrasplante

## **JUSTIFICACIÓN**

La relevancia de este trabajo es la comparativa entre la efectividad del trasplante hepático antes y después de la aparición de los nuevos regímenes de AAD, para disipar las dudas sobre la seguridad de esta intervención en estos caso de doble infección. Para ello, se analizan los resultados de los nuevos tratamientos AAD con los anteriores tratamientos, los cuales solo conseguían una supervivencia del 55% y provocaban numerosas interacciones farmacológicas en pacientes coinfectados VIH/VHC. Debido a estas circunstancias el trasplante hepático en este tipo de pacientes estaba desaconsejado ya que los resultados no eran satisfactorios.

El propósito principal de esta revisión sistemática es ver si estos nuevos regímenes de AAD son más efectivos y seguros para pacientes coinfectados por VIH/VHC y si el trasplante hepático es una intervención segura para ellos. También se propondrán nuevas líneas y métodos de investigación futuras que se deberían adoptar para mejorar el tratamiento de estos pacientes y obtener mejores resultados en las tasas de rechazo y supervivencia tras realizar el trasplante hepático.

## **OBJETIVOS**

- Objetivos generales:

- Estudiar la relación entre la coinfección del VIH y VHC y los trasplantes hepáticos.

- Objetivos específicos:

- Comprobar si los nuevos AAD son efectivos para suprimir la infección de VHC y prevenir su recurrencia.
- Conocer la supervivencia, indicaciones y contraindicaciones del trasplante hepático en pacientes coinfectados.
- Analizar las interacciones farmacológicas entre AAD, TAR y los inmunosupresores.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño de este estudio es una revisión sistemática sobre artículos científicos. Para ello se ha realizado una estrategia de búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos electrónicas como Pubmed, Elsevier y la AASLD. También se ha llevado a cabo la búsqueda de información en páginas web oficiales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).

La realización de la búsqueda de artículos científicos y de información se realizó entre noviembre de 2021 y abril de 2022. La gestión de las referencias bibliográficas se ha realizado con el programa Zotero.

Para elaborar la búsqueda principal de artículos científicos en las bases de datos utilizamos las palabras clave: HCV, HIV, coinfection, liver, transplant, antiviral. También se utilizaron los operadores booleanos AND y OR.

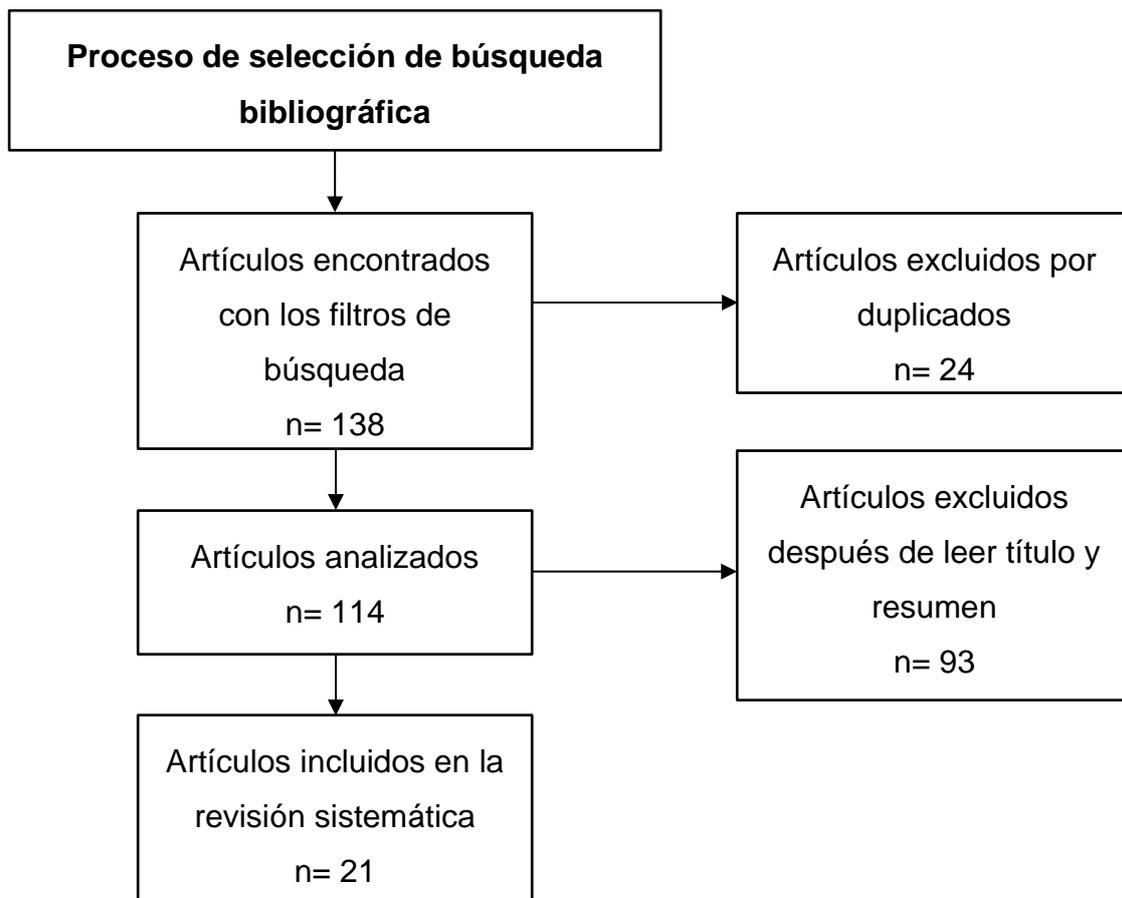
Para llevar a cabo una selección más exhaustiva y eficiente de los artículos que se van a necesitar para la revisión sistemática, se han descrito unos criterios de inclusión y exclusión (*Tabla 2*).

*Tabla 2. Criterios de selección*

<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fecha de publicación desde 2015 hasta la actualidad.</li><li>• Idioma: inglés o español.</li><li>• Estudios realizados en Estados Unidos y Europa.</li><li>• Disponibilidad del texto completo gratis.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fecha de publicación anterior a 2015.</li><li>• Idioma distinto a inglés o español.</li><li>• Estudios realizados en sitios distintos a Estados Unidos y Europa.</li><li>• Artículos que no tratasen sobre pacientes coinfectados con VIH/VHC.</li></ul>

Inicialmente se obtuvo un total de 138 resultados tras realizar la búsqueda en las bases de datos con las palabras clave y los filtros de búsqueda (fecha entre 2015-2022, idioma

inglés y español, texto completo gratuito). Se empezó a buscar a partir de 2015 ya que la última revisión sistemática sobre el tema que queremos analizar fue publicada en ese año. Después de eliminar los artículos duplicados, se analizaron 114 artículos. Finalmente, tras la lectura del título y resumen de los artículos, y evaluar su calidad metodológica, se decidió incluir en la revisión sistemática 21 artículos para la elaboración de los resultados. A continuación, se muestra un diagrama de flujo (*Figura 1*) donde se observa el proceso de selección de artículos que vamos a utilizar en la revisión sistemática:



*Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de búsqueda bibliográfica.*

En esta revisión sistemática, la pregunta PICO (*Tabla 3*) sería: ¿Son eficaces los nuevos AAD para suprimir y prevenir la recurrencia de la infección por VHC en pacientes coinfectados por VIH/VHC que necesitan un trasplante hepático?

Tabla 3. Esquema PICCO

<b>P (paciente)</b>	Pacientes coinfectados por el VIH/VHC que necesitan un trasplante hepático.
<b>I (intervención)</b>	Tratamiento con AAD.
<b>C (comparador)</b>	No tratamiento con AAD.
<b>O (outcome/resultado)</b>	Se suprime y previene la recurrencia de la infección por VHC.

## RESULTADOS

Los principales datos y características de los artículos que se utilizaron para la elaboración de los resultados de la revisión sistemática se pueden encontrar en la *Tabla 4*.

El resultado primario para determinar la eficacia de los tratamientos con AAD utilizados en pacientes coinfectados VIH/VHC fue la respuesta virológica sostenida (RVS) definida como el resultado negativo del ARN del VHC 12 semanas después del tratamiento. El ARN del VHC se evaluó al inicio, al final del tratamiento y al menos 12 semanas después de la finalización de la terapia.

La capacidad para suprimir el VHC de los AAD en pacientes coinfectados VIH/VHC con diferentes genotipos de VHC se evaluó en 16 en los que se utilizaron 15 tratamientos con diferentes combinaciones de AAD. Los resultados sobre la eficacia de los tratamientos se muestran en la *Tabla 5*.

Los tres genotipos del VHC más prevalentes a nivel mundial son el GT1, GT3 y GT4. Por ello la mayoría de los estudios sobre los nuevos AAD han sido realizados en pacientes con dichos genotipos.

Los AAD más seguros y efectivos para el GT1 (GT1a y GT1b) son: SOF/LDV/RBV 12 semanas, OBV/DSV/PTV/r ± RBV 12 semanas, SIM/DCV/SOF 12 semanas, SOF/SIM/RBV 12 semanas y SOF/LDV 12 semanas. En el caso del tratamiento con SOF/LDV se ha visto que en pacientes con cirrosis es más efectivo prolongarlo hasta las 24 semanas. También se realizó un estudio en el que el tratamiento con SOF/LDV durante

8 semanas era igual de efectivo que durante 12 semanas en pacientes con un ARN VHC 6 Log UI/ml (25).

Para el GT3 los AAD más seguros y efectivos son SOF/DCV ± RBV 24 semanas, VEL/SOF ± RBV y el GLE/PIB 12 semanas.

Para el GT4 los AAD más seguros y eficaces son OBV/PTV/r 12 semanas, GZR/ELB ± RBV 12 semanas, VEL/SOF ± RBV 12 semanas y GLE/PIB 12 semanas.

El tratamiento con SIM/DCV ± RBV es considerado subóptimo ya que la RVS12 conseguida en los diferentes estudios fue inferior al 70% y produjo fallos de la terapia que conllevó a un avance viral en 3 pacientes.

El tratamiento con SOF/SIM es considerado subóptimo para aquellos que presentan cirrosis compensada o descompensada ya que se evaluó en 42 pacientes y la tasa RVS12 conseguida no superó el 79%.

El tratamiento con SOF/RBV es considerado subóptimo sobretodo para pacientes trasplantados ya que la tasa de RVS12 conseguida no superó el 80% y además se produjo recaída de la infección por VHC en 4 pacientes para trasplante.

En España se puede resaltar un estudio en el que se observa que el GT1 del VHC estaba asociado a un aumento de la mortalidad y la experiencia del sitio donde se realiza el TH se identificó como factor pronóstico de mortalidad ya que los centros con menos de un TH al año en pacientes coinfectados tenían un riesgo de muerte 3 veces mayor (29).

Hasta en 4 estudios en los que se utilizaban AAD en los que se incluían RBV, se observaron efectos adversos relacionados con la utilización de esta. En el primero, 6 pacientes tuvieron que suspender la RBV ya que sufrieron anemia, y además el 30% tuvieron que recibir transfusiones sanguíneas (8). En el segundo estudio, 3 pacientes coinfectados tuvieron una disminución de los niveles de hemoglobina por la RBV y recibieron eritropoyetina y darbepoetina (15). En el tercer estudio, realizado en 82 pacientes se observó que la prevalencia de sufrir un efecto adverso fue del 86% en pacientes que recibían RBV frente al 70% en aquellos que no la recibían (21). En el cuarto estudio, se administró una dosis de 600 mg de RBV diarios a 37 de 48 pacientes. Se detectó que 5 pacientes de los que recibieron la RBV, sufrieron anemia (22).

En otro caso se estudió a 157 pacientes coinfectados VIH/VHC para analizar los factores de riesgo que podían producir complicaciones quirúrgicas tempranas después del TH. En los primeros 30 días post-TH fallecieron 11 pacientes. La mediana de puntuación MELD de estos pacientes fue de 29, y 5 de ellos tuvieron que ser intervenidos con una relaparotomía precoz. Las causas de muerte de estos pacientes fueron: sepsis (36,4%), shock hemorrágico (18,5%), sangrado máximo en bronquios (9,1%), sangrado intraoperatorio (9,1%), edema cerebral (18,3%), disfunción primaria (9%), hepatitis fulminante por infección del injerto con adenovirus (9%), infarto de miocardio (9%) (12).

En una investigación realizada en 70125 receptores de TH coinfectados y mono infectados se comparó la supervivencia de estos dos grupos después del TH en la etapa anterior y posterior a la introducción de los AAD. Para los pacientes coinfectados VIH/VHC la tasa de supervivencia a 1 y 3 años fue del 88,6% y 81,7% en la etapa AAD en comparación con el 76,3% y el 58% en la era anterior a AAD. Para los pacientes mono infectados la tasa de supervivencia a 1 y 3 años fue de 91,1% y 83,4% respectivamente. En cuanto a los episodios de rechazo agudo del injerto dentro del primer año del TH la tasa fue de 9,7% para coinfectados frente al 8,3% de los mono infectados (13).

Se llevó a cabo otro estudio en el que se evaluó el resultado del TH en 68 pacientes coinfectados VIH/VHC y 205 mono infectados con CHC. La probabilidad de supervivencia tras el TH a los 1, 3 y 5 años para los pacientes coinfectados fueron 88%, 78% y 67% en comparación con los pacientes mono infectados que fueron 89%, 78% y 73% (16).

Se realizó un análisis a 10 receptores de TH. Siete pacientes recibían un TAR basado en TDF/FTC combinado con RAL (5), con DTG (1) y con FPV (1). Los otros tres pacientes estaban recibiendo ABC/3T/RAL, ATV/r/RAL y DRV/r/RAL respectivamente. En cuanto a la terapia inmunosupresora 4 recibieron Tacrolimus y 6 ciclosporina. A los 3 años después del TH todos los pacientes cambiaron su TAR y comenzaron con una combinación de Dolutegravir. Cinco pacientes tuvieron que volver a su TAR inicial debido a las interacciones producidas por el Dolutegravir y los inhibidores de la calcineurina (Tacrolimus y ciclosporina): en un paciente se produjo un aumento de la aspartato aminotransferasa sérica y alanina aminotransferasa, y concentraciones mínimas de los niveles de Tacrolimus a pesar de ajustes de la dosis. En tres pacientes se produjo aumento de las concentraciones de creatinina sérica y concentraciones mínimas de los

niveles de ciclosporina a pesar de los ajustes de la dosis. En un paciente se produjeron episodios de náuseas y vómitos asociados al aumento de la creatinina sérica (26).

En un estudio realizado en 20 pacientes coinfectados VIH/VHC el 75% recibió tacrolimus y el 15% ciclosporina como terapia inmunosupresora. El 75% recibió un TAR basado en Raltegravir y el 60% incluía Tenofovir. Cinco pacientes requirieron cambios en las dosis de inmunosupresores durante o después del tto con AAD. Dos pacientes requirieron modificaciones de su TAR: uno fue por interacciones entre el Atazanavir y el Simeprevir, ya que ambos son inhibidores de la proteasa y se produce un aumento de los niveles plasmáticos del Simeprevir. El otro paciente cambió su TAR de RAL a RPV para simplificar el tratamiento. En un paciente se tuvo que modificar su TAR que contenía Tenofovir ya que le produjo toxicidad renal (8).

En este artículo se documentó tres casos en los que fue necesario un cambio de TAR para minimizar las interacciones con el Tacrolimus después del TH. En el primer caso el paciente recibía un TAR con TDF/FTC + ETR + RAL + DRV/r. Debido a las interacciones entre el ritonavir y el Tacrolimus se decidió cambiar y simplificar su régimen a TAF/FTC/RPV + DTG. Con el nuevo régimen mantuvo estables sus niveles de Tacrolimus y no tuvo ningún episodio de rechazo. En el segundo caso el paciente tenía un TAR que consistía en ABC/3T/DTG + DRV/c. Debido a las interacciones farmacológicas entre el cobicistat y el Tacrolimus se cambió su régimen de TAR a TAF/FTC/RPV + DTG consiguiendo estabilizar los niveles de inmunosupresión. En el último caso el régimen de TAR del paciente consistía en TAF/FTC/DTG + DRV/c. Debido a las interacciones entre el cobicistat y el Tacrolimus, el cobicistat se eliminó del régimen y se aumentó la dosis de DTG al doble (27).

En una investigación realizada a 47 pacientes coinfectados que recibían TAR se tuvo que cambiar el régimen a 5 de ellos antes de recibir el tto con AAD por posibles interacciones farmacológicas. Todos excepto uno cambiaron su TAR a uno basado en un INSTI (2 RAL y 2 DTG). En cuanto a la terapia inmunosupresora en los casos de interacciones farmacológicas se redujo la dosis de inhibidores de la calcineurina y se agregó micofenolato de mofetilo. A pesar de estos cambios ningún paciente sufrió rechazo (15).

En un análisis se trató a unos pacientes con efavirenz y a otros con Raltegravir. Se observó que las personas tratadas con Raltegravir mostraron menor grado y proporción de

esteatosis hepática que los tratados con efavirenz (28).

En un estudio llevado a cabo en 8 receptores de TH coinfectados VIH/VHC se produjo el cambio de TAR de 3 pacientes que contenía efavirenz y el de un paciente que contenía Atazanavir/ritonavir, a un régimen basado en un INSTI antes del inicio del tto AAD para evitar interacciones farmacológicas. Las dosis de Tacrolimus se tuvieron que reducir en dos de los pacientes que suspendieron el efavirenz y se tuvo que aumentar en el paciente que suspendió el Atazanavir/ritonavir. En dos pacientes que recibían Tenofovir requirieron ajustes de la dosis de este debido a que tenían una función renal fluctuante. En el paciente que recibió SOF/RBV primero se tuvo que aumentar la dosis de Tacrolimus y luego reducirla durante la terapia con AAD. Cuatro pacientes experimentaron niveles subterapéuticos de Tacrolimus durante o poco después del tto con AAD (18).

Es necesario seguir estudiando y buscando nuevos AAD más eficaces que consigan suprimir el VHC en los pacientes coinfectados VIH/VHC y que no produzcan interacciones con el TAR o los inmunosupresores.

Con los resultados obtenidos se puede determinar que el TH es seguro para pacientes coinfectados, que los nuevos AAD son eficaces y seguros y que la infección por VIH ya no debe ser un obstáculo para la indicación de TH.

Tabla 4. Características de los artículos seleccionados

Artículos	Año	Tipo de estudio	País	Edad	Sexo	Número de pacientes	Genotipo VHC
Grottenthaler et al. (14)	2018	Transversal retrospectivo multicéntrico	Alemania	49,5 (39-64)	Hombres: 12 Mujeres: 2	14 VIH+/VHC+	GT1a: 9 GT1b: 2 GT4: 3
Cotter et al. (13)	2021	De cohorte retrospectivo multicéntrico	EEUU	39,5 (28-53)	Hombres: 6891 Mujeres: 4464	11231 VHC+ 124 VIH+/VHC+	Desconocido
Campos-Varela et al. (8)	2016	De cohorte retrospectivo multicéntrico	España, EEUU, Italia y Portugal	49 (45-52)	Hombres: 15 Mujeres: 5	20 VIH+/VHC+	GT1a: 12 GT1b: 4 GT1a/1b: 1 GT3: 2 GT4: 1
Manzardo et al. (15)	2018	De cohorte retrospectivo multicéntrico	España	49 (43-55)	Hombres: 156 Mujeres: 39	148 VHC+ 47 VIH+/VHC+	GT1a: 41 GT1b: 84 GT1a/1b: 3 GT3: 23 GT4: 22

							GT no tipificado: 22
Agüero et al. (16)	2016	De cohorte retrospectivo multicéntrico	España	49 (44-55)	Hombres: 232 Mujeres: 41	205 VHC+ 68 VIH+/VHC+	GT1: 166 GT2: 6 GT3: 59 GT4: 15 GT no tipificado: 27
Falade-Nwulia et al. (17)	2017	Revisión sistemática sobre tto más efectivo para cada genotipo VHC	EEUU	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Desconocido
Grant et al. (18)	2016	De cohorte prospectivo multicéntrico	EEUU	51 (40-59)	Hombres: 8 Mujeres: 0	8 VIH+/VHC+	GT1a: 6 GT1b: 1 GT2: 1
Castells et al. (19)	2017	De cohorte retrospectivo multicéntrico	España	58 (51-68)	Hombres: 19 Mujeres: 3	16 VHC+ 6 VIH+/VHC+	GT1a: 1 GT1b: 10 GT1: 5 GT2: 1 GT3: 2

							GT4: 3
Maruyama et al. (20)	2016	De cohorte retrospectivo multicéntrico	Canadá	51	Hombres: 1 Mujeres: 0	1 VIH+/VHC+	GT1a: 1
Tam et al. (21)	2018	De cohorte prospectivo aleatorizado multicéntrico	EEUU y Canadá	57 (55-59)	Hombres: 66 Mujeres: 23	82 VHC+ 7 VIH+/VHC+	GT1a: 53 GT1b: 27 GT4: 9
Guaraldi et al. (22)	2017	De cohorte retrospectivo multicéntrico	Italia	51,75 (49-54)	Hombres: 38 Mujeres: 10	48 VIH+/VHC+	GT1a: 19 GT1b: 10 GT2: 1 GT3: 7 GT4: 11
Zarebska-Michaluk et al. (6)	2022	De cohorte retrospectivo multicéntrico	Polonia	44,6 (34-64)	Hombres: 399 Mujeres: 263	494 VHC+ 168 VIH+/VHC	GT4: 662
Sundaram et al. (7)	2016	De cohorte retrospectivo multicéntrico	EEUU	Desconocido	Desconocido	2883 VHC+ 4 VIH+/VHC+	GT1: 2887
Calvaruso et al. (23)	2018	De cohorte retrospectivo multicéntrico	Italia	57,4 (48-65)	Hombres: 202 Mujeres: 73	213 VHC+ 62 VIH+/VHC+	GT1a: 72 GT1b: 137

							GT3: 40 GT4: 26
Margusino-Framiñán et al. (24)	2019	De cohorte observacional prospectivo	España	47,9 (40-58)	Hombres: 56 Mujeres: 20	70 VHC+ 6 VIH+/VHC+	GT3: 76
Berenguer et al. (25)	2018	De cohorte retrospectivo multicéntrico	España	51 (47-54)	Hombres: 1852 Mujeres: 517	2369 VIH+/VHC+	GT1a: 968 GT1b: 358 GT1 no especificado: 103 GT2: 27 GT3: 355 GT4: 530 No especificado: 28

Tabla 5. Eficacia de los tratamientos AAD

<b>Tratamiento</b>	<b>RVS</b>	<b>Estudios</b>
SOF/DCV ± RBV	Se administró este tto a 423 pacientes coinfectados con GT3 durante una media de 24 semanas alcanzando una tasa de RVS12 del 98,2%.	14,8,15,17,19,22,23,25
SOF/LDV/RBV	Este tto se administró a 66 pacientes coinfectados con GT1a durante 12 semanas. La RVS12 alcanzada fue de 97,5%.	14,15,21,22,6,7
SOF/LDV	Este tto fue administrado a 957 pacientes con GT1a consiguiendo una RVS12 en el 97,4%, en 355 con GT1b se consiguió RVS12 en el 98%, en 8 con GT3 se consiguió RVS12 en el 100%, en 530 con GT4 se consiguió RVS12 en el 95,5%. Se consiguió tasas más altas en cirróticos prolongando el tto hasta las 24 semanas.	15,17,21,22,6,7,25
OBV/DSV/PTV/r ± RBV	Este tto se administró a 264 pacientes coinfectados y 217 monoinfectados durante 12 semanas alcanzando RVS12 de 97,8% y 98,3% respectivamente. Fue más efectivo para los GT1a	14,15,17,6,25

	con RBV (RVS12 97%) y para los GT1b sin RBV (RVS12 99%).	
OBV/PTV/r	Este tto se aplicó en 111 pacientes con GT4 durante 12 semanas consiguiendo RVS12 del 92,2% y 94,7%.	25
SOF/RBV	Este tto se administró a 66 pacientes coinfectados durante 24 semanas consiguiendo una tasa de RVS12 del 80%.	14,8,18,22,6,25
SOF/RBV/Peg-IFN	El paciente que recibió este tto tuvo que abandonarlo a las 12 semanas por toxicidad asociada al Peg-IFN	8
SOF/SIM/RBV	Se administró este tto en 14 pacientes coinfectados y 36 monoinfectados alcanzando RVS12 de 97% y 95% respectivamente. El tto fue más efectivo para el GT1a.	8,15,20
SOF/SIM	20 pacientes coinfectados con GT1a y GT1b recibieron este tto durante 12 semanas consiguiendo RVS12 entre 97-100%. En cambio, se evaluó el mismo tto en 42 pacientes que presentaban cirrosis y la tasa de RVS12 no superó el 79%.	15,17,18,25

SIM/DCV ± RBV	De los 46 pacientes tan solo un 63% alcanzaron la RVS12 y 3 de ellos experimentaron avance viral.	15,23,25
SIM/DCV/SOF	Los 2 pacientes con GT1a alcanzaron una RVS12 del 100%.	25
GZR/ELB ± RBV	Se administró durante 12 semanas a 38 coinfectados y 124 monoinfectados con GT4, consiguiendo RVS12 del 97,7 y 98,3 respectivamente. La prolongación del tto hasta las 16 semanas hizo que la RVS12 descendiera a 95%.	17,6
VEL/SOF ± RBV	Se administró a 183 pacientes con GT4 y 46 con GT3 alcanzando RVS12 del 99,7% y 95,5% respectivamente. Para 41 coinfectados la RVS12 fue de 94,4%.	17,6,24
GLE/PIB	Se administró a 30 pacientes con GT3 y 104 con GT4 alcanzándose RVS12 del 97% y 99,3% respectivamente. Para 40 pacientes coinfectados la RVS12 fue del 94,4%.	6,24
DCV/ASU ± RBV	Se administró en 18 pacientes alcanzando RVS12 inferior a 70%.	23

## **DISCUSIÓN**

### **- Eficacia de los tratamientos AAD.**

Tras analizar los resultados se observa que con la utilización del tratamiento AAD adecuado para cada genotipo del VHC, se consigue suprimir la infección por el VHC con tasas de eficacia mayores del 90%. La eficacia de los tratamientos se determinó a partir de la respuesta virológica sostenida a las 12 semanas de la finalización del tto. Hubo tres tratamientos considerados subóptimos por no alcanzar la RVS que fueron el SIM/DCV ± RBV, el SOF/SIM y el SOF/RBV. Se consideraron subóptimos ya que las tasas de RVS a las 12 semanas fueron inferiores al 80% y produjeron avances virales en algunos pacientes.

Los tratamientos AAD que contienen RBV pueden causar efectos adversos a los pacientes. El efecto adverso que se produjo con más frecuencia entre los pacientes por el efecto de la RBV fue la anemia y la mayoría tuvieron que recibir transfusiones de sangre, eritropoyetina y darbepoetina. Debido a estos efectos los pacientes tuvieron que abandonar el consumo de RBV.

### **- Supervivencia después del trasplante hepático.**

Tras el análisis de las causas de muerte en 11 pacientes post-TH se detectó que los principales factores de riesgo que afectan a la supervivencia de los pacientes son IMC bajo pre-TH, puntuación MELD alta, trasplante combinado de hígado y riñón, mayor edad del donante y la coinfección con VHC. También se observó que realizar una relaparotomía después de un TH provoca una importante lesión física y estrés para el paciente, además de representar un factor de riesgo para infecciones postoperatorias y se asocia con un aumento de la mortalidad (12).

El estudio realizado en 70175 receptores de trasplante hepático permite ver que las tasas de supervivencia del paciente y del injerto después del trasplante para pacientes coinfectados y monoinfectados no son significativamente diferentes entre estos dos grupos. Gracias a que el estudio se realizó antes y después de la introducción de los AAD se observó una gran mejora y aumento de la supervivencia después del TH a partir de la entrada de los nuevos tratamientos. El gran tamaño de la muestra de población analizada

hace ver que los resultados obtenidos se ajustan totalmente a la realidad (13).

Del estudio en el que se evaluó el resultado del TH en pacientes coinfectados y monoinfectados con CHC, se observó que la tasa de supervivencia eran similares entre ambos grupos. Se obtuvieron 5 variables como predictores de mortalidad: infección por VHC, aumento de alfafetoproteína, diámetro de nódulo mayor de 3 cm, invasión vascular microscópica y tener nódulos satélite (16).

#### **- Tratamiento antirretroviral.**

En el estudio en el que se analizó la eficacia de cambiar el TAR de 10 pacientes coinfectados e introducir Dolutegravir, se pudo observar que se produjeron interacciones farmacológicas con el tratamiento inmunosupresor en 5 pacientes. Se demostró que el Dolutegravir aumenta la concentración de la creatinina sérica debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina sin afectar a la función renal glomerular. También se observó que las concentraciones de Tacrolimus y ciclosporina disminuyeron en cuatro pacientes a pesar de que se realizaron ajustes de la dosis.

Del estudio realizado en 20 pacientes coinfectados las únicas interacciones farmacológicas se produjeron en dos pacientes entre el Atazanavir y el Simeprevir ya que ambos son inhibidores de la proteasas e interactúan entre sí afectando a las concentraciones. También se produjo toxicidad renal en un paciente debido al Tenofovir.

Se analizó un estudio en el que se mostraban tres casos de pacientes coinfectados que recibían un TAR en el que estaba incluido un IP potenciado con ritonavir en uno de ellos y cobicistat en los otros dos. La utilización de estos IP potenciados con ritonavir y cobicistat produjo interacciones con el Tacrolimus, ya que ambos se metabolizan a través de las enzimas 3A4 y 3A5 del citocromo P450 (CYP450) (27). Estas interacciones se solucionaron quitando los IP potenciados del TAR de los tres pacientes.

Las interacciones producidas en 5 pacientes coinfectados entre su TAR y el Tacrolimus, se solucionaron reduciendo las dosis de Tacrolimus y agregando micofenolato de mofetilo. También se cambió el TAR en cuatro de los pacientes a uno basado en un INSTI como el Raltegravir o el Dolutegravir.

En otro estudio cuatro pacientes coinfectados tuvieron que cambiar su TAR el cual contenía efavirenz en tres pacientes y Atazanavir/ritonavir en el otro individuo. Tanto el

efavirenz como el Atazanavir/ritonavir se metabolizan a través del CYP450 y por lo tanto interaccionan con el Tacrolimus. El TAR de estos pacientes se cambió a uno con un INSTI para evitar las interacciones farmacológicas. Otro paciente tuvo que ajustar su dosis de Tenofovir ya que su función renal era fluctuante. Un paciente que estaba recibiendo SOF/RBV tuvo que realizar ajustes en las dosis de Tacrolimus. El efavirenz también se asoció en otro estudio a mayor riesgo de esteatosis hepática en pacientes coinfectados.

Otro INSTI como el Elvitegravir sí que se metaboliza a través del CYP450 por lo que puede afectar a las concentraciones de Tacrolimus y ciclosporina aumentando su toxicidad, por lo que su uso en pacientes trasplantados esta desaconsejado (26).

Los niveles de inmunosupresores también pueden sufrir alteraciones debido a la mejora de la función hepática que conduce a un mayor metabolismo de estas fármacos y por tanto la reducción de los niveles (8).

Las principales ventajas del Raltegravir son la ausencia de restricciones alimentarias y no hay necesidad de realizar ajustes en la dosis ni en la insuficiencia renal grave ni en la insuficiencia hepática moderada. Para el tratamiento con TDF/FTC, TAF/FTC y ABC/3T no se encontró diferencias en la eficacia, pero con el DRV/r si mostró fracaso virológico en pacientes con recuento de linfocitos CD4+ menor de 200 células/mm<sup>3</sup>. Por lo tanto, el TAR con DRV/r se debería utilizar en los casos en los que no sea posible tomar ninguno de los otros tratamientos, y en pacientes con recuento de linfocitos CD4+ mayor de 200 células/mm<sup>3</sup>. Otros TAR basados en inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI) como la neviraparina y los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (NRTI) como la zidovudina se han asociado a toxicidad hepática, hipertensión portal no cirrótica y varices esofágicas. Los IP (indinavir, Atazanavir, saquinavir) pueden inducir la elevación de bilirrubina y provocar ictericia (28).

La búsqueda de la combinación de AAD, TAR y terapia inmunosupresora se ha demostrado que es una tarea difícil y que requiere de una monitorización estricta y control por parte de un equipo multidisciplinar formado por médicos de trasplante, de enfermedades infecciosas y por farmacéuticos específicos. (26)

Las principal limitación que tiene esta revisión sistemática ha sido la dificultad a la hora de encontrar artículos, debido a la escasez de estos, que estudien la supervivencia de los

pacientes coinfectados VIH/VHC después del TH desde la llegada de los AAD, ya que hasta hace poco tiempo esta intervención estaba contraindicada en este tipo de pacientes y, por tanto, la mayoría de los estudios sobre TH han sido realizados en pacientes mono infectados.

La principal fortaleza que tiene esta revisión sistemática es que se han utilizado artículos que han sido publicados en estos últimos 7 años, por lo tanto los resultados obtenidos reflejan la realidad actual sobre este tema. Otra fortaleza es el gran número de combinaciones de tratamientos con AAD que se han evaluado para los principales genotipos del VHC. En los estudios seleccionados se han evaluado los mismos tratamientos sin diferencia tanto en pacientes mono infectados como en coinfectados por lo que los resultados obtenidos nos permiten comparar la eficacia entre ambos grupos. Todos los artículos utilizados para elaborar los resultados han sido seleccionados de las bases de datos Pubmed, Elsevier y la AASLD, por lo que se puede destacar la calidad de los estudios analizados.

Como futuras líneas de investigación se propone que se debiera buscar el desarrollo de nuevos tratamientos que mejoren aún más los resultados obtenidos. También hay que incluir en las listas de TH a un número mayor de pacientes coinfectados para tener más evidencia sobre la eficacia de esta intervención en este tipo de pacientes. Además es necesaria la búsqueda de nuevos tratamientos antirretrovirales que no produzcan interacciones farmacológicas con los AAD ni con los inmunosupresores. En esa misma línea sería fundamental llevar a cabo un seguimiento más exhaustivo y a largo plazo para generar nuevos resultados y nuevas futuras líneas de investigación.

## CONCLUSIÓN

La utilización de los AAD más efectivos para cada genotipo del VHC consigue suprimir la infección por de este. Este hecho hace que la supervivencia después del trasplante haya mejorado con respecto a los anteriores tratamientos utilizados. También hay que controlar la utilización de la RBV ya que puede producir efectos adversos como la anemia.

Desde la introducción de los AAD se ha comprobado que la tasa de supervivencia después del TH ha mostrado valores similares tanto para pacientes coinfectados como monoinfectados. Para mejorar la tasa de supervivencia, hay que tener en cuenta los factores de riesgo que pueden aumentar probabilidad de mortalidad.

En cuanto al tratamiento antirretroviral, las recomendaciones actuales es la utilización del INSTI Raltegravir combinado con TDF/FTC, TAF/FTC, ABC/3T ya que se ha comprobado que estos no producen ni interacciones medicamentosas ni efectos adversos graves.

Cuando el tratamiento antirretroviral incluye Tenofovir hay que evitar su administración junto a SOF/LDV, un IP potenciado o con emcitabina/efavirenz ya que se puede producir un aumento de sus niveles y provocar toxicidad renal.

En cuanto a la terapia inmunosupresora los indicados son los inhibidores de la calcineurina Tacrolimus y ciclosporina. Es necesaria la monitorización y vigilancia estricta de los niveles de Tacrolimus y ciclosporina ya que al ser metabolizados por el CYP450 pueden interactuar con algunos TAR y AAD que se metabolizan de la misma manera, y podría afectar a las concentraciones de inmunosupresores.

Por ello viendo estos resultados, se puede indicar que el TH es una técnica que se debe hacer en pacientes coinfectados ya que se ha comprobado que con una elección correcta del tratamiento con AAD, TAR y terapia inmunosupresora, la infección por el VHC y VIH se pueden controlar, y no afectar a la supervivencia de estos pacientes después del TH. De esta manera se consigue transmitir la seguridad de esta intervención a los pacientes a través de datos científicos que respaldan la realización del TH en estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mitchell C. OPS/OMS | VIH/SIDA [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2014 [citado 12 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=9573:2019-factsheet-hiv-aids&Itemid=40721&lang=es](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9573:2019-factsheet-hiv-aids&Itemid=40721&lang=es)
2. VIH-1 y VIH-2: Diferencias y similitudes [Internet]. 2021 [citado 12 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/es/vih-1-y-vih-2>
3. Miró JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, Tuset M, Quereda C, Laguno M, et al. Documento de consenso GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS y ONT sobre trasplante de órgano sólido en pacientes infectados por el VIH en España (marzo 2005). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. junio de 2005;23(6):353-62.
4. Werbel WA, Durand CM. Solid Organ Transplantation in HIV-Infected Recipients: History, Progress, and Frontiers. *Curr HIV/AIDS Rep*. junio de 2019;16(3):191-203.
5. Warren-Gash C, Childs K, Thornton A, Bhagani S, Demma S, Srivastava A, et al. Cirrhosis and liver transplantation in patients co-infected with HIV and hepatitis B or C: an observational cohort study. *Infection*. abril de 2017;45(2):215-20.
6. Zarębska-Michaluk D, Jaroszewicz J, Parfieniuk-Kowerda A, Pawłowska M, Janczewska E, Berak H, et al. Pangenotypic and Genotype-Specific Antivirals in the Treatment of HCV Genotype 4 Infected Patients with HCV Monoinfection and HIV/HCV Coinfection. *J Clin Med*. 13 de enero de 2022;11(2):389.
7. Sundaram V, Kowdley KV. Role of ledipasvir/sofosbuvir combination for genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepat Med*. 2016;8:75-80.
8. Campos-Varela I, Moreno A, Morbey A, Guaraldi G, Hasson H, Bhamidimarri KR, et al. Treatment of severe recurrent hepatitis C after liver transplantation in HIV infected patients using sofosbuvir-based therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. junio de 2016;43(12):1319-29.
9. Miro JM, Montejo M, Castells L, Rafecas A, Moreno S, Agüero F, et al. Outcome of HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant*. julio de 2012;12(7):1866-76.
10. Agüero FH. Trasplante hepático en pacientes con infección por VIH : Pronóstico del carcinoma hepatocelular y del retrasplante [Internet] [Ph.D. Thesis]. TDX (Tesis Doctorals en Xarxa). Universitat Pompeu Fabra; 2015 [citado 12 de mayo de 2022].
11. Joshi D, Agarwal K. Role of liver transplantation in human immunodeficiency virus positive patients. *World J Gastroenterol*. 21 de noviembre de 2015;21(43):12311-21.

12. Baccarani U, Pravisani R, Isola M, Mocchegiani F, Lauterio A, Righi E, et al. Early post-liver transplant surgical morbidity in HIV-infected recipients: risk factor for overall survival? A nationwide retrospective study. *Transpl Int.* octubre de 2019;32(10):1044-52.
13. Cotter TG, Wang J, Lieber SR, Odenwald MA, Rich NE, Marrero JA, et al. «Raising HOPE»: Improved Outcomes for HIV/HCV-coinfected Liver Transplant Recipients in the Direct-acting Antiviral Era. *Transplant Direct.* julio de 2021;7(7):e707.
14. Grottenthaler JM, Werner CR, Steurer M, Spengler U, Berg T, Engelmann C, et al. Successful direct acting antiviral (DAA) treatment of HCV/HIV-coinfected patients before and after liver transplantation. *PLoS One.* 2018;13(6):e0197544.
15. Manzardo C, Londoño MC, Castells LI, Testillano M, Luis Montero J, Peñafiel J, et al. Direct-acting antivirals are effective and safe in HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients who experience recurrence of hepatitis C: A prospective nationwide cohort study. *Am J Transplant.* octubre de 2018;18(10):2513-22.
16. Agüero F, Forner A, Manzardo C, Valdivieso A, Blanes M, Barcena R, et al. Human immunodeficiency virus infection does not worsen prognosis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2016;63(2):488-98.
17. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2 de mayo de 2017;166(9):637-48.
18. Grant JL, Hawkins C, Brooks H, Palella FJ, Koppe SWP, Abecassis MM, et al. Successful sofosbuvir-based therapy in HIV/hepatitis C virus coinfecting liver transplant recipients with recurrent hepatitis C virus infection. *AIDS.* 2 de enero de 2016;30(1):93-8.
19. Castells L, Llaneras J, Campos-Varela I, Bilbao I, Crespo M, Len O, et al. Sofosbuvir and daclatasvir in mono- and HIV-coinfected patients with recurrent hepatitis C after liver transplant. *Ann Hepatol.* febrero de 2017;16(1):86-93.
20. Maruyama A, Hussaini T, Partovi N, Erb SR, Azalgará VM, Zalunardo N, et al. Successful Treatment of Hepatitis C with Simeprevir, Sofosbuvir, and Ribavirin in an HIV Coinfected Liver Transplant Patient with Advanced Chronic Kidney Disease. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2016;2016:8372835.
21. Tam E, Luetkemeyer AF, Mantry PS, Satapathy SK, Ghali P, Kang M, et al. Ledipasvir/sofosbuvir for treatment of hepatitis C virus in sofosbuvir-experienced, NS5A treatment-naïve patients: Findings from two randomized trials. *Liver Int.* junio de 2018;38(6):1010-21.
22. Guaraldi G, Rossotti R, Verucchi G, Tavio M, Pasulo L, Beghetto B, et al. Successful Pre- and Posttransplant Sofosbuvir-Based Anti-Hepatitis C Virus Treatment in Persons Living With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(2):ofx065.

23. Calvaruso V, Mazzarelli C, Milazzo L, Badia L, Pasulo L, Guaraldi G, et al. Daclatasvir-based regimens in HCV cirrhosis: experience from the Italian early access program. *Sci Rep.* 24 de enero de 2019;9(1):585.
24. Margusino-Framiñán L, Cid-Silva P, Rotea-Salvo S, Mena-de-Cea Á, Suárez-López F, Vázquez-Rodríguez P, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin vs glecaprevir/pibrentasvir in genotype 3 hepatitis C virus infected patients. *Eur J Hosp Pharm.* marzo de 2020;27(e1):e41-7.
25. Berenguer J, Gil-Martin Á, Jarrin I, Moreno A, Dominguez L, Montes M, et al. All-oral direct-acting antiviral therapy against hepatitis C virus (HCV) in human immunodeficiency virus/HCV-coinfected subjects in real-world practice: Madrid coinfection registry findings. *Hepatology.* 2018;68(1):32-47.
26. Cattaneo D, Sollima S, Meraviglia P, Milazzo L, Minisci D, Fusi M, et al. Dolutegravir-Based Antiretroviral Regimens for HIV Liver Transplant Patients in Real-Life Settings. *Drugs R D.* junio de 2020;20(2):155-60.
27. Waldman G, Rawlings SA, Kerr J, Vodkin I, Aslam S, Logan C, et al. Successful optimization of antiretroviral regimens in treatment-experienced people living with HIV undergoing liver transplantation. *Transpl Infect Dis.* diciembre de 2019;21(6):e13174.
28. Taramasso L, Cenderello G, Riccardi N, Tunesi S, Di Biagio A. Role of Raltegravir in patients co-infected with HIV and HCV in the era of direct antiviral agents. *New Microbiol.* octubre de 2017;40(4):227-33.
29. Miro JM, Stock P, Teicher E, Duclos-Vallée JC, Terrault N, Rimola A. Outcome and management of HCV/HIV coinfection pre- and post-liver transplantation. A 2015 update. *Journal of Hepatology.* 1 de marzo de 2015;62(3):701-11.