GRUPO DE ESTUDIO DE HEPATITIS VÍRICAS - SEIMC

SOLICITUD DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1. Datos del proyecto:

Título del proyecto: Predicción de complicaciones hepáticas a largo plazo en pacientes con infección crónica por el VHC tras la respuesta viral sostenida, mediante técnicas de inteligencia artificial.

Investigadora Principal: Anaïs Corma Gómez

Entidad Solicitante: Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla

Responsable de la entidad: José Cañón Campos

Dirección: Hospital Universitario Virgen del Rocío Ed. Laboratorio 6ª Planta, Av Manuel Siurot S/N

Ciudad: 41013 Sevilla

Tfno: 0034-955 01 28 20

2. Resumen del proyecto:

Objetivos: Desarrollar y validar un modelo predictivo, aplicable a la práctica diaria, de la aparición de complicaciones hepáticas en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) y fibrosis avanzada, que han alcanzado la respuesta viral sostenida (RVS) con tratamiento basado en antivirales de acción directa (AAD) mediante técnicas de inteligencia artificial.

Metodología:

Diseño: Estudio ambispectivo multicéntrico de cohortes.

Sujetos de estudio: Pacientes monoinfectados por VHC y coinfectados por VIH y VHC, reclutados en la cohorte GEHEP 011, en donde se incluyen enfermos que cumplen: 1) Haber recibido un régimen con uno o más AAD; 2) Haber logrado RVS 12 semanas después de la finalización del tratamiento; 3) Presentar una rigidez hepática (RH) evaluable de más de 9,5 KPa en los tres meses anteriores al inicio del tratamiento.

Seguimiento: A partir de la RVS (basal), se hará una revisión clínica y analítica semestral, con cribado y diagnóstico de complicaciones según protocolo común. Medición de RH en RVS y anualmente después.

Variables y análisis de datos: La variable desenlace primaria del estudio será el tiempo hasta la aparición de una complicación hepática (descompensación hepática o hepatocarcinoma) o trasplante hepático. Se construirá un modelo predictivo mediante

técnicas de aprendizaje automático e inteligencia artificial. Con datos presumiblemente de más de 1.000 pacientes disponibles en este estudio, será posible evaluar como modelos estadísticos de mayor capacidad que los tradicionales modelos lineales. Por tanto, se evaluará cómo una jerarquía de modelos cada vez más complejos será capaz de predecir el desarrollo de complicaciones hepáticas a partir de la integración de todos los datos descritos previamente. Los modelos que se estudiarán son, por orden, estimadores de Kaplan Meier para analizar variables individuales, modelos de Cox (lineales) y modelos de Cox penalizados con términos l1 y l2 (LASSO y ridge regression), bosques aleatorios aplica-dos a supervivencia [Ishwaran H et al. Ann. Appl. Stat. 2(3): 841-860], bosques aleatorios con gradient-boosting y redes neuronales (Nagpal C et al. Proceedings of Machine Learning Research. 2021;126:1–27).

3. Memoria del proyecto:

Justificación, antecedentes y estado actual del tema (máximo tres páginas):

El tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C (VHC) con antivirales de acción directa (AAD) consigue respuesta viral sostenida (RVS) en la práctica totalidad de los pacientes infectados por este agente (1). Lograr RVS se traduce en una reducción en la incidencia de descompensaciones hepáticas, hepatocarcinoma (CHC) y de la mortalidad, tanto global como de cualquier causa (1-3). Sin embargo, un porcentaje minoritario de los pacientes con fibrosis avanzada previa al tratamiento continúa desarrollando complicaciones hepáticas, incluyendo descompensaciones y, sobre todo, CHC, el cuál puede desarrollarse incluso décadas después de conseguir la RVS (4). Estas complicaciones afectan de forma predominante, pero no en exclusiva, a los pacientes con cirrosis hepática previa al tratamiento. Así, en una cohorte austriaca de pacientes con fibrosis F3 o F4 previa al tratamiento, que lograron RVS con AAD, seguida durante una mediana de 65.6 semanas, el 9.1% de todos los pacientes cirróticos pretratamiento desarrollaron un evento hepático (5). En estudios de la ANRS francesa, la incidencia acumulada a 3 años de CHC en pacientes cirróticos que lograron RVS con AAD fue del 5.9% (6) y la de descompensaciones a 5 años del 6.7% (7). Debido a esta incidencia residual de complicaciones hepáticas, los paneles de expertos recomiendan continuar de por vida las medidas de cribado, en especial del CHC, en enfermos que tenían una cirrosis hepática (8), e incluso en todos los pacientes con F3-F4 (9), antes del tratamiento. No obstante, dado que una mayoría de los pacientes no va a desarrollar complicaciones hepáticas después de la RVS, la medida anterior implica un gasto sanitario no desdeñable e inconvenientes para el paciente, que ha someterse a medidas de cribado de por vida, de las que no se beneficiará en la mayor parte de los casos.

Por ello, existe la necesidad urgente de identificar predictores fiables de complicaciones hepáticas post-RVS, que puedan detectar a los pacientes con alto riesgo de desarrollarla, los cuales serían los únicos incluidos en programas de cribado. En este sentido, la rigidez hepática medida por elastografía transitoria con vibración controlada [ETVC (FibroScan®)] es un candidato para predictor de evolución clínica, pues, entre otras cosas, por su fuerte relación con la presión portal, se ha demostrado que predice fiablemente los acontecimientos clínicos en enfermos con cirrosis hepática e infección activa por VHC (12).

El equipo solicitante de este proyecto, junto con otros investigadores de 16 hospitales distribuidos por todo el territorio español, está siguiendo a la cohorte GEHEP 011, en la que se incluyen pacientes con fibrosis F3-F4, que logran RVS con un tratamiento que incluía AADs. Esta cohorte fue financiada en una convocatoria del FIS anterior (proyecto

PI16/01443). En ella se han incluido, hasta el momento, 990 pacientes, 662 (67%) coinfectados por VIH y VHC y 594 (60%) de ellos cirróticos. Tras un seguimiento mediano de 31 (21-37) meses, 47 (4.74%) pacientes han desarrollado la variable primaria del estudio, es decir, una complicación hepática (descompensación o CHC) o han requerido un trasplante hepático. La incidencia de eventos hepáticos en esta población es de 1.9 (1.2-2.5) por cada 100 personas-año.

Independientemente de demostrarse que la coinfección por VIH no afecta a la evolución clínica post-RVS, que era el objetivo primario del proyecto financiado (11), el análisis de objetivos secundarios está revelando datos de interés respecto a potenciales predictores de la evolución clínica. Así, la rigidez hepática pretratamiento, el genotipo viral, el haber tenido previamente descompensaciones hepáticas, así como el índice de Child-Pugh-Turcotte (CPT) y la rigidez hepática en el momento de la respuesta viral sostenida se asocian de forma independiente al riesgo de complicaciones hepáticas posteriores (12). Particular interés tiene la rigidez hepática en el momento de valoración de la RVS. De hecho, sólo un paciente de los que han desarrollado la variable primaria del estudio tenía una rigidez hepática menor de 14 KPa en el momento de la RVS. Así, en pacientes con rigidez hepática en la RVS menor de este valor, la incidencia de CHC sería de 0.07/100 personas-año (12), cifra que está bastante por debajo de aquellas que hacen que el cribado del CHC mediante ecografías periódicas sea coste-efectivo (8,15). Por tanto, estos pacientes serían candidatos para no continuar con cribado de CHC, y ello es importante, pues en la tercera parte de los enfermos con rigidez hepática superior 14 KPa antes del tratamiento, que hoy día son cribados de por vida para CHC, este parámetro cae por debajo del citado umbral en el momento de la RVS, por lo que podrían beneficiarse de interrumpirse el cribado. No obstante, el predictor ideal de complicaciones hepáticas debería tener un valor predictivo negativo del 100%, cosa que la rigidez hepática en el momento de la RVS por sí sola no alcanza.

Es probable que un modelo en el que se integre la rigidez hepática en el momento de la RVS, junto a otros predictores independientes de evolución clínica, como, p. ej., el genotipo viral, el índice CPT en la RVS, u otros cuya relación con la evolución clínica de estos pacientes aún no se conozca, pueda aumentar el rendimiento la rigidez hepática por si sola. Entre estos parámetros cuya posible relación con la evolución clínica aún no se conoce podrían estar algunos genéticos, y muy particularmente las variaciones en el gen de la adiponutrina (PNPLA3). Este gen, que clásicamente se vincula al riesgo de enfermedad hepática grasa, en pacientes coinfectados por VIH y VHC se asocia a progresión de la fibrosis hepática, de tal forma que los portadores del alelo G del SNP

rs738409 experimentan progresión de la fibrosis hepática, desarrollan cirrosis hepática o requieren trasplante más frecuentemente que el resto de los pacientes (13).

Por ello, es concebible que sus variaciones se asocien también a regeneración de la lesión hepática y a la evolución clínica tras la curación de la infección por VHC.

El problema actualmente en la cohorte GEHEP 011 es que el número de eventos observados aún es pequeño para poder desarrollar un modelo con múltiples variables, especialmente si subdividimos la población total en una de desarrollo y otra de validación interna del modelo obtenido. Por ello, sería necesario reclutar más pacientes y seguir durante más tiempo a la población ya incluida, de tal modo que el número de eventos creciera. En este sentido, nuestra cohorte constituye una oportunidad única para conseguir desarrollar este modelo, ya que, simplemente con los datos clínico-analíticos ya recogidos, no estaríamos demasiado lejos de poder conseguirlo. Con mayor número de pacientes y mayor seguimiento podríamos, no sólo desarrollar el modelo en una subpoblación de los pacientes incluidos, sino, además, hacer una validación interna en el resto de la población.

El funcionamiento de esta cohorte, la experiencia previa del trabajo conjunto de los investigadores y su producción científica, avalan que este objetivo se podría conseguir en los próximos años.

Bibliografía (máximo una página):

1. Mayberry J, Lee WM. The Revolution in Treatment of Hepatitis C. Med Clin North Am 2019; 103:43-55.

2. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Impact of Sustained Virologic Response with Direct-Acting Antiviral Treatment on Mortality in Patients with Advanced Liver Disease. Hepatology 2019; 69: 487-97.

3. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. Lancet 2019 Feb 11. pii: S0140-6736(18) 32111-1. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32111-1. [Epub ahead of print].

4. Tong MJ, Theodoro CF, Salvo RT. Late development of hepatocellular carcinoma after viral clearance in patients with chronic hepatitis C: A need for continual surveillance. J Dig Dis 2018; 19; 411–20.

5. Kozbial K, Moser S, Al-Zoairy R, et al. Follow-up of sustained virological responders with hepatitis C and advanced liver disease after interferon/ribavirin-free treatment. Liver Int 2018; 38: 1028-35.

6. Nahon P, Layese R, Bourcier V, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma After Direct Antiviral Therapy for HCV in Patients With Cirrhosis Included in Surveillance Programs. Gastroenterology 2018; 155:1436-50.

7. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients with Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. Gastroenterology 2017; 152: 142-56.

8. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018; 68: 723-50.

9. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol 2018; 69: 461-51.

10. Merchante N, Rivero-Juárez A, Téllez F, Merino D, José Ríos-Villegas M, Márquez-Solero M, et al. Liver stiffness predicts clinical outcome in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated liver cirrhosis. Hepatology 2012; 56: 228-38.

11. Corma-Gómez A, Morano L, Téllez F, et al. HIV infection does not increase the risk of liver complications in hepatitis C virus-infected patient with advanced fibrosis, after sustained virological response with direct-acting antivirals. AIDS 2019; 33:1167–1174.

12. Corma-Gómez A, Macías J, Téllez F, et al. Liver stiffness at the time of sustained virological response predicts the clinical outcome in HIV/HCV-coinfected patients with advanced fibrosis treated with direct-acting antivirals. Clin Infect Dis 2019. doi: 10.1093/cid/ciz1140. [Epub ahead of print].

13. Núñez-Torres R, Macías J, Mancebo M, et al. The PNPLA3 Genetic Variant rs738409 Influences the Progression to Cirrhosis in HIV/Hepatitis C Virus Coinfected Patients. PLoS One 2016;11(12):e0168265. doi:10.1371/journal.pone.0168265. eCollection 2016.

14. Goossens N, Singal AG, King LY, et al. Cost-effectiveness of risk score-stratified hepatocellular carcinoma screening in patients with cirrhosis. Clin Transl Gastroenterol 2017; 8: e101.
15. Salmon-Ceron D, Nahon P, Layese R, et al. Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus (HCV) Co-infected Patients With Cirrhosis Are No Longer at Higher Risk for Hepatocellular Carcinoma or End-Stage Liver Disease as Compared to HCV Mono-infected Patients. Hepatology 2019; 70:939–954.

Hipótesis:

Es posible definir con suficiente precisión el riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas futuras (descompensaciones y CHC) en pacientes infectados por VHC que logran RVS mediante un modelo aplicable a la clínica que incluya la RH medida por ETVC en el momento de la RVS, junto con variables clínicas y analíticas poco complejas.

Objetivos:

Desarrollar y validar un modelo predictivo, aplicable a la práctica diaria, de la aparición de complicaciones hepáticas a largo plazo en pacientes con hepatitis crónica C y fibrosis avanzada que han hecho RVS, que incluya la RH medida por ETVC en el momento de la RVS, junto a otras variables clínicas y analíticas fácilmente disponibles en la rutina clínica, mediante técnicas de aprendizaje automático e inteligencia artificial.

Metodología: diseño, sujetos, variables, recogida y análisis de datos y limitaciones del estudio (máximo 3 páginas):

Diseño: Se trata de un estudio multicéntrico ambispectivo de cohortes, que está siendo llevado a cabo en la cohorte GEHEP 011 (12). Esa cohorte, en la que participan investigadores de unidades de enfermedades infecciosas de 16 hospitales españoles, incluye pacientes a su vez procedentes de otras dos cohortes, una de ellas de enfermos monoinfectados por VHC [GEHEP-MONO (ClinicalTrials.gov ID: NCT02333292)] y otra de coinfectados por VIH y VHC [HEPAVIR-DAA Cohort (ClinicalTrials.gov ID: NCT02057003)], que cumplen los criterios expuestos en el apartado siguiente. Esta cohorte inició reclutamiento en enero de 2017 y ha enrolado, en la fecha de redacción de este proyecto, 950 pacientes, 237 retrospectivamente y los 613 restantes de forma prospectiva.

Sujetos de estudio: La cohorte GEHEP 011 incluye pacientes que cumplen los siguientes criterios:

1. Haber recibido un régimen con uno o más AAD, ya fuera libre de interferón o no.
2. Haber logrado RVS 12 semanas después de la finalización del tratamiento, definida como una PCR negativa para ARN del VHC en sangre en ese momento.
3. Presentar una rigidez hepática evaluable y de más 9.5 KPa, medida por ETVC en los tres meses anteriores al inicio del tratamiento con AAD.

Los sujetos que presentan una infección crónica por el virus de la hepatitis B son excluidos de la cohorte. Para participar en el estudio, todos los enfermos han de firmar un consentimiento informado específico (ver anexo 1).

Seguimiento: En esta cohorte la visita basal se considera el momento de consecución de la RVS. A partir de entonces, todos los pacientes son vistos, como mínimo, cada seis meses y se aplica un protocolo común de seguimiento. Así, en cada consulta se efectúa una revisión clínica completa y una extracción de sangre para determinaciones analíticas habituales, incluyendo bioquímica hepática, los parámetros necesarios para evaluar los índices de Child-Pugh y MELD y niveles de alfa-fetoproteína. En los pacientes con rigidez hepática pretratamiento >14 KPa se hace cribado de hepatocarcinoma mediante ecografías semestrales y de varices esofágicas con endoscopias periódicas (1-2 años) en pacientes con rigidez hepática ≥21 KPa, según el protocolo de seguimiento del paciente cirrótico definido en las cohortes de pacientes de los grupos HEPAVIR y GEHEP (10,11). En la visita basal y anualmente después se llevan cabo determinaciones de rigidez hepática mediante ETVC. Se consideran evaluables las determinaciones que incluyan al

menos 10 medidas, con una tasa de éxito ≥60% y un rango intercuartílico menor del 30% de la mediana.

Variables:

Variable desenlace primaria: Será el tiempo transcurrido desde la inclusión hasta la aparición de una complicación (descompensación hepática o CHC) o la realización de un trasplante hepático. La definición de los distintos tipos de descompensación (ascitis, hemorragia digestiva por hipertensión portal, encefalopatía hepática, fallo hepático agudo sobre crónico, peritonitis bacteriana espontánea y síndrome hepatorrenal) se harán de acuerdo con las utilizadas en los estudios de los Grupos HEPAVIR y GEHEP (10,11). El diagnóstico de CHC se hará de acuerdo con los criterios actuales de la AASLD (8). Los pacientes en los que, a lo largo del seguimiento, se detecte una reinfección por VHC serán censurados en el momento de producirse.

Variables explicativas: Se recogerán las covariables que hasta el momento se han asociado a la variable desenlace principal en los análisis intermedios de la cohorte, es decir, la RH pretratamiento, el genotipo viral, la existencia de descompensaciones hepáticas previas, así como la RH y el índice de Child en el momento de la RVS. Asimismo, se recogerán también, para, una vez completado el tamaño muestral,

reanalizar su relación con la variable desenlace primaria los siguientes parámetros: a) Pretratamiento: edad, sexo, combinación de antivirales elegida, APRI, plaquetas, albumina, creatinina, INR, puntuación de Child-Pugh e índice MELD b) En el momento de la RVS: IMC, glucemia, niveles de alfafetoproteina, APRI, plaquetas, albumina, creatinina, INR, puntuación de Child-Pugh e índice MELD; c) A lo largo del seguimiento: consumo de alcohol y cambios de peso y en la rigidez hepática; d) En ADN extraído de una muestra de sangre total obtenida a la entrada en seguimiento del paciente se analizarán las variaciones en el polimorfismo rs738409 del gen de la PNPLA3.

Recogida de datos: Los datos clínico-epidemiológicos, biológicos y elastográficos son recogidos en un CRF que se creó específicamente para este estudio. La grabación de datos se hace localmente, por profesionales externos al equipo investigador que prestan este servicio a los participantes. Se hace una monitorización telemática semestral de la totalidad de los datos incluidos en el CRF e in situ, en casos específicos a criterio de los responsables de la monitorización de datos. A la entrada en cohorte a todos los pacientes se les extrae y almacena una muestra de suero y otros de sangre total,

Las variaciones del polimorfismo rs738409 se analizarán en ADN obtenido una muestra de sangre total de cada paciente pacientes, que se almacena a -80º desde su recogida hasta su procesamiento en el centro de origen o el centro coordinador.

Para la genotipación de la variante rs738409 en el gen PNPLA3, el ADN genómico será aislado de muestras de sangre total congeladas con el sistema Qiacube (Qiagen, Hilden, Alemania). La concentración de ADN de cada una de las muestras será calculada por espectrofotometría utilizando un Nanodrop (Thermo Scientific, Wilmington, Delaware, EEUU). La genotipación se realizará mediante sondas Taqman previamente diseñadas (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachussets. EEUU) utilizando el sistema AriaMX (Agilent Technologies, Santa Cara, California, EEUU).

Análisis de datos:

Estudio estadístico: Para este análisis, una vez completado el tamaño muestral deseado, se seleccionarán al azar las dos terceras partes de los pacientes incluidos, que constituirán la población de desarrollo del modelo. El tercio restante de enfermos se usará como población de validación. En ambos grupos se realizará un análisis descriptivo de sus características. En la población de desarrollo, la relación entre las distintas variables explicativas y la variable desenlace principal se analizará mediante la prueba de logrank. Se construirán modelos de regresión de Cox para riesgos competitivos, donde la muerte será considerada como evento competitivo para el desarrollo de una complicación hepática o necesidad de trasplante de hígado. En el modelo multivariante, como covariables se incluirán aquellas que se asocien con la variable desenlace primaria en el estudio bivariante con un nivel de significación menor o igual a 0.05. Si se demuestra que la asunción de riesgos proporcionales no se cumple para alguna covariable, porque el riesgo asociado a la misma se modifique a lo largo del tiempo, se harán modelos de regresión de Cox para variables tiempo dependiente. Una vez completado el reclutamiento, la población del estudio se dividirá aleatoriamente en cuatro partes: tres cuartas partes constituirán la población en la que se desarrollará el modelo predictivo. El resto será el grupo de validación del modelo. Se construirá un modelo predictivo en la población de desarrollo mediante técnicas de aprendizaje automático e inteligencia artificial. Con datos presumiblemente de más de 1.000 pacientes disponibles en este estudio, será posible evaluar como modelos estadísticos de mayor capacidad que los tradicionales modelos lineales. Por tanto, se evaluará cómo una jerarquía de modelos cada vez más complejos será capaz de predecir el desarrollo de complicaciones hepáticas a partir de la integración de todos los datos descritos previamente. Los modelos que se estudiarán son, por orden, estimadores de Kaplan Meier para analizar variables individuales, modelos de Cox (lineales) y modelos de Cox penalizados con términos l1 y l2 (LASSO y ridge regression), bosques aleatorios aplica-dos a supervivencia [Ishwaran H et al. Ann. Appl. Stat. 2(3): 841-860], bosques aleatorios con gradient-boosting y redes neuronales (Nagpal C et al. Proceedings of Machine Learning Research. 2021;126:1–27). Es de esperar que los

modelos más complejos sean capaces de extraer correlaciones más complejas y no-lineales entre las variables de entrada, pero también que sean más proclives al sobreajuste a los datos disponibles. Para evitar problemas de ajuste, todos los modelos se entrenarán usando validación cruzada, y el desempeño de cada modelo se evaluará a través del índice de concordancia de Harrell [Harrell Fe et al. Statistics in Medicine.1984;3(2):143-52], y del esti-mador alternativo propuesto por Uno [Uno H et al. Statistics in Medicine. 2011; 30(10):1105-1117], para evitar el sesgo cuando la censura es elevada.

El rendimiento de los distintos modelos obtenidos será valorado mediante curvas COR, calculando el área bajo la curva, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y las razones de verosimilitud positiva y negativa. Una vez seleccionado

el mejor modelo en la población de desarrollo, se le aplicará a la de validación y se calcularán estos mismos parámetros.

El análisis estadístico se llevará acabo utilizando los paquetes estadísticos IBM SPSS 24 y STATA 15.1.

Tamaño muestral: Para la estimación del tamaño muestral partimos de los datos obtenidos hasta la fecha en la cohorte y los acumulados en la literatura, aunque en este último caso se refieren esencialmente a cirróticos, población algo distinta a la nuestra, que también incluye no cirróticos. Para crear el modelo, necesitaríamos poder hacer una regresión de Cox para riesgos competitivos con 5 covariables, dado que ese es el número que hemos encontrado hasta el momento como independientemente asociadas a la aparición de complicaciones hepáticas o necesidad de trasplante. De acuerdo con la regla de Freeman [n de eventos por brazo=10 x (k+1); k=número de covariables] necesitaríamos observar 60 eventos, para poder tener la población de desarrollo del modelo.

Aunque el ritmo de inclusión de pacientes ha bajado, estimamos que, continuando el reclutamiento hasta diciembre de 2024, podrían reclutarse unos 310 pacientes más, lo que totalizaría 1300 individuos. Al alargar el seguimiento mediano es esperable que en torno a un 7% de los pacientes desarrollen la variable primaria, por lo que tendríamos 91 eventos totales. Ello permitiría trabajar con una población de desarrollo del modelo de 866 pacientes (60 eventos) y quedaría otra de validación de 434 enfermos (31 eventos). Por tanto, la muestra necesaria para cumplir el objetivo primario del estudio debería alcanzarse sin problemas.

Limitaciones del estudio: La limitación más importante del estudio sería que no se alcance el tamaño muestral necesario para desarrollar el modelo. Este hecho es sumamente improbable, pues incluso con un mínimo reclutamiento de pacientes, simplemente siguiendo a los actualmente en cohorte es altamente probable que en 2021

tuviéramos eventos más que suficientes para tener la población de desarrollo. Si no fuera posible, por falta de pacientes y/o eventos hacer la validación interna, haríamos una validación externa del modelo obtenido, en cohortes francesas, italianas o alemanas similares a la nuestra, coordinadas por investigadores con los que el equipo investigador tiene hábito de trabajar.

El hecho de que una mayoría de pacientes de los incluidos hasta ahora esté infectado por VIH no es una limitación, puesto que se ha probado que la infección por VIH no modifica la evolución de le hepatopatía crónica por VHC una vez lograda la RVS (11,15).

4. Etapas de desarrollo y distribución de las tareas del equipo investigador (insertar cronograma):

1) Etapas de desarrollo: El proyecto se estructura en las siguientes etapas:

A. Inclusión de nuevos pacientes en la cohorte y seguimiento clínico.

B. Grabación de datos, clínicos, biológicos y elastográficos de los nuevos pacientes incluidos en el estudio y de los incluidos anteriormente que continúan en seguimiento.

C. Monitorización de los datos grabados en el CRF.

D. Recogida y almacenamiento de muestras de los nuevos enfermos incluidos.

E. Determinación de las variaciones en el gen PNPLA3 en el centro coordinador.

F. Análisis estadístico.

G. Redacción de solicitudes de patentes.

H. Difusión de resultados: Comunicaciones a congresos y redacción de artículos.

2) Distribución de tareas:

Investigadores y tareas en las que participan:

-Hospital Universitario de Valme, Sevilla (HUV): Juan A. Pineda (JAP): A, C, F, G, H; Anaïs Corma Gómez: A, B, C, F, G, H; Juan Macías (JM): A, C, D, F, G, H; Luis Miguel Real (LMR): E, F, G, H; Marta Fernández Fuertes (MFF): D, E, F, H; Alejandro González-Serna (AGS): E, F, G, H

-Hospital Universitario Puerto Real: Francisco Téllez (FT): A, C, D, F, G, H.

-Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez (HUJJ): Dolores Merino (DL): A, D, H.

-Hospital Universitario Reina Sofía (HURS): Antonio Rivero-Juárez (ARJ), Diana Corona Mata (DCM): A, D, H.

-Hospital Virgen de la Victoria, Málaga (HVV): Rosario Palacios (RP): A, D, H.

-Hospital Universitario La Princesa, Madrid (HULP): Ignacio de los Santos (IS): A, D, G, H. Azucena Bautista (AB): A, D, H.

-Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI): Luis Morano (LM): A, D, H. Sheila Castro (SC): A, D, H.

-Hospital Universitario de Jerez (HUJ): Juan Carlos Alados (JCA): A, D, H.

-Hospital General Universitario de Alicante (HGU): Sergio Reus (SR): A, D, H.

-Hospital General Universitario Santa Lucía (HGUSL): Francisco Jesús Vera (FJV): A, D, H.

-Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia (HCUVA): Carlos Galera (CG): A, D, H.

-Hospital Virgen de la Luz, Cuenca (HVL): Paloma Geijo (PG): A, D, H.

-Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN): Miguel Ángel López-Ruz (MALR): A, D, H.

Modo de actuación:

JAP, JM y ACG se encargarán del reclutamiento y seguimiento de los pacientes de su hospital. RP, IS, AB, JCA, FT, MF, LM, SC, FJV, DM, ARJ, DCM, SR, CG, PG y MALR se encargarán de reclutar y seguir a los pacientes de sus centros. La grabación de los datos será subcontratada a profesionales externos, que en cada centro contarán con la supervisión de los investigadores locales. RP, IS, AB, JCA, FT, MF, LM, SC, FJV, DM, SR, ARJ, DCM CG, PG y MALR serán responsables de la recogida, almacenamiento y organización del transporte de las muestras. Las determinaciones genéticas serán llevadas a cabo por LMR, MFF y AGS junto a otros biólogos moleculares del laboratorio de la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología del HUV. JAP, ACG y JM también colaborará con profesionales externos en el análisis estadístico de los datos, y serán los responsables de la redacción de patentes y de la comunicación de resultados, tarea, esta última, en la que participará todo el equipo investigador. Aparte del equipo solicitante, el investigador principal cuenta con un compromiso de colaboración con el resto de investigadores que participan en la cohorte GEHEP 011 para la inclusión de sus pacientes, pese a que

no hayan podido formar parte del equipo solicitante de esta ayuda por incumplir alguno de los requisitos de la convocatoria actual.

3) Lugar de realización del proyecto:

Las tareas A a D se realizarán en cada uno de los hospitales participantes. Las tareas E a H tendrán lugar en el centro coordinador (HUV), aunque en la H participará todo el equipo.

5. Experiencia del equipo investigador sobre el tema (máximo una página):

La IP emergente coordina de forma activa trabajos multicéntricos. Realiza una actividad mixta, clínica-investigadora como facultativa especialista en la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología del Hospital Universitario Virgen de Valme, primero a través de un contrato Río Hortega (Instituto de Salud Carlos IIII) y actualmente a través de un contrato competitivo autonómico, Acción B (Junta de Andalucía).Ha trabajado en los temas en que los se centra este proyecto (infección por VHC e historia natural de la enfermedad) durante los últimos 4 años.En este tiempo,ha desarrollado diversas líneas de investigación,que han fructificado en más de 12 artículos,de los cuales 4 han aparecido en revistas del primer decil de la disciplina correspondiente,alcanzando un índice H de 7.Ha participado en varios proyectos como investigadora colaboradora y actualmente es IP de 3 proyectos nacionales (ver CV). De estos proyectos se han derivado varias publicaciones en revistas de alto impacto.Gran parte de los resultados se han incorporado en guías de práctica clínica (GESIDA, GEHEP, AEEH).Con el fin de conocer la incidencia de complicaciones hepáticas post-RVS y los factores predictores, se creó la cohorte multicéntrica GEHEP-011 (PI19/01312, liderada por la candidata).Hasta la fecha, se han logrado varios hallazgos en esta línea, que han dado lugar a sendos artículos originales en revistas del primer decil o cuartil.Así,se demostró que,a diferencia de lo que ocurre en la infección activa por VHC,la coinfección por VIH no incrementa el riesgo de complicaciones hepáticas tras la RVS (Corma-Gomez A, et al. AIDS 2019; 33: 1167) e incluso reduce el de alguna de ellas,como el HCC (Corma-Gomez A, et al. Clin Infect Dis 2021;5;73(7):e2109-e2116).Asimismo,se ha mostrado que la rigidez hepática (RH) en el momento de la RVS,medida por elastografía de transición,es muy útil para identificar los pacientes con RVS que tienen bajo riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas en general (Corma-Gomez A, et al. Clin Infect Dis 2020; 71: 2354) y de sangrado por varices esofágicas (Corma-Gomez A, et al. Clin Infect Dis 2021; 72(5):e96-e102).Además, se ha demostrado que, en pacientes coinfectados,algunas combinaciones de antirretrovirales se asocian con un mayor descenso de la RH tras la RVS (González-Serna A et al. J Antimicrob Chemother. 2021;76(9):2375-2379).Por último,se han identificado 2 patrones de aparición de complicaciones hepáticas tras la RVS.La gran mayoría de los pacientes infectados por el VHC que desarrollan complicaciones hepáticas tras alcanzar la RVS con AAD lo hacen en los 3 años siguientes al momento de la RVS.En concreto, la encefalopatía hepática y la ascitis no suelen aparecer después de este periodo.Por el contrario,el carcinoma hepatocelular y las hemorragias digestivas por hipertensión portal pueden aparecer a más largo plazo (Corma-Gómez A et al.AIDS. 2021;35(13):2119-2127). La gran mayoría de los resultados generados por el equipo se han plasmado en el “Documento de Consenso GESIDA-GEHEP sobre el Manejo de la Enfermedad Hepática en el Paciente VIH” vigente.

El resto del equipo está constituido por investigadores también con amplia experiencia en el tema del proyecto. Por una parte, hay miembros del Grupo HEPAVIR de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, que también han participado en trabajos referenciados en el párrafo de arriba. Por otra parte, forman parte del equipo, investigadores de GEHEP (SEIMC), que también están desarrollando con el investigador principal trabajos, alguno de los cuales se citan arriba. Estos investigadores forman parte de la cohorte GEHEP 011 y del proyecto RIS-HEP 13, de la Red Española de Investigación en SIDA (RETICS RIS 2016-2021), y ya han demostrado la coinfección por VIH no incrementan el riesgo de desarrollar descompensaciones hepáticas en pacientes portadores del VHC con fibrosis avanzada que alcanzan RVS y el valor predictivo de la rigidez hepática tomada en el momento de la RVS en estos pacientes. Por tanto, se trata de un grupo muy experto en el tema, bien coordinado, con una extensa trayectoria trabajando de forma conjunta, lo cual garantiza la ejecución completa de este proyecto, así como que los datos de él se deriven serán transferibles en forma publicaciones y de una patente explotable, y que serán recogidos en guías de práctica clínica.

6. Capacidad del proyecto de fomentar sinergias en GEHEP. Beneficios esperados para el Grupo (máximo una página):

Como se ha comentado previamente, este proyecto integra varios grupos de trabajo que tienen mucho hábito de trabajo conjunto, formando parte de cohortes multicéntricas muy productivas (GEHEP y HEPAVIR), donde se están integrando nuevos grupos cada año. Por tanto, está claro que este proyecto fomenta sinergias, que pueden ser la base para el desarrollo de otros trabajos futuros en esta área, que deben generar conocimiento, dada la probada capacidad que estos grupos tienen para ello. Es claro que ello es una forma de potenciar e impulsar el talento en donde ya existe dentro del SNS.

7. Plan de difusión y divulgación (máximo una página):

Desde el inicio del proyecto, se han comunicado resultados colaterales al mismo en congresos nacionales e internacionales y se han generado dos artículos originales:

1. Corma-Gómez A, Morano L, Téllez F, et al. HIV infection does not increase the risk of liver complications in hepatitis C virus-infected patient with advanced fibrosis, after sustained virological response with direct-acting antivirals. AIDS 2019; 33:1167–1174.
2. Corma-Gómez A, Macías J, Téllez F, et al. Liver stiffness at the time of sustained virological response predicts the clinical outcome in HIV/HCV-coinfected patients with advanced fibrosis treated with direct-acting antivirals. Clin Infect Dis 2019; [Epub ahead of print].
3. Corma-Gómez A et al. Cinética de aparición de las complicaciones hepáticas en pacientes con infección por VHC y fibrosis avanzada que alcanzan RVS. V Congreso GEHEP-SEIMC. V Congreso GEHEP-SEIMC 2019. OR-11.
4. Corma-Gómez A et al. Valor predictivo de la rigidez hepática para hemorragia digestiva por hipertensión portal en pacientes infectados por VHC tras RVS con AAD. V Congreso GEHEP-SEIMC 2019. OR-20.
5. Corma-Gómez A et al. KINETICS OF EMERGENCE OF LIVER COMPLICATIONS IN HCV-INFECTED PATIENTS AFTER SVR. 2020 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). ID 2639.
6. Corma-Gómez A et al. LIVER STIFFNESS FOR PORTAL HYPERTENSIVE GASTROINTESTINAL BLEEDING AFTER HCV CURE. 2020 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). ID 2580.
7. Corma-Gómez A et al. LIVER STIFFNESS AT SVR PREDICTS HEPATIC COMPLICATIONS IN HCV-INFECTED PATIENTS. 2019 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). ID 2253.
8. Corma-Gómez A et al. Impacto de la coinfección por VIH sobre el desarrollo de complicaciones hepáticas en pacientes con VHC que logran respuesta viral sostenida con AAD. IV Congreso GEHEP-SEIMC 2018. P-21.
9. Corma-Gómez A et al. El valor de la rigidez hepática en el momento de RVS predice fiablemente la aparición de complicaciones hepáticas posteriores en pacientes VHC tratados con AAD. IV Congreso GEHEP-SEIMC 2018. P-21

Se prevé que los resultados derivados de los objetivos del proyecto se comuniquen durante los próximos 12 meses. Se elaborarán 3 artículos para publicar en revistas internacionales en el primer cuartil de su especialidad. Se enviarán comunicaciones a congresos de Enfermedades Infecciosas y Hepatología. Al menos se comunicarán

resultados en el congreso del Grupo GEHEP y se remitirán también resúmenes a congresos internacionales del perfil del CROI y EASL.

8. Presupuesto solicitado. Justificación detallada de las diferentes partidas:

Desglose presupuestario:

1. Gastos de Personal……0 €

2. Gastos de Ejecución ……

A) Subcontratación de servicios externos para grabación de datos (1.300 pacientes; 20 euros por caso) ……..…….…… 26.000 €

B) Gastos de Viajes

Viaje a Congreso internacional ……..……..……..0 €

Subtotal …… 26.000 €

Costes indirectos 15,00%…….3.900 €

Total……....29.900 €

Justificación:

El equipo investigador cuenta del material inventariable y fungible necesario para el desarrollo del proyecto. Efectivamente, la mayoría de las variables que se van a medir en este estudio se recogen en la práctica asistencial rutinaria, por lo que su medición no supone ningún gasto específico. En este sentido, el equipo investigador dispone del personal necesario para las evaluaciones clínicas y la realización de las elastografías. Otras determinaciones no asistenciales, como las genéticas, serán costeadas con fondos de otros estudios del Grupo coordinador, que ya cuentan con financiación para ello. Asimismo, todos los centros participantes disponen de un elastógrafo y del equipamiento informático necesario, que forman parte de la dotación del hospital o han sido obtenidos a través de actividades de investigación previas. Igualmente, en la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Valme está disponible el equipamiento inventariable preciso para llevar a cabo las determinaciones genéticas del proyecto. Este grupo cuenta con biólogos moleculares y técnicos de laboratorio, financiados a través de otras ayudas, que se encargarían de llevar a cabo las determinaciones de los marcadores genéticos. El CRF del estudio está ya creado, al tratarse de un proyecto ya en marcha, que contó con financiación los tres años previos.

Aun habiendo conseguido financiación en la convocatoria 2019 de Proyectos de Investigación de Salud del Instituto de Salud Carlos III (PI19/01312), ésta es insuficiente fundamentalmente para asumir los gastos de grabación de datos. Necesitamos para los tres años del proyecto contratar los servicios de profesionales externos que se ocupen de grabar los datos necesarios para completar los CRF (20 € caso, 1300 pacientes, que totalizan 26.000 €), dado que los investigadores del equipo no pueden ocuparse de ello dentro de su horario asistencial.

9. Aplicabilidad del proyecto. Antecedentes del investigador principal y del equipo investigador en la aplicación de resultados de proyectos anteriores (máximo 1 página):

Como se ha comentado anteriormente y se puede comprobar en el CV de los solicitantes, tanto la actividad investigadora del IP, como aquella que se ha hecho en el escenario del Grupo GEHEP es de carácter eminentemente translacional. Efectivamente, de todos los proyectos que el IP ha participado, y en particular de los realizados en colaboración con otros miembros del equipo se ha derivado, al menos, una publicación científica en revista con factor de impacto y estas publicaciones han sido recogidas en numerosas guías de práctica clínica y textos de uso común: Guías de manejo de hepatitis de la AEEH/SEIMC, GeSIDA/PNS, BHIVA, etc. Además, parte del equipo investigador son miembros del Comité Elaborador de las Guías de manejo de hepatitis de la AEEH/SEIMC que son las guías españolas sobre esta enfermedad.

Anexo 1. Informe del comité ético de referencia:

Se adjunta resolución del Comité de Ética del Hospital Universitario de Valme.

Anexo 2. Copia del consentimiento informado:

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO:INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza: El objeto de nuestro estudio es conocer los factores que aumentan la posibilidad de que aparezcan complicaciones hepáticas en enfermos que se han curado de la hepatitis C, y así desarrollar una herramienta que nos permita predecir qué enfermos están en riesgo de desarrollar estas complicaciones y quiénes no.

Importancia: Hay muy poca información sobre la influencia que tienen determinados factores sobre la evolución futura de la enfermedad del hígado en las personas con infección por VHC que se han curado con tratamientos con antivirales directos. Este hecho se debe a que hasta ahora no disponíamos de tratamientos altamente eficaces y seguros frente al VHC en esta situación. Sería muy importante saber qué enfermos tienen más posibilidades de desarrollar una complicación en el futuro para así vigilarlos más estrechamente y diagnosticar rápidamente o prevenir estas complicaciones. Además podríamos conocer qué enfermos no tienen ningún riesgo de desarrollar estas complicaciones y ahorrarles así numerosas visitas, analíticas y demás pruebas diagnósticas Implicaciones para el paciente:

La participación es totalmente voluntaria.

Es posible que Vd. no obtenga un beneficio directo de la participación en este estudio.

Es posible que, parte de la muestra de sangre que se le extrae para sus análisis habituales, se utilice para la determinación de marcadores genéticos que pueden influir en la evolución de su enfermedad del hígado.El paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.Todos los datos carácter personal obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el donante/paciente:

Su participación en esta investigación no supone ningún riesgo añadido. Usted recibirá la atención médica indicada para su infección por el virus de la hepatitis C y su posterior seguimiento. Nosotros únicamente recogeremos la información derivada de esa atención médica. Se le realizarán periódicamente visitas destinadas a observar su evolución clínica y de los exámenes habituales en pacientes como Vd, como es el caso de la elastografía transitoria (FibroScan). La información clínica recogida en la base de datos de las personas que, como usted, hayan sido incluidos en el seguimiento del estudio sólo será utilizada para este fin y será tratada con la máxima confidencialidad. Si requiere información adicional se puede poner en contacto con el investigador principal de este estudio en el teléfono: 955015684 o en el correo electrónico: anais.corma.sspa@juntadeandalucia.es

CONSENTIMIENTO INFORMADO:CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

“Predicción de complicaciones hepáticas a largo plazo en pacientes con infección crónica por el VHC tras la respuesta viral sostenida, mediante técnicas de inteligencia artificial”.Yo (Nombre y Apellidos):

.....

He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente).

He podido hacer preguntas sobre el estudio ““Predicción de complicaciones hepáticas a largo plazo en pacientes con infección crónica por el VHC tras la respuesta viral sostenida, mediante técnicas de inteligencia artificial”.

He recibido suficiente información sobre el estudio “Desarrollo de un modelo predictivo de complicaciones hepáticas en pacientes con fibrosis avanzada que consiguen respuesta viral sostenida tras tratamiento frente a la infección por VHC”. He hablado con el profesional sanitario informador: .....

Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio. Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.

Se me ha informado de que la información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.

Deseo ser informado/a de mis datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Sí No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el proyecto titulado “Predicción de complicaciones hepáticas a largo plazo en pacientes con infección crónica por el VHC tras la respuesta viral sostenida, mediante técnicas de inteligencia artificial”.

Firma del paciente (o representante legal en su caso)

Firma del profesional sanitario informador

Nombre y apellidos:……..
Fecha: ……

Nombre y apellidos: ……..
Fecha: ……

Miembros del equipo investigador:

Investigador principal y Co-IP		
Nombre y apellidos: Anaïs Corma Gómez	**Centro de trabajo** Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario de Valme	**Firma:** ……
Resto de investigadores		
Nombre y apellidos: Juan Macías	**Centro de trabajo** Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario de Valme	**Firma:** ……
Nombre y apellidos: Juan A. Pineda	**Centro de trabajo** Universidad de Sevilla	**Firma:** ……
Nombre y apellidos: Luis M Real	**Centro de trabajo** Universidad de Sevilla	**Firma:** ……
Nombre y apellidos: Ignacio de los Santos	**Centro de trabajo** Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario La Princesa	**Firma:** ……
Nombre y apellidos: Luis Morano	**Centro de trabajo** Unidad de Enfermedades Infecciosas, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo	**Firma** ……
Nombre y apellidos: Diana Corona Mata	**Centro de trabajo** Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Reina Sofía	**Firma** ……
Nombre y apellidos: Dolores Merino	**Centro de trabajo** Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez	**Firma** ……
Nombre y apellidos: Francisco Téllez	**Centro de trabajo** Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Puerto Real	**Firma** ……
Nombre y apellidos: Antonio Rivero Juárez	**Centro de trabajo** Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Reina Sofía	**Firma** ……

Nombre y apellidos: Juan Carlos Alados	**Centro de trabajo** Unidad de Microbiología, Hospital Universitario de Jerez	**Firma** ……
Nombre y apellidos: Francisco J Vera	**Centro de trabajo** Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Santa Lucía	**Firma** ……
Nombre y apellidos: Paloma Geijo	**Centro de trabajo** Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Virgen de la Luz	**Firma** ……
Nombre y apellidos: Carlos Galera	**Centro de trabajo** Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca	**Firma** ……
Nombre y apellidos: Rosario Palacios	**Centro de trabajo** Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen de la Victoria	**Firma** ……
Nombre y apellidos: Francisco Jesús Vera	**Centro de trabajo** Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Santa Lucía	**Firma** ……
Nombre y apellidos: Miguel Ángel López-Ruz	**Centro de trabajo** Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen de las Nieves	**Firma** ……

*** Se adjuntaran los curricula vitae en formato FIS o generados mediante el editor de CVN de FECYT.**