

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título: REPERCUSIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN EL PRONÓSTICO DE FIBROSIS HEPÁTICA SECUNDARIA A INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS C

Alumno: Alejandro García Ros

Tutor: Josep Lluís Clua Espuny

**Master Universitario de Investigación en Atención
Primaria Curso: 2018-2019**

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe mayor porcentaje de regresión de fibrosis hepática en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C tratados con nuevos antivirales de acción directa respecto a quienes reciben tratamiento convencional?

3. PREGUNTA EN FORMATO PICO

P: pacientes diagnosticados de fibrosis hepática secundaria a infección crónica por virus C.

I: tratamiento con nuevos antivirales de acción directa.

C: tratamiento tradicional (Interferón pegilado y Ribavirina).

O: regresión de fibrosis hepática.

4. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Según estimaciones realizadas por el Global Hepatitis Report en 2017, (1) la prevalencia mundial de infección por el virus de la hepatitis C se sitúa en torno al 1%, estando infectadas cerca de 71 millones de personas en todo el mundo. Tanto Europa como el Mediterráneo Oriental son los lugares con mayor afectación, con un 1.5% y 2.3% de sus respectivas poblaciones. (2,3) Según estudios recientes realizados en el ámbito nacional, se estima que la prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C en España es del 1.7%, afectando a casi 700000 personas. (4) Además, un 1.1% de la población española presenta serología positiva para este virus, según datos de la Cohorte ETHON.

El virus de la Hepatitis C pertenece a la familia Flaviridae y al género Hepacivirus. Posee 9600 nucleótidos, estando su material genético compuesto por ARN. Presenta una extensa variabilidad genética y una alta propensión a mutaciones, facilitando ambos hechos su evasión del sistema inmune. (5) Se han descrito un total de 7 variantes genotípicas, cada una con distinta respuesta terapéutica. Si bien los genotipos 1, 2 y 3 presentan distribución universal, los restantes aparecen en lugares geográficos más localizados. El más frecuente tanto en España como a nivel mundial es el genotipo 1, mostrando el subtipo 1b mayor prevalencia relativa. (6)

La administración de drogas por vía parenteral es la principal fuente de adquisición del virus de la hepatitis C. En segundo lugar se encuentran las transfusiones sanguíneas, si bien es cierto que en la actualidad esta fuente de contagio es prácticamente inexistente. (7) En lo referente a la obstetricia, se

incluyen tanto transmisión materno-fetal (durante el propio embarazo) como vertical (en el parto). Esta última es más frecuente en las siguientes circunstancias: prolongación del trabajo de parto, rotura prematura de membranas y coinfección por VIH. Por otro lado, la lactancia no es una vía de transmisión del virus de la hepatitis C. En menor medida, existen otras formas de contagio muy poco frecuentes: hemodiálisis, tatuajes, accidente laboral, entre otras. Finalmente, cabe resaltar que en un tercio de los casos no se logra identificar la causa.

Tras adquirir la infección por el virus de la hepatitis C, existe un período presintomático cuya duración oscila entre 2 semanas y 6 meses. (8) Posteriormente, puede producirse hepatitis aguda y/o crónica. Aunque hay líneas de investigación en marcha, aún no se dispone de vacuna.

La infección aguda suele ser resuelta por el sistema inmune, por lo que tiende a pasar desapercibida sin ocasionar sintomatología alguna. Las transaminasas pueden elevarse hasta 10 veces por encima de sus valores habituales, normalizándose estas cifras tras la erradicación del virus. Sin embargo, se estima que dos tercios de estos pacientes progresarán a hepatitis crónica. Esta última suele ser asintomática hasta alcanzar estadios avanzados, estando las transaminasas por lo general duplicadas o triplicadas (sus valores no presentan correlación histológica). Finalmente, estos pacientes suelen presentar manifestaciones extrahepáticas, (9) tales como: diabetes mellitus, glomerulonefritis membranoproliferativas, síndrome de Sjogren, crioglobulinemia mixta, porfiria cutánea tarda, entre otras.

Como resultado de una hepatitis crónica de larga evolución, suele alcanzarse un estado de fibrosis hepática. Existe un 10% de riesgo de progresión anual a fibrosis severa o cirrosis, (10) la cual puede verse acompañada de multitud de complicaciones, siendo alguna de ellas letales. Así, la evolución de este proceso ocasiona un incremento paulatino de la presión portal, lo cual favorece la aparición de ascitis y hemorragia por varices esofágicas/gástricas, pudiendo ser dicha cirrosis compensada (asintomática) o descompensada (sintomática). Como complicación final, el carcinoma hepatocelular presenta una tasa de aparición cercana al 3 % anual.

Los individuos con serología positiva para VIH presentan una probabilidad seis veces mayor de padecer simultáneamente infección por el virus de la hepatitis C, estimándose en dos millones el número de personas seropositivas coinfectadas. (11) Esta prevalencia va disminuyendo progresivamente durante los últimos años, achacándose esto al mayor acceso a los nuevos fármacos antivirales de acción directa. Por último, cabe destacar que este subgrupo precisa menos tiempo tanto para progresar a cirrosis como para desarrollar hepatocarcinoma, en comparación a los pacientes no seropositivos. (12)

Tradicionalmente, la biopsia hepática ha sido la prueba de elección para objetivar el estado del parénquima hepático. Sin embargo, presenta numerosas limitaciones: técnica cara e invasiva (puede ocasionar complicaciones), el paciente debe ser hospitalizado, precisa ser interpretada por un patólogo experimentado y puede infraestimar el grado de fibrosis. Por ello, durante los últimos años se han comenzado a emplear otras técnicas para evaluar la arquitectura hepática, tales como la elastografía de transición (FibroScan®) y parámetros analíticos indirectos (APRI, FORNS, FIB-4). En lo que a FibroScan® respecta, (13) emite ondas de baja frecuencia por todo el hígado, estudiando cómo se propagan a su través. Esta técnica otorga información estructural del parénquima hepático, estimando con bastante precisión el grado de fibrosis hepática. Por otra parte, los parámetros APRI, FORNS y FIB-4 son baratos y accesibles, estimando la fibrosis hepática mediante algoritmos que emplean variables analíticas. (14) Son muy útiles para objetivar estadios extremos, disminuyendo su precisión en los grados intermedios de fibrosis.

El objetivo del tratamiento de la hepatitis crónica por virus C es alcanzar la respuesta viral sostenida, definida como carga viral indetectable a las 12 semanas tras concluir el tratamiento. (15) Si ésta se alcanza, se reducirá tanto la progresión a cirrosis como el desarrollo de hepatocarcinoma y mortalidad. El primer fármaco empleado fue Interferón en monoterapia, con escaso éxito. Al cabo de unos años comenzó a administrarse junto a Ribavirina, aumentando la respuesta terapéutica. Posteriormente empezó a administrarse Interferón pegilado junto a Ribavirina, logrando tasas de curación cercanas al 60%.

La reciente aparición de los nuevos antivirales de acción directa ha supuesto una gran revolución, lográndose tasas de respuesta viral sostenida en torno al 95%, así como reversión de la fibrosis hepática en grado avanzado. (16,17,18,19) Estas pautas terapéuticas presentan mejor tolerancia y menor duración, en comparación con esquemas terapéuticos tradicionales. (20,21) Dichas pautas deben constar de al menos 2 fármacos, perteneciendo cada uno de ellos a una familia distinta. (22,23) Así, según su diana terapéutica, se distinguen 3 familias:

- Inhibidores de la proteasa NS3/4A: Telaprevir y Boceprevir (primera generación), Simeprevir y Glecaprevir (segunda generación).
- Inhibidores de la proteína NS5A: Daclatasvir, Elvasbir, Ledipasvir, Ombitasvir y Velpatasvir.
- Inhibidores de la polimerasa NS5B: Dasabuvir y Sofosbuvir.

De esta manera, el principal objetivo de este ensayo clínico es averiguar si existe una regresión significativa del grado de fibrosis hepática tras el tratamiento con nuevos antivirales de acción directa, en comparación a otros tratamientos empleados tradicionalmente.

5. JUSTIFICACIÓN

En España, la hepatitis crónica secundaria a la infección por el virus de la hepatitis C es un grave problema de salud pública. Esto se debe a que es la causa más frecuente de cirrosis hepática y, por tanto, la principal indicación de trasplante hepático.

Los nuevos antivirales de acción directa han supuesto un cambio de paradigma en el tratamiento de la infección crónica por virus el virus de la hepatitis C, logrando altísimas tasas de respuesta viral sostenida y regresión de la fibrosis hepática. Ambas se relacionan con mejoría de la calidad de vida, disminución de complicaciones (hepáticas y extrahepáticas) y prolongación de la supervivencia. Con el objetivo de facilitar el acceso al tratamiento, este ensayo clínico pretende mostrar, en términos de regresión de fibrosis hepática, las diferencias entre las pautas terapéuticas nuevas y las tradicionales.

Dado que la biopsia hepática cada vez es menos empleada en el diagnóstico y estadificación del grado de fibrosis hepática, este trabajo pretende objetivar si FibroScan® presenta una fiabilidad y reproducibilidad idéntica a la descrita en trabajos similares recientes. Para ello, resulta de gran utilidad estudiar la correlación diagnóstica entre los métodos analíticos indirectos y la elastografía de transición.

6. HIPÓTESIS

Ho: No existe de manera significativa, en comparación a pacientes que han recibido tratamientos tradicionales, mayor porcentaje de regresión de fibrosis hepática en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C tratados con nuevos antivirales de acción directa.

H1: Existe de manera significativa, en comparación a pacientes que han recibido tratamientos tradicionales, mayor porcentaje de regresión de fibrosis hepática en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C tratados con nuevos antivirales de acción directa.

7.1 OBJETIVO PRINCIPAL

1. Evaluar, mediante elastografía transitoria, si el tratamiento con nuevos antivirales de acción directa reduce significativamente el grado de fibrosis hepática secundaria a infección crónica por virus C, en comparación a terapias empleadas tradicionalmente.

7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2. Comparar el porcentaje de regresión de fibrosis hepática entre cirróticos y no cirróticos.
3. Establecer si existe correlación diagnóstica entre elastografía transitoria y otros métodos indirectos no invasivos.
4. Enumerar posibles efectos secundarios de cada grupo farmacológico.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 Tipo de estudio

Ensayo clínico unicéntrico, aleatorizado, doble ciego.

8.2 Población diana y población a estudio

Serán incluidos aquellos pacientes que cumplan las siguientes 2 premisas, según criterios de la Asociación Española para el Estudio del Hígado: carga viral positiva para el virus de la hepatitis C, medida mediante la técnica COBAS® TaqMan® HCV test, versión 2.0 (Roche®); fibrosis hepática demostrada por FibroScan®, con independencia del estadio. A los pacientes se les deberá haber objetivado ambas situaciones durante los 12 meses anteriores a su inclusión en el ensayo, además de no haber sufrido ninguna otra infección previa por el virus de la hepatitis C. Ninguno de ellos deberá haber recibido tratamiento previo para esta patología, esto es, serán pacientes "Naive".

El Hospital General Universitario de Elche ofrece cobertura asistencial sanitaria a 163434 habitantes. De esta población se escogerá la muestra, la cual incluirá a pacientes que hayan alcanzado la mayoría de edad, no existiendo límite de edad superior.

8.3 Ámbito de estudio

Los pacientes serán diagnosticados, tratados y seguidos periódicamente en la Consulta de hepatitis virales del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Elche, según el protocolo de dicho servicio (ANEXO 1). Cada paciente gozará de un tiempo de seguimiento estimado entre 29-30 meses desde su inclusión en el estudio.

8.4. Características de la muestra

Los participantes deberán haber sido diagnosticados de fibrosis hepática secundaria a infección por el virus de la hepatitis C durante los 12 meses previos a su inclusión en el estudio, además de no haber recibido tratamiento para ella. Con objeto de estudiar la población de un Departamento de Salud concreto, dicho diagnóstico será realizado exclusivamente por el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Elche.

8.5 Criterios de inclusión

- Edad igual o superior a 18 años.
- Diagnóstico de fibrosis hepática secundaria a infección por el virus de la hepatitis C durante los últimos 12 meses.
- Candidato a tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa.
- Objetivación de un valor de FibroScan® antes de iniciar la pauta terapéutica.
- Objetivación de parámetros analíticos indirectos (APRI, FORNS o FIB-4) antes de iniciar la pauta terapéutica.
- Asistencia de al menos un 80% de ocasiones sobre el total de visitas programadas en las consultas de hepatitis virales.
- Firma del documento que otorga el Consentimiento.

8.6 Criterios de exclusión

- Coinfección por VIH y virus de la hepatitis B.
- Cirrosis con puntuación igual o mayor a 10 en la escala de Child-Pugh.
- Diagnóstico de hepatocarcinoma, ya sea anterior o durante el período de seguimiento.
- Consumo de alcohol superior a 20 g/día en mujeres y 40 g/día en varones.
- Embarazo o lactancia.
- Leucocitos < 4000/mm³ o neutrófilos < 500 mm³.
- Proceso oncológico con recidiva durante el período de seguimiento.
- Esperanza de vida inferior a 18 meses, según la Escala de Esperanza en Enfermedad Terminal de Bermejo y Villacieros.

8.7 Cálculo del tamaño de la muestra

El Departamento de Salud número 20 de la Agencia Valenciana de Salud (Elche-Hospital General) tiene una población asignada de 163434 personas, debiendo restar a esta cifra el número de habitantes con edad inferior a 18 años para estimar la muestra necesaria. Tras esto, se obtuvo un tamaño muestral necesario de 145 pacientes (73 serán asignados aleatoriamente a un grupo y 72 al otro) ajustado a una proporción esperada de pérdidas del 15%, considerando una potencia del 80%, un nivel de confianza del 99%, un error en la estimación del 1% y una proporción esperada de pacientes infectados por el virus de la hepatitis C del 1,7% en población general.

8.8 Método de muestreo

Los pacientes procederán desde aquellos Centros de Salud cuyo centro referente de atención especializada sea el Hospital General Universitario de Elche. Tras recibir el diagnóstico por parte del facultativo médico a cargo, el paciente podrá ser incluido en el estudio. Será el personal de Enfermería quien se encargue de la asignación a los diferentes grupos mediante muestreo sistemático. De esta manera, el primer participante será asignado de manera aleatoria a uno de los grupos, mientras que los demás serán distribuidos mediante un intervalo fijo (1:1) hasta completar el tamaño muestral necesario. Por otro lado, se empleará un enmascaramiento doble, puesto que ni los pacientes ni los investigadores conocerán la pauta terapéutica asignada a cada participante. Para garantizar esto, el personal de Enfermería asignará un número a cada paciente, evitando así utilizar su identidad.

8.9 Método de recogida de datos: Entrevista, cuestionarios, pruebas complementarias... (se explicará y se adjuntarán en Anexos).

La recogida de datos se realizará de manera prospectiva. Los investigadores participantes procederán del Servicio de Aparato Digestivo, siendo ellos quienes realizarán las entrevistas y el seguimiento clínico en consulta.

Se usará la historia clínica digital de cada paciente para recopilar todas las variables necesarias, las cuales serán registradas en un cuaderno de recogida de datos específico e individual, identificado por número de caso y sin datos identificativos del paciente (ANEXO 2).

8.10 Variables: Definición de las variables, categorías, unidades.

- Variables personales: fecha de nacimiento, edad, sexo (varón/mujer), talla (m²), peso (Kg), Índice de masa corporal (Kg/m²).
- Variables propias del estudio: fecha de inicio de tratamiento, fecha de fin de tratamiento.
- Variables analíticas: colesterol total (mg/dl), HDL-c (mg/dl), LDL-c (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), GOT (mg/dl), GPT (mg/dl), GGT (mg/dl), fosfatasa alcalina (mg/dl), bilirrubina total (mg/dl), bilirrubina indirecta (mg/dl), bilirrubina directa (mg/dl), albúmina (g/dl), creatinina (mg/dl), INR; variables cuantitativas.
- Elastografía de transición: se empleará FibroScan® para objetivar la rigidez hepática de manera directa, siendo KPa su unidad de medida; será necesario realizar al menos 10 determinaciones y que, como mínimo, sean válidas 6 de ellas; variable cuantitativa.
- . Cronología de las mediciones de FibroScan®: se realizarán un total de 4: la primera será durante los 6 meses previos al inicio del tratamiento; las otras tendrán lugar tras concluir la pauta terapéutica, a las 12 semanas, 1 año y 2 años, respectivamente.
- Escala METAVIR: se utilizará FibroScan® para objetivar el grado de fibrosis hepática; variable cualitativa:
 - . < 6.5 KPa: F0 = Ausencia de fibrosis
 - . 6.5 – 7.4 KPa: F1 = Fibrosis leve
 - . 7.5 – 9.4 KPa: F2 = Fibrosis moderada
 - . 9.5 – 12.5 KPa: F3 = Fibrosis severa
 - . > 12.5 KPa: F4 = Cirrosis
- Regresión de fibrosis hepática: reducción de al menos un 10% del valor de KPa y/o disminución de al menos un grado en la escala METAVIR en comparación a la medición basal; variable cualitativa dicotómica (SÍ/NO).
- Cirrosis hepática: presencia de fibrosis hepática en estadio F4 según la escala METAVIR; variable cualitativa dicotómica (SÍ/NO).
- Índice pronóstico de cirrosis: se utilizarán las escalas Child-Pugh y MELD, aplicándose la misma cronología que para elastografía de transición.

. Escala Child-Pugh: la puntuación se objetivará a partir de los siguientes parámetros: descompensación hepática, encefalopatía hepática, INR, bilirrubina y albúmina; se distinguen 3 categorías: 5-6 (A), 7-9 (B) y 10-15 (C), existiendo mayor empeoramiento clínico conforme más alta es la cifra; variable cuantitativa y cualitativa.

. Escala MELD: se empleará para priorizar a aquellos pacientes en lista de espera para trasplante hepático; la puntuación oscilará entre 6-40 (relación directamente proporcional con el daño hepático) y será objetivada con los valores de: bilirrubina, creatinina e INR; variable cuantitativa.

- Valores analíticos indirectos (APRI, FORNS y FIB-4) de fibrosis hepática: se aplicará con ellos la misma cronología empleada para elastografía de transición; variables cuantitativas; el valor de cada una de ellas se obtendrá mediante las siguientes fórmulas:

. APRI: $AST (U/L)/35(ULN)/\text{plaquetas} \times 100$

. FORNS: $7.811 - 3.131 \times \ln [\text{plaquetas (mmm}^3) / 1000] + 0.781 \times \ln [GGT(IU/L)] + 3.467 \times \ln [\text{edad}] - 0.014 [\text{colesterol (mg/dL)}]$

. FIB-4: $\text{edad} \times AST / \text{plaquetas} \times \sqrt{ALT}$

- Detección de carga viral: los niveles del ARN del virus de la hepatitis C en plasma serán analizados mediante la técnica COBAS® TaqMan® HCV test, versión 2.0 (Roche®), estableciendo en 10 UI/ml su límite inferior de detección. Será objetivada en 2 ocasiones:

. Carga viral basal: aquélla que presentará el paciente durante la semana previa al comienzo de la pauta terapéutica; variable cuantitativa.

. Carga viral fin de tratamiento: aquélla que presentará el paciente 12 semanas después de terminar el tratamiento; variable cuantitativa.

- Respuesta viral fin de tratamiento: carga viral negativa medida 12 semanas después de terminar el tratamiento, será sinónimo de curación; variable cualitativa dicotómica (SÍ/NO).

- Respuesta viral sostenida: carga viral negativa medida 12 y 24 meses después de terminar el tratamiento, la cual mostrará persistencia de curación; variable cualitativa dicotómica (SÍ/NO).

- Genotipo del VHC: 1A, 1B, 2, 3, 4,5 y 6; variable cualitativa.

- VIH: objetivación de su positividad o negatividad durante el seguimiento; variable cualitativa dicotómica (SÍ/NO).

- Complicaciones post-tratamiento: presencia de al menos una de las siguientes a lo largo del seguimiento: ascitis, encefalopatía hepática, hepatocarcinoma; de carácter cualitativa dicotómica (SÍ/NO).
- Ascitis: será objetivada mediante parámetros clínicos y pruebas complementarias; de carácter cualitativa dicotómica (SÍ/NO).
- Encefalopatía hepática: será objetivada mediante parámetros clínicos y pruebas complementarias; variable cualitativa dicotómica (SÍ/NO).
- Hepatocarcinoma: será objetivada mediante parámetros clínicos y pruebas complementarias; variable cualitativa dicotómica (SÍ/NO).
- Transplante hepático: realización de esta intervención durante el seguimiento; variable cualitativa dicotómica (SÍ/NO).
- Fracaso renal: creatinina > 1.5 mg/dl o aumento de creatinina > 10% según el paciente presente diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica o no, respectivamente; variable cualitativa dicotómica (SÍ/NO).
- Esquema terapéutico: se empleará la combinación de Interferón pegilado y Ribavirina para todos los pacientes del grupo "control"; en cuanto al grupo "experimental", será el facultativo médico responsable del paciente quien escogerá la pauta terapéutica (la cual se prolongará durante 8 ó 12 semanas), basándose en las recomendaciones de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Se emplearán las siguientes pautas:
 - . Elbasvir/grazoprevir: 12 semanas
 - . Glecaprevir/pibrentasvir: 8 semanas (F1-F3) y 12 semanas (F4).
 - . Ledipasvir/sofosbuvir: 12 semanas
 - . Sofosbuvir/velpatasvir: 12 semanas
- Tipo de paciente (tras completar la pauta terapéutica): Relapser (paciente que recidiva tras haber respondido al tratamiento), Null responder (paciente que no ha respondido al tratamiento), Curado (paciente que presenta respuesta viral sostenida tras haber respondido al tratamiento); variable cualitativa.
- Toxicidad terapéutica: aparición, mientras el paciente esté cumplimentando la pauta terapéutica asignada, de algún efecto adverso que obligue a suspender dicha pauta; variable cualitativa dicotómica (SÍ/NO).

En caso de producirse, el paciente no será excluido del estudio, sino que continuará recibiendo el seguimiento y pruebas previstas inicialmente. Será el facultativo médico responsable a su cargo quien prescriba otra pauta, siempre y cuando lo considere necesario.

- Fracaso terapéutico: ausencia de respuesta viral fin de tratamiento 12 semanas después de completar la pauta terapéutica, objetivada mediante FibroScan®; variable cualitativa dicotómica (SÍ/NO).

- Pérdida de seguimiento: por abandono voluntario o éxitus; variable cualitativa dicotómica (SÍ/NO).

- Abandono voluntario: paciente que cumple al menos una de las siguientes premisas: cese de cumplimiento de la pauta terapéutica, negación para acudir a las revisiones o negación de someterse a las pruebas previstas; variable cualitativa dicotómica (SÍ/NO).

En caso de producirse, se especificará la fecha.

- Éxitus: fallecimiento del paciente durante el seguimiento; variable cualitativa dicotómica (SÍ/NO).

En caso de producirse, se especificará la fecha.

8.11 Descripción de la intervención (si procede)

Se explicará el seguimiento del ensayo a cada participante mediante comunicación oral y un documento explicativo (ANEXO 3), ofreciéndole su inclusión en el mismo y solicitando su consentimiento firmado, según la normativa europea vigente sobre Confidencialidad de datos.

Los 145 participantes quedarán repartidos en función del tratamiento: 73 serán asignados a un grupo y 72 al otro, teniendo un paciente más el grupo que reciba el primer paciente. A todos se les asignará aleatoriamente una pauta terapéutica. De este modo, mientras que el grupo “control” recibirá la asociación de Interferón pegilado y Ribavirina, el grupo “experimental” recibirá una pauta terapéutica basada en las recomendaciones de la Asociación Española para el Estudio del Hígado.

8.12 Descripción del seguimiento (si procede)

Los pacientes serán atendidos en las Consultas Externas del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Elche. Su inclusión en el ensayo será progresiva, esto es, conforme vayan siendo diagnosticados. Durante el período de seguimiento, trabajarán conjuntamente los facultativos del Servicio de Aparato Digestivo y los de aquellos Centros de Salud al que pertenecen los distintos pacientes, con objeto de lograr una visión integral y optimizar los recursos disponibles.

Con independencia del grupo al que pertenezcan, a todos se les aplicará el mismo plan de trabajo, por lo que el seguimiento será idéntico. En primer lugar, la carga viral basal, el genotipo y la posible coinfección con VIH se objetivarán antes de comenzar el tratamiento. Las distintas variables analíticas se medirán durante los 6 meses previos al inicio de la pauta terapéutica y a los 24 meses de su conclusión. Tanto la carga viral fin de tratamiento como la respuesta viral fin de tratamiento serán objetivadas 12 semanas después de finalizar la pauta terapéutica, mientras que se observará si existe respuesta viral sostenida a los 12 y 24 meses de dicha finalización. Por otro lado, se realizarán un total de 4 mediciones para objetivar tanto el grado de fibrosis hepática (medida en kilopascuales (KPa) mediante FibroScan® como otros parámetros analíticos indirectos (APRI, FORNS y FIB-4). La secuencia de mediciones será la siguiente: 1º durante los 6 meses previos al inicio del tratamiento; las 3 restantes tendrán lugar tras su conclusión a las 12 semanas, 12 meses y 24 meses, respectivamente. Las pérdidas de pacientes serán registradas como: pérdida de seguimiento, abandono voluntario y éxitus.

Se estima que entre la inclusión del paciente en el estudio y el inicio de la pauta terapéutica transcurrirán unos 3 meses, a lo que deben añadirse otros 24 meses tras concluir dicha pauta para confirmar la curación. Así, la duración total del seguimiento oscilará entre 29-30 meses, según la duración del tratamiento sea: 8 semanas (29 meses) o 12 semanas (30 meses).

8.13 Estrategia de análisis estadístico: test y procedimientos

Tras finalizarla recogida de datos, éstos serán traspasados a una hoja de Excel y posteriormente analizados. Se empleará el paquete estadístico STATA para el análisis de datos. Se alcanzará la significación estadística cuando el valor de "p" sea inferior a 0,05.

Análisis general:

- Cualitativas: se describirán como frecuencia y porcentaje. Para la comparación entre ellas, se empleará el test χ^2 o el test exacto de Fisher.
- Cuantitativas: las discretas serán descritas mediante tablas de frecuencias. A las continuas se les aplicará la prueba de Kolmogorov-Smirnov para conocer su distribución:
 - . Normal (paramétricas): se expresarán como media y desviación estándar. Serán comparadas con variables cualitativas mediante el test de la T de Student para datos independientes (2 grupos) o ANOVA (más de 2 grupos).

. No normal (no paramétricas): serán expresadas como mediana y rango intercuartílico. Se empleará la U de Mann-Whitney (2 grupos) o la H de Kruskal-Wallis (más de 2 grupos) para su comparación con variables cualitativas.

Se utilizará la regresión logística simple para la comparación de variables cuantitativas entre sí.

Análisis específico:

- ¿Hay diferencias en la evolución de la fibrosis hepática según variables propias del paciente?

Para medir si existe asociación entre dichas variables y la variación de la fibrosis hepática (variable desenlace) se empleará un análisis de regresión logístico multivariante.

- ¿Hay diferencias en la evolución de la fibrosis hepática según el tratamiento?

Se empleará el test χ^2 para comparar 2 variables cualitativas: grado de fibrosis y tipo de tratamiento. Las diferencias se cuantificarán mediante la Odds Ratio.

- ¿Hay diferencias en la mortalidad según el tratamiento?

Se emplearán las curvas de Kaplan-Meier para evaluar la curva de supervivencia tras finalizar el tratamiento, usando el test log-rank para comparar los tiempos de supervivencia de cada pauta terapéutica.

Para identificar aquellas variables asociadas significativamente al éxito terapéutico se empleará la Regresión de Cox.

9. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS SI SE CUMPLIERA LA HIPÓTESIS

En el caso de que se cumpliera la hipótesis de trabajo planteada al inicio del estudio, el porcentaje de regresión de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica por virus C sería notablemente superior al de años atrás. De esta manera, disminuirían en gran medida la prevalencia de complicaciones intrahepáticas y extrahepáticas. Finalmente, esto ocasionaría un aumento tanto en calidad de vida como en prolongación de supervivencia.

10. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Términos MeSH: Hepatitis C virus; New antiviral drugs; Conventional therapies.

Estrategia de búsqueda: "Hepatitis C virus" AND "New antiviral drugs"; "Hepatitis C virus" AND "Conventional therapies".

11. CALENDARIO Y CRONOGRAMA PREVISTO PARA EL ESTUDIO

CRONOGRAMA	
	- Período de inclusión:
1 de marzo de 2019	. Elección del tema
15 de marzo de 2019	. Formulación de hipótesis y objetivos
1 de abril de 2019	. Diseño del estudio, elección y definición de variables
15 de abril de 2019	. Cálculo de la muestra necesaria
1 de agosto de 2019	. Reclutamiento y distribución de los participantes: la inclusión será progresiva, comenzando el 1 de agosto de 2019.
	- Período de seguimiento:
1 de septiembre de 2019	. Comienzo de administración de pauta terapéutica
1 de septiembre de 2019	. Seguimiento clínico y recogida de datos: comenzará el 1 de septiembre de 2019, estando su final condicionado a la fecha de inclusión del último paciente.
	- Período analítico:
Fecha condicionada	. Análisis estadístico de los datos: condicionado a la fecha de inclusión del último paciente.
Fecha condicionada	. Resultados, conclusiones y divulgación a la comunidad científica: condicionado a la fecha de inclusión del último paciente.

12. LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS, Y MÉTODOS EMPLEADOS PARA MINIMIZAR LOS POSIBLES RIESGOS

Las principales limitaciones de un ensayo clínico son: elevado coste; restricciones éticas que impiden abordar muchas preguntas clínicas; generalmente solo puede evaluarse el efecto de una única intervención; resulta complicado generalizar y extrapolar los resultados, puesto que se llevan a cabo con participantes muy seleccionados

Los principales sesgos son: de selección, el cual puede solucionarse realizando un análisis por intención de tratamiento; de observación, el cual puede corregirse mediante la realización de un análisis de subgrupos; de publicación; el cual podría paliarse mediante el registro de ensayos clínicos con fármacos antes de la implementación, impidiendo así la publicación de ensayos que no estén registrados en registros públicos.

13. POSIBLES PROBLEMAS ÉTICOS

Los investigadores seguirán las recomendaciones de la Declaración de Helsinki (Finlandia, 1964), teniéndose en cuenta la última enmienda realizada en Fortaleza (Brasil, 2013). También se respetarán las normas de Buena Práctica Clínica propuestas por la Comunidad Económica Europea.

Los pacientes serán informados tanto del carácter voluntario del estudio como de la opción de abandonarlo cuando así lo deseen. Tanto los investigadores como el resto de personas implicadas en el estudio respetarán la confidencialidad de la información referente a los pacientes, utilizando sus datos personales sin otra finalidad que la realización de este trabajo.

14. LEY DE PROTECCIÓN DE DATOS

Los pacientes serán informados tanto del carácter voluntario del estudio como de la opción de abandonarlo cuando así lo desearan. En todo momento se respetará la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Tanto los investigadores como el resto de personas implicadas en el estudio respetarán la confidencialidad de la información referente a los pacientes, utilizando sus datos personales sin otra finalidad que la realización de este trabajo. No se conservará copia alguna de Información Confidencial tras la conclusión del estudio.

15. PERSONAL QUE PARTICIPARÁ EN EL ESTUDIO Y CUÁL ES SU RESPONSABILIDAD (si procede)

Participarán tanto los facultativos médicos como el personal de enfermería. Los primeros serán los encargados de coordinar y realizar el seguimiento de los pacientes en la consulta de hepatitis virales. Por otro lado, los enfermeros colaborarán en la asignación inicial de cada paciente a su grupo correspondiente, así como en pesar a los pacientes y medir su presión arterial previamente a la valoración por el facultativo médico.

16. INSTALACIONES, INSTRUMENTACIÓN (si procede)

Las instalaciones a utilizar serán las consultas de hepatitis virales del Servicio de Aparato Digestivo, siendo allí donde se realizará el seguimiento personalizado previsto para cada paciente.

La única instrumentación empleada será el aparato de elastografía transitoria (FibroScan®), presente en una de las consultas de hepatitis virales.

17. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (si procede)

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO SOBRE EL ESTUDIO

Yo, D./Dña..... (Nombre y apellidos del paciente), he hablado con..... (Nombre y apellidos del Investigador) y:

- He leído la hoja de información sobre el estudio que se me ha entregado.
- He recibido suficiente información acerca del estudio.
- He realizado las preguntas que deseaba acerca del estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puede retirarme del estudio:

- Voluntariamente.
- Sin necesidad de dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Otorgo, libre de cualquier tipo de coacción, mi consentimiento para participar en el mencionado estudio.

En, a de de 20....
20....

En, a de de

Firma del paciente

Firma del Investigador:

Renuncio, ejerciendo libremente mi derecho para hacerlo, a seguir formando parte del estudio.

En, a de de 20....
20....

En, a de de

Firma del paciente

Firma del Investigador:

18. PRESUPUESTO

PRESUPUESTO SOLICITADO			
Origen del gasto	Destino del gasto	Coste (€)	Subtotal (€)
Personal	- 1 Médico especializado en hepatitis virales. Contrato de 35 horas semanales durante 36 meses, de las cuales emplearía 5 horas semanales en tareas referentes al estudio.	13885	24542
	- 1 enfermero especializado en hepatitis virales. Contrato de 35 horas semanales durante 36 meses, de las cuales emplearía 5 horas semanales en tareas referentes al estudio.	9257	
	- 1 estadístico. Contrato de 35 horas semanales durante 1 mes.	1400	
Ejecución	- 290 analíticas	10150	56650
	- 580 mediciones de fibrosis hepática mediante FibroScan®	46400	
	- Material fungible (bolígrafos, folios, grapadoras, fotocopiadora, impresora, tóner de impresora)	100	
	- Viajes y dietas	0	
Actividad científica	- Publicación de resultados y conclusiones. Se prevé publicar 3 artículos científicos en revistas de alto impacto.	4650	6600
	- Divulgación de resultados y conclusiones Se prevé asistir a 3 en congresos nacionales y 3 congresos internacionales.	1950	
Total			87792

19. BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization. 83 (World Health Organization, Geneva, Switzerland 2017).
2. Moosavy S, Nazarnezhad M, Nejatizahed A, Eftekhar E, Davoodian P. Epidemiology, transmission, diagnosis, and outcome of Hepatitis C virus infection. *Electronic Physician*. 2017;9(10):5646 - 5656.
3. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2: 325–336
4. Arnolfo petruzzello, A.P, Samantha marigliano, S.M, Giovanna loquercio, G.L, anna cozzolino, A.C, Carmela cacciapuoti, C.C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(34): 7826 - 7836.
5. Salvatierra K, Salvatierra K. Hepatitis C virus: A global public health problem. 2017;21(2):117–25.
6. Polaris Observatory HCV Collaborators: Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: pp. 161-176.
7. Tsertsvadze T, Sharvadze L, Chkhartishvili N, Dzigua L, Karchava M, Gatsrelia L et al. The natural history of recent hepatitis C virus infection among blood donors and injection drug users in the country of Georgia. *Virology Journal*. 2016;13(1).
8. Garriga C, Manzanares-Laya S, García de Olalla P, Gorrindo P, Lens S, Solà R, et al. Evolution of acute hepatitis C virus infection in a large European city: Trends and new patterns. *PLoS One* 2017 Nov 14;12(11):e0187893.
9. Negro F, Esmat G. Extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *Journal of Advanced Research*. 2017;8(2):85-87.
10. 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: 142–156.
11. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:797–808.

12. Berenguer J, Rodríguez-Castellano E, Carrero A, et al. Eradication of HCV and non-liver-related non-AIDS-related events in HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2017;66(2):344-56.
13. Saitoh S, Denpo H. Liver stiffness measurement by transient elastography (FibroScan). *Choonpa Igaku*. 2015;42(4):477-485.
14. Bachofner J, Valli P, Kröger A, Bergamin I, Künzler P, Baserga A et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver International*. 2016;37(3):369-376.
15. González-Grande R. New approaches in the treatment of hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(4):1421.
16. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; 66:153-194.
17. Vivancos M, Moreno A, Quereda C. Tratamiento del virus de la hepatitis C con antivirales de acción directa: Aspectos prácticos y situación actual. *Revista Clínica Española*. 2018;218(1):29-37.
18. Juanbeltz Zurbano R, Zozaya Urmeneta JM, Reparaz Padros J, et al. Effectiveness of second-generation direct-acting antivirals in chronic hepatitis C. *An Sist Sanit Navar* 2017;40(1):57-66.
19. Scavone C, Sportiello L, Rafaniello C, Mascolo A, Sessa M, Rossi F et al. New era in treatment options of chronic hepatitis C: focus on safety of new direct-acting antivirals (DAAs). *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15:85-100.
20. Cooper CL, Hatashita H, Corsi DJ, Parmar P, Corrin R and Garber G. Direct-Acting Antiviral Therapy Outcomes in Canadian Chronic Hepatitis C Telemedicine Patients. *Annals of Hepatology* 2017; 16: 874-80.
21. Zhou K, Fitzpatrick T, Walsh N, Kim JY, Chou R, Lackey M et al. Interventions to optimise the care continuum for chronic viral hepatitis: A systematic review and meta-analyses. *The Lancet infectious diseases* 2016; 16: 1409-22.
22. Calleja JL, Forns X, García F, Macías J, Pineda JA, et al. Guía de tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C. Asociación Española para el Estudio del Hígado. *Gastroenterología y Hepatología*. 2018;41(9): 597-608.
23. Papatheodoridi M, Dalekos GN, Goulis J, Manolakopoulos S, Triantos C, Zachou K et al. Prioritization for interferon-free regimens and potential drug interactions of current direct-acting anti-hepatitis C agents in routine clinical practice. *Ann Gastroenterol* 2017; 30:542-9.

20. ANEXOS

ANEXO 1. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO EN CONSULTA DE PACIENTES CON INFECCIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

- Seguimiento periódico en la consulta de hepatitis virales.

- Determinación de carga viral del virus de la hepatitis C y su genotipo antes de comenzar el tratamiento.

- Determinación de variables analíticas durante los 6 meses previos al inicio de la pauta terapéutica y a los 24 meses de su conclusión.

- Determinación de carga viral fin de tratamiento después de finalizar la pauta terapéutica a las 12 semanas, 12 meses y 24 meses.

- Realización de 4 mediciones para objetivar el grado de fibrosis hepática mediante elastografía transitoria (FibroScan®) y otros parámetros analíticos indirectos (APRI, FORNS y FIB-4). La secuencia de mediciones será la siguiente: 1º durante los 6 meses previos al inicio del tratamiento; las 3 restantes tendrán lugar tras su conclusión a las 12 semanas, 12 meses y 24 meses, respectivamente.

- Los pacientes en estado no cirrótico al inicio del seguimiento recibirán el alta por parte del Servicio de Aparato Digestivo, siempre y cuando se haya objetivado persistencia de regresión de fibrosis hepática durante los 24 meses posteriores a la finalización de la pauta terapéutica.

- Los pacientes en estado cirrótico al inicio del seguimiento deberán seguir siendo revisados anualmente, con independencia de cómo haya sido su respuesta a la pauta terapéutica.

ANEXO 2. HOJA DE RECOGIDA Y CODIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

NÚMERO IDENTIFICATIVO:

- Variables de filiación:

- . Fecha de nacimiento:
- . Edad (años):
- . Talla (m2):
- . Índice de masa corporal (Kg/m2):
- . Sexo: 1. Mujer; 2. Hombre
- . Peso (Kg):

- Variables intrínsecas al estudio:

- . Fecha de inicio de tratamiento:
- . Fecha de fin de tratamiento:
- . Esquema terapéutico: 1. Interferón pegilado/ribavirina; 2. Elbasvir/grazoprevir; 3. Glecaprevir/pibrentasvir; 4. Ledipasvir/sofosbuvir; 5. Sofosbuvir/velpatasvir.

- Variables analíticas (se medirán durante los 6 meses previos al comienzo del tratamiento y a los 24 meses de finalizar el tratamiento):

- . Triglicéridos (mg/dl):
- . HDL-c (mg/dl):
- . GOT (mg/dl):
- . GGT (mg/dl):
- . Albúmina (g/dl):
- . Bilirrubina indirecta (mg/dl):
- . Creatinina (mg/dl):
- . Colesterol total (mg/dl):
- . LDL-c (mg/dl):
- . GPT (mg/dl):
- . Fosfatasa alcalina (mg/dl):
- . Bilirrubina total (mg/dl):
- . Bilirrubina directa (mg/dl):
- . INR:

- Variables medidas antes de comenzar el tratamiento:

. Carga viral basal:

. Genotipo del virus C: 1. 1A; 2. 2; 3. 3; 4. 4; 5. 5; 6. 6; 7. 1B.

. VIH: 1. No; 2. Sí.

- Variables medidas a las 12 semanas de haber terminado el tratamiento:

. Carga viral fin de tratamiento:

. Respuesta viral fin de tratamiento: 1. No; 2. Sí.

- Variables medidas a los 12 y 24 meses de haber terminado el tratamiento:

. Respuesta viral sostenida: 1. No; 2. Sí.

- Variables medidas a los 24 meses de haber terminado el tratamiento:

. Tipo de paciente: 1. Relapser; 2. Null responder; 3. Curado.

- Variables con posibilidad de aparición en cualquier momento, dispuestas aparte del seguimiento habitual:

. Pérdida de seguimiento: 1. No; 2. Sí.

. Abandono voluntario: 1. No; 2. Sí.

Fecha de abandono:

. Éxito: 1.No; 2. Sí.

Fecha de fallecimiento:

- Variables medidas antes de comenzar el tratamiento, y a las 12 semanas, 12 meses y 24 meses de haber terminado el tratamiento:

- . FibroScan®:
- . APRI:
- . FORNS:
- . FIB-4:
- . Escala METAVIR:
- . Regresión de fibrosis hepática: 1. No; 2. Sí.
- . Cirrosis hepática: 1. No; 2. Sí.
- . Escala Child-Pugh (cuantitativa):
- . Escala Child-Pugh (cualitativa): 1. A; 2. B; 3. C.
- . Escala MELD:
- . Fracaso renal: 1. No; 2. Sí.
- . Complicaciones post-tratamiento: 1. No; 2. Sí.
- . Ascitis: 1. No; 2. Sí.
- . Encefalopatía hepática: 1. No; 2. Sí.
- . Toxicidad terapéutica: 1. No; 2. Sí.
- . Fracaso terapéutico: 1. No; 2. Sí.
- . Hepatocarcinoma: 1. No; 2. Sí.
- . Transplante hepático: 1. No; 2. Sí.

ANEXO 3. DOCUMENTO EXPLICATIVO PARA EL PACIENTE

Título del estudio: Repercusión de los antivirales de acción directa en el pronóstico de fibrosis hepática secundaria a infección crónica por virus de la hepatitis C.

Investigador principal: Alejandro García Ros.

Centro: Hospital General Universitario de Elche. Elche (Departamento 20 de Salud de la Agencia Valenciana de Salud).

Introducción: Me dirijo a usted para informarle acerca de un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Mi intención es que reciba la información necesaria para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello, le invito a leer esta hoja informativa con detenimiento. Tras ello, podrá consultarme cualquier duda que tenga.

Se estima que este estudio, realizado en el citado Hospital, estará compuesto por un total de 145 pacientes.

Participación voluntaria: Le invitamos a participar en estudio porque presenta el diagnóstico de fibrosis hepática secundaria a infección por virus de la hepatitis C.

Debe saber que su participación en el presente estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

Objetivo del estudio: Este estudio se realiza para evaluar si el tratamiento con los nuevos fármacos antivirales de acción directa muestran una reducción significativa del grado de fibrosis hepática, en comparación a las pautas terapéuticas convencionales.

Descripción del estudio: Se incluirá a pacientes diagnosticados de fibrosis hepática secundaria a infección por el virus de la hepatitis C, que hayan firmado el documento de Consentimiento Informado para la participación en el estudio.

Actividades del estudio: Todos los pacientes serán tratados de la patología que padecen, si bien la mitad de la muestra recibirá pautas terapéuticas tradicionales y la otra mitad recibirá los nuevos fármacos antivirales de acción directa. La pauta terapéutica será asignada mediante muestreo sistemático, siendo desconocida tanto para usted como para los investigadores que colaboren en el estudio.

Se realizarán un total de 4 mediciones para objetivar tanto el grado de fibrosis hepática como otros parámetros analíticos indirectos. La secuencia de mediciones será la siguiente: 1º durante los 3 meses previos al inicio del tratamiento; las 3 restantes tendrán lugar tras su conclusión a las 12, 52 y 104 semanas, respectivamente.

Protección de datos de carácter personal: “El promotor se compromete al cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de carácter personal, y al Real Decreto que la desarrolla (RD 1720/2007). Su identidad no será revelada a ninguna otra persona, salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal. El tratamiento, comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustarán a lo dispuesto en esta Ley”.

“El acceso a su información personal identificada quedará restringido al investigador principal, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente”.

“Sus datos se tratarán en el marco de su participación en este estudio”.

“El promotor adoptará las medidas pertinentes para garantizar la protección de su privacidad, y no permitirá que sus datos se crucen con otras bases de datos que pudieran permitir su identificación”.