SOLICITUD DE PROYECTO DE INVESTIGACION

1. Datos del proyecto

Título del proyecto: Cohorte de casos de infección por el virus de la Hepatitis E

Investigadores principales: Antonio Rivero Juárez

Personal participante en el proyecto:

2. Resumen del proyecto

Objetivos y metodología:

El objetivo principal del estudio es describir los cuadros clínicos asociados a la infección por el VHE. Estudio de cohortes longitudinal prospectivo en el que se incluirán casos de infección por el VHE. Se incluirán pacientes diagnosticados de infección por VHE con cualquiera de los siguientes síndromes: hepatitis aguda, hepatitis crónica, alteraciones neurológicas, procesos autoinmunes, entre otros. El diagnóstico de infección por el VHE se realizará mediante PCR en sangre periférica mediante procedimiento clínico rutinario de cada centro participante. En todos los pacientes se realizará una encuesta epidemiológica en el que se recogerán variables relacionadas con la posible vía de transmisión del VHE.

3. Memoria del proyecto

Justificación:

El virus de la hepatitis E (VHE) es la mayor causa de las hepatitis agudas virales en todo el mundo, siendo esta una infección emergente a nivel global.

El VHE es un virus de ARN monocatenario, de polaridad positiva, no envuelto, cuyo material genético mide 7,2 kilobases. Este virus pertenece a la familia Hepeviridae, género OrthoHepevirus. Se conocen 7 genotipos diferentes del virus, de los cuales, 5 han demostrado tener capacidad infectiva al ser humano.

Existen diferentes vías de transmisión del VHE. La principal vía descrita es la transmisión fecal-oral, por consumo de aguas contaminadas, la cual predomina en países subdesarrollados de Asia y África, en los que encontramos los genotipos 1 y 2, los cuales infectan exclusivamente a humanos, mientras que los genotipos 3 y 4, infectivos de

humanos y animales, distribuidos en Asia, Europa y América, predomina la transmisión zoonótica, principalmente por consumo de carne cruda o poco cocinada, asociada a la carne de cerdo, o consumo de marisco crudo.
Las afecciones clínicas en humanos son muy variadas, la mayor parte de las infecciones son subclínicas, aunque pueden presentarse cuadros sintomáticos como hepatitis aguda, síndrome de Guillain-Barré, amiotrofia neurálgica, mielitis aguda, meningoencefalitis, parálisis facial de Bell, enfermedad renal, pancreatitis aguda, trombocitopenia y anemia aplásica. Además, la infección aguda por VHE puede empeorar el desarrollo de comorbilidades que presente el paciente como hepatopatías crónicas, la cual aumenta la tasa de descompensaciones hepáticas, y la muerte. Por otro lado, los pacientes con el sistema inmune alterado pueden desarrollar un curso clínico más agresivo de la infección por VHE, como pueden ser los pacientes inmunodeprimidos, evolucionando rápidamente a fibrosis hepática, desarrollo de cirrosis y enfermedad hepática terminal. Otro grupo de riesgo son las mujeres embarazadas, estudios previos muestran un aumento considerable de la tasa de mortalidad en estos pacientes como consecuencia de infección por VHE.
La mayor causa de hepatitis aguda en Europa se debe a la infección por el VHE. Según estudios recientes, existe una alta presencia del VHE en productos animales de consumo humano, refutado por estudios realizados en mataderos y cadenas de producción alimentarias europeas, considerando que esta vía de transmisión del virus a humanos sería importante. La presencia del virus se ha descrito en otras especies animales tales como caballos, vacas, cabras, y moluscos.
Por otro lado, la infección por el VHE no es una Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) en España, por lo que la magnitud de esta enfermedad debe estar infraestimada. No está incluida como cribado en donantes de sangre ni órganos, existiendo varios casos documentados de transmisión por esta vía. Tampoco está incluido en las Campañas Sanitarias Animales, ni cadenas de producción alimentarias. La infección por el VHE ha sido declarada por la OMS en 2016 como enfermedad emergente con alto potencial de transmisión en nuestro medio. Así pues, la hepatitis E ha sido descrita como el próximo gran problema de salud pública en Europa.

Hipótesis del estudio:

La hepatitis E supone una de las principales causas de hepatitis aguda de origen viral en nuestro medio.

Objetivos principales del estudio:

1. Describir el cuadro clínico de la infección por VHE.
2. Identificar los factores de riesgo relacionados con la infección por VHE.
3. Identificar las cepas virales del VHE.
5. Evaluar el porcentaje de pacientes inmunodeprimidos con desarrollo de infección

crónica por VHE.

4. Financiación del proyecto (concedida o prevista solicitar)

Prevista solicitar

¿El proyecto ha pasado el Comité de Ética de la Investigación Clínica?

Si ☐ **No** ☒

5. Producción científica esperada

Comunicación a Congreso	☒
Artículo científico	☒
Tesis Doctoral	☐
Otros (especificar)	☐

6. Firma de los investigadores		
Coordinador		
Nombre y apellidos:	**Centro de trabajo**	**Firma:**
Investigador responsable de otros centros*		
Nombre y apellidos	**Centro de trabajo**	**Firma** ……
Nombre y apellidos	**Centro de trabajo**	**Firma** ……
Nombre y apellidos	**Centro de trabajo**	**Firma** ……

* Un investigador responsable por centro

Cohorte de casos de infección por el virus de la Hepatitis E

MÉTODOS

Diseño del estudio: Estudio prospectivo longitudinal.
Ámbito del estudio: Hospitales integrantes de GeHEP.
Duración del estudio: Enero 2017 a Diciembre 2020.
Sujetos de estudio: Se incluirán en el estudio todos los pacientes con diagnóstico de infección por el VHE.
Definición de la variable desenlace primaria: La variable desenlace primaria del estudio será el diagnóstico de infección por el VHE, definida como la presencia de RNA-VHE en sangre periférica.

Seguimiento de los sujetos y recogida de variables:
Se recogerán las siguientes variables:

- Variables del paciente: sexo, fecha de nacimiento, lugar de residencia, raza y ocupación profesional.
- Variables relacionadas con el cuadro clínico: cuadro clínico, fiebre, nausea, orina oscura, diarrea, vómito, debilidad articular, dolor abdominal, dolor articular, ictericia, descompensación hepática, u otros síntomas especificados por el paciente y clínico responsable. Fecha de aparición y duración de los síntomas. Además, se recogerán otras variables clínicas como uso de medicación concomitante, transfusión sanguínea, y trasplante.
- Variables analíticas: ALT, AST, GGT, bilirrubina total, recuento total de plaquetas, recuento total de leucocitos.
- Variables relacionadas con la infección por VHE: carga viral del VHE, serología IgG e IgM anti-VHE, títulos de anticuerpos IgG e IgM anti-VHE, genotipo del VHE, subtipo y código GenBank.
- Variables epidemiológicas (recogidas en encuesta epidemiológica): Relacionadas con hábitos alimentarios, prácticas cinegéticas, contacto con animales y viajes.
- Variables relacionadas con coinfecciones: infección por VIH, infección por virus hepatotropos (VHA, VHB, VHC), infecciones bacterianas, infecciones parasitarias, infecciones por otros agentes víricos.
- Muestras: En todos los pacientes se almacenará una muestra de suero basal a -80º para la realización de estudios posteriores.

Determinación de variables relacionadas con el VHE:
Determinación de la serología frente al VHE (IgG e IgM): Según práctica rutinaria de cada laboratorio.
Determinación de ARN-VHE: Según práctica rutinaria de cada laboratorio. La carga viral se expresará como copias/mL utilizando como control positivo el estándar elaborado por la OMS. El laboratorio de Enfermedades Infecciosas del IMIBIC apoyará técnicamente a los centros que que no dispongan de cuantificación de la carga viral del VHE.
Secuenciación del VHE: Según práctica rutinaria de cada laboratorio.

Seguimiento de pacientes con diagnóstico de infección por el VHE:
Los pacientes que durante el estudio sean diagnosticados de infección por VHE serán evaluados según práctica clínica habitual. La frecuencia recomendada del seguimiento de los pacientes será: basal, semana 1, semana 2, semana 4, semana 8, semana 12, semana 16, semana 20, y semana 24. En cada visita se realizará la detcción de PCR del VHE y de variables serológicas. En cada visita se recogerá suero, y adicionalmente otro tipo de muestras como heces, exudados, semen, leche materna, o muestras de alimentos posibles de ser la fuente de infección por el VHE, para determinación y cuantificación de ARN-VHE. Los pacientes serán evaluados hasta alcanzar 2 determinaciones indetectables consecutivas de ARN-VHE mediante RT-PCR, con un intervalo de al menos 1 mes.

Manejo de los pacientes con infección crónica por VHE:
Se definirá infección crónica por el VHE como la presencia de ARN-VHE en suero en la semana 24 tras diagnóstico de la infección. En estos pacientes se realizará un seguimiento trimestral con determinación de PCR.
Evaluar el tratamiento del VHE no es objetivo del estudio. En la actualidad no existen guías de práctica clínica para el tratamiento para la infección crónica por VHE. El tratamiento de cada paciente se considerará individualmente por el médico responsable según la mejor evidencia clínica disponible en el momento del diagnóstico. Se recomienda la recogida y almacenamiento de muestra en el momento basal del tratamiento así como tras posible fracaso del mismo con el objetivo de evaluar posibles mutaciones de resistencia a los diferentes fármacos utilizados (sobretodo ribavirina).

CONFIDENCIAL- Por favor envíe el siguiente cuestionario al Instituto Maimonides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC) vía e-mail a antonio.rivero@imibic.org o por vía fax segura al 957011885

Estrictamente confidencial

Solicitud cribado Hepatitis E:

A completar por el clínico responsable

Nº Ref ……. **Unidad / Centro** ……

Iniciales Clínico …… **Fecha (dd/mm/aa)** ……./……./……..

CRIBADO VHE POR (*marcar con X*)

HEPATITIS AGUDA ……. **HEPATITIS CRONICA …….** **PROCESO AUTOINMUNE …….**

SINTOMAS NEUROLÓGICO …… **EPIDEMIOLÓGIA …….** **OTROS …….**

Si otro especificar ……..

Indicar muestra remitida

Sangre …….. **Saliva** …….. **Heces** …….. **Otro** ……

Si otro especificar ……..

Otros Datos clínicos de interés: ……

……

……

CONFIDENCIAL- Por favor envíe el siguiente cuestionario al Instituto Maimonides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC) vía e-mail a antonio.rivero@imibic.org o por vía fax segura al 957011885

Hepatitis E: Encuesta Epidemiológica

INSTRUCCIONES PARA COMPLETAR EL CUESTIONARIO

Por favor, introduzca SI para las preguntas a las que está seguro o parcialmente seguro, y NO para las preguntas en las que no o parcialmente no lo está. Le rogamos no deje espacios en blanco.

MARQUE LAS CASILLAS CON UNA X O ESCRIBA CLARAMENTE USANDO UN BOLIGRAFO AZUL O NEGRO USANDO LOS ESPACIOS DESTINADOS PARA ELLO. LA INFORMACION PROPORCIONADA SERA TRATADA DE FORMA CONFIDENCIAL.

SECCIÓN 1: DESCRIPCIÓN GENERAL			
1. Nombre:			
2. Apellidos:			
3. Dirección:			
4. Código Postal:		**5. E-mail:**	
6. Teléfono:		**7. Teléfono 2:**	
8. Género:	Hombre ……. Mujer …….	**9. Fecha de nacimiento:**	……./……./…….. *(dd/mm/aaaa)*
10. Por favor, indique su grupo étnico: Caucásico ……. Raza negra ……. Asiático ……. Otra ……. Si otra, especificar …….			
11. Ocupación laboral:			
12. ¿ Ha presentado síntomas en los últimos 2 meses? (ver pregunta 13)			Si ……. No …….
13. Marque con una X todos los síntomas presentes ……. **Fiebre** ……. **Nausea** ……. **Orina oscura**			

……. Diarrea **……. Vómito** **……. Debilidad articular** **……. Dolor abdominal** **…….Dolor articular** **…….Ictericia** (*piel y/u ojo amarillos*) **……. Otros síntomas *(especificar)*:**	
14. ¿Cuándo empezaron los síntomas?	……./……./…….. *(dd/mm/aaaa)*
15. ¿ A estado ingresado por estos síntomas? **16. En caso afirmativo, ¿cuántos días)**	Si …… No……. …… días
17. ¿Sigue actualmente con síntomas? **18. En caso negativo, ¿cuánto duraron los síntomas?**	Si …… No……. …… días
19. Durante el último año, ¿ha tomado algún medicamento?	Si …… No…….
20. En caso afirmativo, especificar medicación:	
21. Durante el último año, ¿Ha recibido transfusiones de sangre o hemoderivados? **22. En caso afirmativo, ¿cuándo lo recibió?**	Si …… No……. ……./……./…….. *(dd/mm/aaaa)*
23. ¿Padece usted enfermedad hepática u otra enfermedad grave? (ejemplos: diabetes, cáncer, trasplante, VIH) **24. En caso afirmativo, especificar:**	Si …… No…….
25. Si es mujer**, ¿está embarazada?** **26. En caso afirmativo, ¿de cuantas semanas?**	Si …… No……. …… semanas

27. ¿Ha pasado algún día/noche fuera de España en los últimos 2 meses?			Si …… No…….
País	**Ciudad**	**Fecha salida España**	**Fecha regreso España**
		……./……./…….. *(dd/mm/aaaa)*	……./……./…….. *(dd/mm/aaaa)*
		……./……./…….. *(dd/mm/aaaa)*	……./……./…….. *(dd/mm/aaaa)*
		……./……./…….. *(dd/mm/aaaa)*	……./……./…….. *(dd/mm/aaaa)*

Las preguntas referentes a esta sección aplican a las 2 últimos meses

SECCIÓN 2: ALIMENTACION

28. ¿En qué supermercado realiza usted regularmente la compra?

…… Mercadona **…… ALDI** **…… Supersol** **…… Carrefour**

…… DEZA **…… El Corte Inglés** **…… Econsume** **……Al Campo**

…… Otro (especificar):

29. ¿Ha comido alguno de los siguientes alimentos en los últimos 2 meses?

Marque todos los alimentos que haya consumido tanto en su casa como fuera de ella en los 2 últimos meses.

….. Pescado
….. Almejas- especifique tipo (mejillones, ostras…):
….. Pollo
….. Cerdo
….. Carne de caza mayor - especifique tipo (jabalí, ciervo):

….. Carne de caza menor - especifique tipo (conejo, codorniz):
….. Jamón serrano/ibérico
….. Jamón cocido
….. Bacon
….. Salchichas de cerdo
….. Otras salchichas- especifique tipo (ternera, pollo, pavo):
….. Embutidos - especifique tipo (chorizo, salchichón):
….. Paté - especifique tipo (cerdo, pollo):
….. Hígado - especifique tipo (cerdo, pollo):
….. Casquería - especifique tipo (corazón, callos, pulmón):

SECCIÓN 3: CONSUMO DE ALCOHOL

30. ¿Consume alcohol?

…… Si …… No

31. En caso afirmativo, ¿cuántos unidades de alcohol consume por semana?

(1 unidad: 1 vaso de vino, una caña de cerveza, chupito de licor)

……. Unidades

SECCIÓN 4: AMBIENTAL / EXPOSICION AGUAS

32. ¿Qué agua para beber consume?

…… Agua corriente …… Agua embotellada …… Depósito propio

33. ¿A participado en alguna actividad acuática?

…… Natación …… Pesca …… Vela / canoa

…… Otra exposición a agua – especificar:

34. ¿Cultiva sus propios vegetales o ha estado en contacto con huertos en los últimos 2 meses?

…… Si …… No

35. ¿Manipula o ha manipulado estiércol de origen animal u otros fertilizantes para plantas?

…… Si …… No

SECCIÓN 5: CONTACTO CON ANIMALES

36. ¿Ha tenido contacto con animales, incluido mascotas, en los últimos 2 meses?

…… Si …… No

37. En caso afirmativo, ¿con qué animales ha tenido contacto?

…… Perros …… Gatos …… Cerdos

…… Roedores

…… Otros – especificar:

38. ¿Prepara la comida a su mascota u otros animales?

…… Si …… No

39. ¿Ha visitado una granja, establo, criadero o zoológico en los últimos 2 meses?

…… Si …… No

40. En caso afirmativo, ¿ha tenido contacto (acariciar, alimentar) con algún animal?

…… Si …… No

41. En caso afirmativo, especifique con que animal/es:

42. ¿Ha practicado la caza en los últimos 2 meses?

…… Si …… No

43. En caso afirmativo, especifique la especie animal:

44. ¿Ha tenido contacto con el animal una vez abatido?

…… Si …… No

SECCIÓN 6: INFORMACIÓN ADICIONAL

45. ¿Hay alguna información que usted considere relevante que quisiera especificar?

46. ¿Le gustaría poder ser contactado en el caso que fuese necesario el solicitarle información adicional?

…… Si …… No

GRACIAS por completar este cuestionario