



**SOLICITUD DE PROYECTO DE  
INVESTIGACIÓN VIII CONVOCATORIA  
GEHEP**

## 1. Datos del proyecto:

**Título del proyecto:** Impacto de la infección por el VIH en la probabilidad de recompensación hepática en pacientes con hepatitis C y cirrosis descompensada tras la respuesta virológica sostenida: análisis de la cohorte GEHEP-011

**Investigador principal:** Juan Macías

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

**Responsable de la entidad:** José Cañón

**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:** Evaluar el efecto de la infección por VIH sobre la recompensación hepática, definida según el consenso de Baveno VII, en pacientes con VHC y cirrosis descompensada tratados con AAD tras la RVS.

**Metodología:** Diseño: Estudio ambispectivo multicéntrico de cohortes, anidado en la cohorte GEHEP-011 (ClinicalTrials.gov ID: NCT04460157). Los criterios de inclusión de la cohorte GEHEP-011 son: pacientes monoinfectados por VHC y coinfectados por VIH y VHC, 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. Aquéllos con infección crónica por el VHB son excluidos. En el presente estudio, únicamente se incluirán a los pacientes con diagnóstico de cirrosis descompensada, definida por la existencia previa o actual de ascitis, encefalopatía hepática y/o hemorragia por varices esofágicas. 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. La recompensación hepática se definirá segundo Baveno VII: resolución mantenida  $\geq 12$  meses de complicaciones de descompensación (ascitis sin diuréticos, encefalopatía sin tratamiento específico, ausencia de hemorragia por rotura de varices) y estabilidad funcional (Child-Pugh A), tras la

eliminación del factor etiológico (RVS). El tiempo al evento se medirá desde la RVS hasta la primera fecha en la que se cumplan los criterios. La incidencia acumulada de recompensación se estimará mediante funciones de incidencia acumulada considerando muerte y trasplante como eventos competitivos. Las diferencias entre personas con y sin VIH se analizarán con el test de Gray. Para identificar factores asociados, incluido el VIH como exposición principal, se emplearán modelos multivariantes de Fine–Gray ajustados por covariables clínicas relevantes.

### 3. Memoria del proyecto:

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

La historia natural de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) ha cambiado radicalmente con la introducción de los antivirales de acción directa (AAD). Estas terapias, altamente efectivas y seguras, permiten alcanzar tasas de respuesta virológica sostenida (RVS) próximas al 100% incluso en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis descompensada. La erradicación del VHC se traduce en una mejoría sustancial en la supervivencia, una reducción de la incidencia de descompensaciones hepáticas y del carcinoma hepatocelular (CHC), y en una restauración progresiva de la función hepática [1–6]. Más allá de los efectos clínicos y funcionales, la erradicación del virus promueve una regresión significativa de la rigidez hepática desde el inicio del tratamiento [7–11], con una mejora progresiva durante los primeros años tras la cura. Sin embargo, se desconoce si podría producirse la reversión completa de la lesión hepática, motivo por el cual se recomienda mantener la vigilancia, especialmente en quienes presentaban fibrosis avanzada antes del tratamiento [12]. Factores metabólicos como la obesidad o la diabetes, así como variantes genéticas como PNPLA3, podrían limitar esta regresión [8,9]. En paralelo, la presión portal también mejora tras la RVS. Diversos estudios hemodinámicos han mostrado descensos medios del gradiente de presión venosa hepática (HVPG) de 1–3 mmHg y reducciones  $\geq 10$  % en aproximadamente el 60 % de los pacientes, con mayor beneficio en aquellos con menor disfunción hepática basal [13–15]. Sin embargo, la hipertensión portal clínicamente significativa (HVPG  $\geq 10$  mmHg) persiste en más de la mitad de los pacientes con cirrosis avanzada, manteniendo un riesgo residual de descompensación y CHC. En conjunto, estas mejorías se traducen en una reclasificación del riesgo clínico: una proporción sustancial de pacientes pasa a categorías de bajo o nulo riesgo de eventos hepáticos tras la RVS.

Este fenómeno de recuperación progresiva de la función hepática ha llevado a reconocer que incluso en pacientes con cirrosis avanzada o previamente descompensada puede producirse una restauración funcional sostenida del hígado, lo que ha dado lugar al concepto de recompensación hepática. Definido por el consenso Baveno VII, la recompensación describe la recuperación mantenida de la función hepática en pacientes con cirrosis descompensada tras la eliminación o control del factor etiológico [16,17]. Los criterios incluyen la resolución mantenida durante  $\geq 12$  meses de ascitis, encefalopatía y hemorragia por rotura de varices esofágicas sin medicación específica, junto con una función hepática estable (Child-Pugh A) y la erradicación o control de la causa subyacente. En la era de los AAD, la recompensación hepática es un fenómeno frecuente y relevante desde el punto de vista pronóstico. Estudios recientes indican que entre el 25 % y el 40 % de los pacientes con cirrosis descompensada por VHC alcanzan recompensación tras la RVS [18–

20]. En el estudio multicéntrico de Sánchez-Torrijos et al., dos tercios de los pacientes recompensaron tras la RVS, con una supervivencia significativamente superior a la de quienes permanecieron descompensados, aunque inferior a la de los pacientes con cirrosis compensada [18]. Los principales factores asociados fueron una menor puntuación Child-Pugh y un número reducido de descompensaciones previas. La recompensación se asocia además con mejorías hemodinámicas, reducción de la inflamación sistémica y normalización parcial de la circulación portal, y confiere una mayor supervivencia [17]. No obstante, el riesgo de CHC persiste y se recomienda mantener la vigilancia oncológica.

En este contexto, la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) representa un escenario particular. Antes de la RVS, la infección por VIH aceleraba la progresión del daño hepático y aumentaba el riesgo de descompensación. Sin embargo, tras la curación de la infección por el VHC, las personas que viven con VIH (PVVIH) presentan un riesgo de descompensaciones hepáticas y supervivencia hepática similares a las de los individuos mono infectados [21,22]. Pese a ello, datos recientes sugieren que el VIH puede modificar la historia natural de estos pacientes con daño hepático tras la RVS. En el estudio multicéntrico GEHEP-011, las PVVIH mostraron una menor probabilidad y mayor latencia para normalizar la rigidez hepática tras la RVS, incluso tras ajustar por factores confusores y emparejar por propensión [23]. La rigidez hepática residual es un marcador robusto de pronóstico hepático y se asocia con un mayor riesgo de eventos clínicos [22–25]. Los mecanismos implicados podrían relacionarse con una activación inmunitaria persistente, disfunción endotelial y alteraciones en los procesos de reparación tisular asociadas al VIH, que limitarían la regresión de la fibrosis y la restauración completa de la función hepática [26,27]. Sin embargo, no existen estudios que hayan evaluado de manera específica el impacto del VIH sobre la recompensación hepática, definida según los criterios Baveno VII, ni los factores predictores implicados en este escenario. Dado que la recompensación marca un punto de inflexión pronóstico en la evolución del paciente con cirrosis curada del VHC, comprender su relación con el VIH es esencial para optimizar la estratificación del riesgo y el manejo clínico. Por todo ello, el presente proyecto propone evaluar el impacto de la coinfección por VIH en la probabilidad de recompensación hepática tras la RVS en pacientes con infección crónica por VHC y cirrosis descompensada tratados con AAD, así como identificar los determinantes clínicos y marcadores no invasivos de lesión hepática asociados. Este estudio contribuirá a establecer una base científica sólida para ajustar la intensidad del seguimiento, personalizar la vigilancia oncológica y mejorar la atención integral de las personas que viven con VIH y cirrosis tras la RVS.

El presente estudio se enmarca en la cohorte GEHEP-011, que constituye una de las cohortes más amplias y consolidadas de pacientes con infección crónica por VHC y fibrosis avanzada, coinfectados o no por VIH, que alcanzan RVS. La trayectoria del grupo, con múltiples publicaciones

internacionales derivadas de esta cohorte, cuyos resultados se han trasladado a la práctica clínica, avala su capacidad y solvencia científica para abordar cuestiones clínicas complejas y contribuir a clarificar áreas de incertidumbre en el manejo de la enfermedad hepática avanzada tras la curación del VHC.

## **Bibliografía (máximo una página):**

1. Nahon P, Bourcier V, Layese R, et al. *Gastroenterology* **2017**; 152:142-156.e2.
2. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. *Lancet* **2019**; 393:1453–1464.
3. Bang CS, Song IH. *BMC Gastroenterol* **2017**; 17:46.
4. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. *Hepatology* **2019**; 69:487–497.
5. Ioannou GN, Green PK, Berry K. *J Hepatol* **2018**; 68:25–32.
6. Verna EC, Morelli G, Terrault NA, et al. *J Hepatol* **2020**; 73:540–548.
7. Sirinawasatien A, Supawan P. *Medicine (Baltimore)* **2024**; 103:e38096.
8. Singh S, Facciorusso A, Loomba R, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2018**; 16:27-38.e4.
9. Rosato V, Ascione A, Nevola R, et al. *J Viral Hepat* **2022**; 29:26–34.
10. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, et al. *AIDS* **2008**; 22:1979–1991.
11. Lee YC, Hu TH, Hung CH, et al. *PLoS One* **2019**; 14:e0214323.
12. Reiberger T, Lens S, Cabibbo G, et al. *J Hepatol* **2024**; 81:326–344.
13. Lens S, Alvarado-Tapias E, Mariño Z, et al. *Gastroenterology* **2017**; 153:1273-1283.e1.
14. Lens S, Baiges A, Alvarado-Tapias E, et al. *J Hepatol* **2020**; 73(6):1415-1424.
15. Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, et al. *Hepatology* **2020**; 71:1023–1036.
16. Premkumar M, Kamath PS, Reiberger T, et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol* **2025**; 10:1028–1040.
17. Tonon M, Gagliardi R, Pompili E, et al. *J Hepatol* **2025**; 83:888–898.
18. Sánchez-Torrijos Y, Fernández-Álvarez P, Rosales JM, et al. *J Hepatol* **2025**; 83:652–661.
19. Semmler G, Lens S, Hidalgo Á, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2025**; [Epub ahead of print]. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40378989/>.
20. Premkumar M, Dhiman RK, Duseja A, et al. *Gastroenterology* **2024**; 167:1429–1445.
21. Corma-Gómez A, Morano L, Téllez F, et al. *AIDS* **2019**; 33:1167–1174.
22. Martín-Carmona J, Corma-Gómez A, Téllez F, et al. *Clin Infect Dis* **2025**; 80:835–841.
23. Martín-Carmona J, Corma-Gómez A, Moyano JM, et al. *EClinicalMedicine* **2025**; 83:103227.
24. Corma-Gómez A, Macías J, Téllez F, et al. *Clin Infect Dis* **2020**; 71:2354–2362.
25. Martín-Carmona J, Corona-Mata D, Téllez F, et al. *AIDS* **2025**; [epub ahead of print]. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40996506/>.
26. Sereti I, Krebs SJ, Phanuphak N, et al. *Clin Infect Dis* **2017**; 64:124–131.
27. Gonzalez-Serna A, Corma-Gomez A, Cano M, et al. *J Infect Dis* **2025**; 231:e846.

**Hipótesis:**

La infección por VIH se asocia a una menor probabilidad de recompensación hepática tras la RVS en pacientes con infección crónica por VHC y cirrosis descompensada tratados con regímenes basados en AAD.

**Objetivos:**

-Principal: Evaluar el efecto de la infección por VIH sobre la recompensación hepática, definida según el consenso de Baveno VII, en pacientes con VHC y cirrosis descompensada tratados con AAD tras la RVS.

-Secundarios:

- Cuantificar la incidencia acumulada y el tiempo a la recompensación tras RVS en la cohorte global y estratificada por coinfección por VIH.
- Identificar predictores de recompensación en este contexto.
- Evaluar el valor pronóstico de la rigidez hepática para alcanzar la recompensación.
- Desarrollar y validar internamente un modelo para predecir la recompensación post-RVS, e investigar su desempeño por subgrupos (VIH sí/no) y su utilidad clínica (curvas de decisión).

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

a) Diseño del estudio: Estudio multicéntrico de cohortes, anidado en la cohorte GEHEP-011 (ClinicalTrials.gov ID NCT04460157). El presente subestudio analizará de forma específica a los pacientes con cirrosis descompensada por VHC que alcanzaron RVS con terapias basadas en AAD, con el objetivo de evaluar el tiempo hasta la recompensación hepática y los factores asociados a su aparición. El diseño mantiene el carácter ambispectivo de esta cohorte: los datos previos a la inclusión se recogerán retrospectivamente, y el seguimiento clínico se realiza de manera prospectiva, según un protocolo común descrito más adelante.

b) Población de estudio: Individuos con infección crónica por VHC, coinfectados o no por el VIH, de la cohorte GEHEP-011 cuyos criterios de inclusión son:

- Haber recibido un régimen con uno o más AAD, ya fuera libre de interferón o no.
- 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.
- Presentar una rigidez hepática evaluable y de más 9.5 KPa, medida por elastografía hepática de transición en los tres meses anteriores al inicio del tratamiento con AAD.

En lo referente a los criterios de exclusión, los sujetos que presentan una infección activa por el virus de la hepatitis B no se consideran elegibles para la cohorte. Para participar en el estudio, todos los enfermos han de firmar un consentimiento informado específico.

Para el presente estudio se seleccionarán a aquellos pacientes con diagnóstico de cirrosis descompensada antes o durante el tratamiento antiviral, definido por la presencia previa o actual de ascitis, hemorragia por rotura de varices o encefalopatía hepática.

c) 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  $\geq 21$  KPa, según el protocolo de seguimiento del paciente cirrótico definido en las cohortes de pacientes de los grupos HEPAVIR y GEHEP (Merchante N et al. Hepatology 2012; 56: 228-38. Corma-Gómez A et al. AIDS 2019; 33:1167–

1174). 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  $\geq 60\%$  y un rango intercuartílico menor del 30% de la mediana.

d) Variables:

-Variable desenlace: El evento principal será la recompensación hepática, definida según los criterios del consenso Baveno VII, es decir: i) Control o eliminación del factor etiológico (RVS en este caso); ii) Resolución mantenida durante  $\geq 12$  meses de todas las complicaciones de la descompensación (ascitis sin diuréticos, encefalopatía sin lactulosa/rifaximina y ausencia de hemorragia por rotura de varices esofágicas); iii) Función hepática estable (Child-Pugh A) durante al menos 12 meses consecutivos.

El tiempo hasta la recompensación se calculará desde la fecha de RVS hasta la fecha en que se cumplan por primera vez los criterios anteriores. La muerte sin recompensación y el trasplante hepático se considerarán eventos competitivos en los análisis de supervivencia. Los pacientes sin evento al cierre del seguimiento se censurarán en la última visita disponible.

-Variables explicativas:

--Principales: Estatus de infección por VIH (variable principal de exposición), rigidez hepática determinada por elastografía transitoria

--Otras variables: demográficas (edad, sexo, IMC, consumo de alcohol, diabetes mellitus), analíticas (albúmina, bilirrubina, INR, plaquetas, creatinina, sodio, AST, ALT), escalas de función hepática (Child-Pugh, MELD), otros datos clínicos (tipo y número de episodios previos de descompensación, uso de diuréticos y lactulosa/rifaximina, presencia de várices esofágicas, betabloqueantes, comorbilidades metabólicas), carga viral VIH (ARN VIH), recuento de CD4, tiempo de supresión virológica, esquema antirretroviral.

e) Análisis estadístico: Las características basales se describirán de forma global y estratificada por estado de infección por VIH. Las variables cuantitativas se expresarán como mediana [rango intercuartílico], y las cualitativas como frecuencias absolutas y porcentajes (IC 95%). Las comparaciones entre grupos (VIH frente a no VIH) se realizarán mediante los tests de t de Student o Mann–Whitney para variables continuas, y  $\chi^2$  o exacto de Fisher para categóricas, según proceda. El desenlace principal será el tiempo desde la RVS hasta la recompensación hepática definida según los criterios de Baveno VII. La incidencia acumulada de recompensación se estimará utilizando funciones de incidencia acumulada (CIF), considerando la muerte sin recompensación y el trasplante hepático como eventos competitivos. Las diferencias entre grupos (coinfectados vs. mono infectados)

se evaluarán mediante el test de Gray. Para identificar los factores asociados a la recompensación, se ajustarán modelos de riesgos proporcionales de Fine–Gray, que permitirán estimar las razones de subriesgo (sub-hazard ratios, sHR) con sus intervalos de confianza del 95 %. El modelo principal incluirá como variable de exposición el estatus de coinfección por VIH y se ajustará por covariables de confusión potencialmente relevantes según la evidencia previa y las variables asociadas al endpoint principal en el análisis bivalente con una  $p < 0.2$ . La rigidez hepática se analizará tanto como variable continua como categórica (por puntos de corte clínicos). También se evaluará la variación de la rigidez hepática a lo largo del seguimiento (cambio absoluto y relativo respecto a RVS) en relación con la probabilidad de recompensación. Los resultados se presentarán como razones de subriesgo (sHR) e intervalos de confianza del 95 %. La proporcionalidad de riesgos se verificará mediante inspección gráfica y términos de interacción con el tiempo. Si el número de eventos lo permite, se desarrollará un modelo clínico de predicción de recompensación basado en modelos de Fine–Gray multivariantes con selección parsimoniosa de variables ( $\leq 1$  variable por cada 10 eventos observados). El desempeño del modelo se evaluará en términos de discriminación (índice de concordancia de Harrell adaptado a riesgos competitivos) y calibración mediante curvas observadas frente a predichas.

**Tamaño muestral:** Para conseguir una potencia del 80% para detectar diferencias significativas entre VHC/VIH y VHC en términos de frecuencia de recompensación hepática, teniendo en cuenta un nivel de significación del 5%, asumiendo que 2/3 de los individuos van a alcanzar la recompensación (66% en VHC y un 25% menos en VHC/VIH, 41%) y siendo que la proporción del grupo VHC/VIH es del 66% en la cohorte, será necesario reclutar a 47 individuos en el grupo VHC y a 90 en el grupo VHC/VIH. Teniendo en cuenta el porcentaje esperado de abandonos (5%), necesitaremos incluir 50 individuos monoinfectados por el VHC y 95 coinfectados por el VHC/VIH.

**Limitaciones:** La principal limitación del estudio es el tamaño muestral disponible de pacientes con cirrosis descompensada, que podría limitar la potencia estadística. Si el número de eventos fuese insuficiente, se optará por estudio más amplio, incluyendo pacientes de cohortes internacionales con las que el grupo mantiene colaboraciones activas. El diseño ambispectivo puede implicar heterogeneidad o información incompleta, que se minimizará mediante la verificación central de los eventos y la imputación múltiple de datos faltantes. La posible confusión residual se abordará con modelos ajustados e IPTW.

#### **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. Análisis estadístico.
- F. 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 Macías (JM) Juan A. Pineda (JAP): A, C, E, F; Luis Miguel Real (LMR): D, E, F
- Hospital Universitario Puerto Real: Francisco Téllez (FT): A, C, D, F
- Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez (HUJJ): Miguel Raffo (MR): A, C, D, F
- Hospital Universitario Reina Sofía (HURS): Ángela Camacho (AC): A, C, D, F
- 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, C, D, F
- Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI): Luis Morano (LM): A, C, D, F
- Hospital Universitario de Jerez (HUIJ): Juan Carlos Alados (JCA): A, C, D, F
- Hospital General Universitario de Alicante (HGU): Sergio Reus (SR): A, C, D, F
- Hospital General Universitario Santa Lucía (HGUSL): Francisco Jesús Vera (FJV): A, C, D, F.
- Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia (HCUVA): Carlos Galera (CG): A, C, D, F
- Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN): Miguel Ángel López-Ruz (MALR): A, C, D, F
- Hospital Clínico Universitario de Valencia: Anaïs Corma Gómez (ACG): A, C, E, F; María José Galindo (MJG): A, C, D, F

Modo de actuación:

JAP, JM y ACG se encargarán del reclutamiento y seguimiento de los pacientes de su hospital. El resto de colaboradores 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. En cada centro, los investigadores colaboradores serán responsables de la recogida, almacenamiento y organización del transporte de las muestras. JAP, ACG y JM también colaborará con profesionales externos en el análisis estadístico de los datos, y serán los responsables de la comunicación de resultados, tarea, esta última, en la que participará todo el equipo investigador. Aparte del equipo solicitante, la investigadora 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 y F tendrán lugar en el centro coordinador (HUV), aunque en la F participará todo el equipo.



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

El investigador principal del proyecto fundó y coordina desde hace más de veinte años el grupo de investigación que lidera este trabajo. Durante este tiempo, y partiendo de recursos muy limitados, el Dr. Macías ha logrado consolidar un grupo competitivo a nivel internacional, gracias al desarrollo y coordinación de colaboraciones científicas primero regionales, posteriormente nacionales y, finalmente, internacionales. El grupo ha centrado históricamente su actividad en el campo de la coinfección VIH/VHC, abordando aspectos clave de la historia natural de la enfermedad, el diagnóstico de la lesión hepática, el pronóstico clínico, la seguridad de los tratamientos antirretrovirales, la terapia frente al VHC y la evolución tras la curación. De esta línea troncal se han derivado también estudios sobre epidemiología, curso clínico, diagnóstico no invasivo y efectos del tratamiento antirretroviral en la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) en personas que viven con VIH. A estas líneas se suma una trayectoria continuada en genética y factores de susceptibilidad asociados a la infección por VIH y a condiciones clínicas observadas en este contexto. Fruto de esta actividad, el grupo ha publicado más de 350 artículos en revistas nacionales e internacionales de alto impacto, acumulando cerca de 7.000 citas (Scopus) y un factor de impacto conjunto superior a 1.500, reflejo de su liderazgo científico y capacidad para generar conocimiento relevante. En el ámbito de la hepatopatía avanzada y la evolución tras la curación del VHC, el grupo ha coordinado múltiples proyectos competitivos nacionales y multicéntricos. De estos estudios se han derivado numerosas publicaciones en revistas de primer decil y cuartil, cuyos resultados han sido incorporados a guías de práctica clínica (GESIDA, GEHEP, AEEH). Con el fin de conocer la incidencia de complicaciones hepáticas post-RVS y sus factores predictores, se creó la cohorte multicéntrica GEHEP-011 (PI19/01312), actualmente coordinada por la Dra Anaïs Corma. A partir de esta cohorte se han obtenido hallazgos clave, entre ellos que: i) la coinfección por VIH no aumenta el riesgo de complicaciones hepáticas tras la RVS (AIDS 2019) ni impacta en la supervivencia (Clin Infect Dis 2025), e incluso reduce el riesgo de CHC en algunos análisis (Clin Infect Dis 2021); ii) la rigidez hepática en el momento de la RVS es un marcador sólido para identificar a pacientes con bajo riesgo de complicaciones (Clin Infect Dis 2020) y de sangrado variceal (Clin Infect Dis 2021); iii) en personas coinfectadas, algunas combinaciones de antirretrovirales aceleran la disminución de la rigidez hepática (J Antimicrob Chemother 2021); iv) la coinfección por VIH ralentiza la normalización de la rigidez hepática tras la RVS (EclinicalMedicine 2025).

La mayoría de estos resultados han sido incorporados al Documento de Consenso GESIDA-GEHEP sobre Manejo de la Enfermedad Hepática en el Paciente con VIH, actualmente vigente. En la actualidad, el grupo está desarrollando y validando modelos predictivos de complicaciones post-RVS que integran la rigidez hepática y otros predictores clínicos.

El resto de los miembros de este equipo multidisciplinar, en el que colaboran médicas de diferentes especialidades (Medicina Interna, Medicina de Familia y Comunitaria y M. Preventiva y Salud Pública), son investigadores con amplia experiencia en el campo de las hepatitis víricas quienes, de hecho, colaboran con esta cohorte desde su creación. Hay miembros de la Sociedad Andaluza de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas que también han participado en trabajos referenciados arriba. Igualmente, forman parte del equipo, investigadoras del Grupo GEHEP y GeSIDA de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, que están desarrollando con la investigadora principal trabajos, algunos de los cuales se citan arriba. 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). 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 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 publicado los siguientes artículos originales:

- Corma-Gómez A, 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(7):1167-1174.
- Corma-Gómez A et al. Liver Stiffness at the Time of Sustained Virological Response Predicts the Clinical Outcome in People Living With Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus With Advanced Fibrosis Treated With Direct-acting Antivirals. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2354-2362.
- González-Serna A et al. Liver stiffness change with HCV cure in HIV-infected patients on non-nucleoside analogues. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(9):2375-2379.
- Corma-Gómez A et al. Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection Is Associated With Lower Risk of Hepatocellular Carcinoma After Sustained Virological Response to Direct-acting Antivirals in Hepatitis C Infected Patients With Advanced Fibrosis. *Clin Infect Dis*. 2021 Oct 5;73(7):e2109-e2116.
- Corma-Gómez A et al. A Genome-Wide Association Study on Liver Stiffness Changes during Hepatitis C Virus Infection Cure. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Aug 20;11(8):1501.
- Corma-Gómez A et al. Liver Stiffness-Based Strategies Predict Absence of Variceal Bleeding in Cirrhotic Hepatitis C Virus-Infected Patients With and Without Human Immunodeficiency Virus Coinfection After Sustained Virological Response. *Clin Infect Dis*. 2021 Mar 1;72(5):e96-e102.
- Corma-Gómez A et al. Kinetics of emergence of liver complications in hepatitis C virus infected patients and advanced fibrosis, with and without HIV-coinfection, after sustained virological response. *AIDS*. 2021 Nov 1;35(13):2119-2127.
- Martín-Carmona J et al. No Impact of HIV Coinfection on Mortality in Patients With Hepatitis C Virus Infection After Sustained Virological Response. *Clin Infect Dis*. 2025 Apr 30;80(4):835-841.
- Gonzalez-Serna A et al. Influence of Cellular Aging on Liver Stiffness in Patients With Hepatitis C Virus Achieving Sustained Viral Response. *J Infect Dis*. 2025 Jun 2;231(5):e846-e852.
- Gonzalez-Serna A et al. Influence of Cellular Aging on Liver Stiffness in Patients With Hepatitis C Virus Achieving Sustained Viral Response. *J Infect Dis*. 2025 Jun 2;231(5):e846-e852.
- Corma-Gómez A et al. FibroScan-AST Score vs Liver Stiffness for the Prediction of Liver Events After HCV Cure. *Open Forum Infect Dis*. 2025 Apr 8;12(4):ofae628.
- Martín-Carmona J et al. Long-term liver stiffness dynamics after sustained virological response in patients with HIV/HCV co-infection and advanced fibrosis. *AIDS*. 2025 Sep 24. doi: 10.1097/QAD.0000000000004357. Epub ahead of print.

Se prevé que los resultados derivados de los objetivos del proyecto se comuniquen durante los próximos 24 meses. Se elaborarán 2 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, como es lo habitual con los trabajos del Grupo.

## 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 (145 pacientes; 25 euros por caso, 2 grabaciones) .....	7.250 €
B) Gastos de Viajes Viaje a Congreso internacional .....	2.800 €
C) Gastos de publicación open-access.....	4.000 €
<b>Subtotal</b> .....	14.050 €
<b>Costes indirectos 15,00%</b> .....	2.107,5 €
<b>Total</b> .....	16.157,5 €

**Justificación:**

El equipo investigador cuenta del material inventariable y fungible necesario para el desarrollo del proyecto. La cohorte GEHEP-011 requiere la incorporación de nuevas variables específicas relacionadas con el fenómeno de recompensación hepática (por ejemplo, uso de medicación profiláctica, presencia de comorbilidades, evolución temporal de rigidez hepática, control de complicaciones y desenlaces clínicos). Estas variables no están incluidas actualmente en la base de datos o no están actualizadas, por lo que es necesario ampliar el formulario y registrar información adicional procedente de las historias clínicas. Necesitamos para los dos años del proyecto contratar los servicios de profesionales externos que se ocupen de grabar los datos necesarios para completar los CRF, dado que los investigadores del equipo no pueden ocuparse de ello dentro de su horario asistencial. Se prevé la grabación de 145 pacientes con cirrosis descompensada, con un coste de 25 € por caso y por visita (dos registros por paciente), lo que supone un total de 7.250 €. Este gasto garantiza la calidad, homogeneidad y trazabilidad de los datos, permitiendo disponer de un conjunto de información completo y auditado para el análisis final. El Congreso de Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI) constituye el principal foro científico internacional en coinfección VIH/VHC. Desde su inicio, el proyecto GEHEP-011 ha presentado comunicaciones en CROI de forma anual. La participación continuada en este congreso es esencial para difundir resultados y mantener la visibilidad internacional del grupo. El investigador principal ya ha disfrutado del número máximo de becas de asistencia permitidas por la organización, por lo que el viaje debe financiarse con fondos del proyecto. El presupuesto solicitado (2.800 €) incluye vuelo internacional (1.000 €), alojamiento cinco noches (1.000 €) y cuota de inscripción (800 €), en línea con los costes habituales de participación.

El proyecto GEHEP-011 ha demostrado una alta productividad científica, con múltiples publicaciones en revistas de impacto internacional. Se prevé la publicación de al menos dos manuscritos derivados de este subestudio: i) Impacto de la coinfección por VIH en la recompensación hepática tras RVS; ii) Valor predictivo de la rigidez hepática medida por elastografía de transición para recompensación. Para garantizar la difusión y accesibilidad en revistas de alto impacto (open access), se solicita una partida de 4.000 €, destinada a cubrir los costes de publicación. Esta inversión asegura la transferencia del conocimiento generado y la visibilidad internacional de los resultados del grupo GEHEP.



## 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 dictamen del comité de ética del proyecto en el que se creó la cohorte GEHEP-011.  
Este subestudio se presentará para valoración del Comité de Ética local.

**Anexo 2. Copia del consentimiento informado:**

## 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 objetivo de este estudio es entender mejor cómo se recupera el hígado en las personas que han tenido hepatitis C y ya están curadas, especialmente en aquellas que han llegado a tener cirrosis descompensada. Queremos saber qué factores influyen para que el hígado vuelva a funcionar de forma estable y sin complicaciones, un proceso que se conoce como “recompensación hepática” (nuevo).

En particular, nos interesa estudiar si las personas que también tienen infección por VIH pueden tener una evolución diferente en esta recuperación.

**Importancia:** Hoy en día sabemos que los tratamientos actuales contra la hepatitis C son muy eficaces, y la mayoría de las personas se curan. Sin embargo, algunos pacientes que han tenido el hígado muy dañado pueden seguir teniendo riesgos en el futuro, y otros, en cambio, pueden mejorar de forma muy notable. Actualmente existe muy poca información sobre qué factores ayudan o dificultan esta recuperación del hígado, y especialmente sobre cómo puede influir la coinfección por VIH en este proceso. Conocer qué pacientes tienen más posibilidades de recuperar la función del hígado después de la curación nos permitirá: Hacer un seguimiento más estrecho de quienes lo necesiten, para detectar o prevenir complicaciones a tiempo.

Identificar a aquellos con bajo riesgo, evitando visitas, pruebas o controles innecesarios, lo que mejora su bienestar y evita desplazamientos y molestias.

Comprender mejor por qué algunos pacientes mejoran más que otros, lo que ayudará a mejorar los cuidados y la información que ofrecemos a los pacientes.

### 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: jmacias7@us.es

**CONSENTIMIENTO INFORMADO: CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE**

“Impacto de la infección por el VIH en la probabilidad de recompensación hepática en pacientes con hepatitis C y cirrosis descompensada tras la respuesta virológica sostenida: análisis de la cohorte GEHEP-011”. Yo (Nombre y Apellidos):

.....

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

He podido hacer preguntas sobre el estudio “Impacto de la infección por el VIH en la probabilidad de recompensación hepática en pacientes con hepatitis C y cirrosis descompensada tras la respuesta virológica sostenida: análisis de la cohorte GEHEP-011”.

He recibido suficiente información sobre el estudio “Impacto de la infección por el VIH en la probabilidad de recompensación hepática en pacientes con hepatitis C y cirrosis descompensada tras la respuesta virológica sostenida: análisis de la cohorte GEHEP-011”. 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 “Impacto de la infección por el VIH en la probabilidad de recompensación hepática en pacientes con hepatitis C y cirrosis descompensada tras la respuesta virológica sostenida: análisis de la cohorte GEHEP-011”.

Firma del paciente  
(o representante legal en su caso)  
Nombre y apellidos:.....  
Fecha: .....

Firma del profesional  
sanitario informador  
Nombre y apellidos: .....  
Fecha: .....



**\* Se adjuntaran los curriculum vitae en formato FIS o generados mediante el editor CVN-FECYT**