GRUPO DE ESTUDIO DE HEPATITIS
VÍRICAS - SEIMC

SOLICITUD DE PROYECTO DE INVESTIGACION

1. Datos del proyecto
Título del proyecto: **Prevalencia de la coinfección por el virus de la hepatitis C y/o B en la población infectada por el VIH en España**
Investigadores principales: Dra Karin Neukam
Personal participante en el proyecto: Se abre la participación a todos los miembros de GEHEP que quiera participar.

2. Resumen del proyecto

Objetivos y metodología

Objetivo primario: Analizar la prevalencia de la infección activa por el VHC en enfermos portadores del VIH atendidos en hospitales españoles.

Objetivos secundarios: 1) Evaluar la distribución genotípica del VHC en la población infectada por el VIH; 2) Analizar la proporción de los sujetos tratados frente al VHC; 3) Conocer la proporción de pacientes con coinfección por el VHB activa; 4) Determinar la proporción de los pacientes vacunados frente al VHB dentro de aquellos que son susceptibles de recibir esta vacuna.

Diseño: Estudio prospectivo de corte transversal.

Ámbito de estudio: Hospitales que pertenezcan al Grupo de Estudio de Hepatitis (GEHEP) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).

Sujetos: Enfermos que acudan a las consultas de las Unidades de Enfermedades Infecciosas de los centros participantes entre el día 1 de octubre de 2014 y el 31 de marzo de 2015.

Variables: Las variables primarias del estudio serán la presencia de anticuerpos AntiVHC y la existencia de ARN-VHC en suero. Se recogerán variables demográficas, los factores de riesgo de infección por VHB y VHC se recopilará la información sobre el tratamiento previo frente al VHC, así como la vacunación previa frente al VHB, durante la visita del paciente y a partir de la historia clínica del mismo.

Análisis estadístico: Se realizará un análisis descriptivo de las variables continuas y las variables cualitativas. Se realizará una comparación de las variables primarias en las distintas subpoblaciones que se formen al categorizar las variables explicativas mediante el test de Ji al cuadrado y de Fisher o por medio de la prueba de la t de Student, según procediera. En caso de existir varias variables asociadas a una variable desenlace en el análisis univariante, se construirán modelos de regresión logística para conocer los factores que se asocian independientemente con la variable desenlace.

Justificación

La población infectada por el VIH es también de alto riesgo para otros patógenos, como los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), ya que estos agentes se transmiten mediante rutas similares, principalmente el uso compartido de drogas parenterales, el contacto sexual - sobre todo entre varones con contacto sexual con otros varones (VSV) - y de madre a hijo durante el embarazo o el parto (1,2). Por ello, en pacientes infectados por el VIH, la prevalencia de la coinfección con el VHB y/o el VHC es elevada, en un grado que varía dependiendo del factor de riesgo. En caso del VHC, la coinfección es mas de 10 veces más frecuente en pacientes adictos de drogas por vía parenteral (ADVP) que en VSV (2). Se estima que entre el 10% y el 70%, según el área considerada, y, como promedio, el 30% de la población infectada por VIH en el mundo está también infectada por VHC (3). Al contrario, la tasa de exposición al VHB depende en menor medida del factor de riesgo (4).

En España, en los últimos años se han producido cambios muy importantes en la vía de transmisión de la infección por VIH. Efectivamente, mientras que en la década de los noventa la vía de transmisión más frecuente del VIH era la drogadicción parenteral con material compartido, en la última década ésta ha sido sobrepasada por el contacto sexual (5). Como consecuencia de ello, la proporción de casos de coinfección por VHC ha caído de forma espectacular en los nuevos pacientes diagnosticados de infección por VIH (6). Por otra parte, en algunas ciudades españolas se han observado pequeñas epidemias de hepatitis aguda C en pacientes homosexuales infectados por VIH (7,8), similares a las comunicadas en otros núcleos urbanos del mundo desarrollados y que han condicionado un muy marcado aumento de la incidencia de infección por VHC en este colectivo concreto en algunas áreas de Europa, como Suiza (9,1010).

Con formato

Estudios sobre la prevalencia de las hepatitis víricas en las décadas de los 90

y a principios de la última en España demostraron que un 60% de los infectados por el VIH estaban también infectados por el VHC (11~~11~~), con una distribución de los genotipos 1, 3 y 4 de 59%, 25% y 13%, respectivamente (12~~12~~) y una baja tasa de pacientes tratados frente al VHC (11~~11~~,13~~13~~). Por otro lado, en un corte transversal realizado en nuestro ámbito en el 2009, un 69% de los 520 sujetos infectados por VIH también lo estaban por el VHC, con una distribución genotípica de 153 (62%) genotipo 1, 49 (20%) genotipo 3 y 45 (18%) genotipo 4. De forma importante, menos de un tercio de estos pacientes se habían tratado con éxito (14~~14~~).

No obstante, estos datos probablemente no representan la situación actual en España y empieza a haber evidencia de que este panorama está cambiando. De hecho, datos obtenidos recientemente en nuestro medio dan motivo a pensar que en los últimos 5 años, la prevalencia de infección por el VHC ha disminuido en los pacientes infectados por VIH, incluyendo la exposición al virus como la infección activa (Cifuentes et al., datos no publicados). Esto se puede deber a varios motivos. Por un lado, la proporción de ADVP entre los nuevos casos de VIH ha decrecido en España (6). Como los ADVP suponen el contingente más importante de pacientes coinfectados por VIH y VHC, esto puede haber contribuido a reducir la prevalencia total de coinfección. De hecho, la frecuencia de AntiVHC entre los casos nuevos de infección por VIH también se ha reducido marcadamente (6). Por otra parte, muchos pacientes coinfectados por VIH y VHC han fallecido, debido a enfermedad hepática en la era del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (15~~15~~), lo que también puede haber hecho que se reduzca la prevalencia de coinfección. Adicionalmente, en los últimos años se han producido notables avances en el tratamiento de la hepatitis C del paciente coinfectado, tanto en lo referente a la farmacogenómica (16~~16~~) como a los fármacos disponibles, debido a la llegada al mercado de los antivirales de acción directa (17~~17~~,18~~18~~). Este hallazgo puede haber disminuido la tasa de coinfección por VIH y VHC activa. En este sentido, la identificación de un polimorfismo de nucleótido único en las proximidades del gen de la interleuquina 28B ha permitido la selección de pacientes con alta probabilidad de responder a biterapia con interferón

Con formato
Con formato
Con formato
Con formato
Con formato
Con formato
Con formato
Con formato

pegilado más ribavirina, y, por otra parte, identificar aquellos pacientes con bajo daño hepático en los que se puede posponer el tratamiento por baja probabilidad de responder. De forma importante, el genotipo vírico aumenta el valor predictivo de este polimorfismo (19~~19~~), por lo cual se puede haber producido un cambio en la distribución del mismo. Finalmente, la distribución genotípica y la tasa de coinfección por virus hepatotrópicos pueden haber cambiado ya que los nuevos antivirales directos que se introdujeron en nuestra práctica clínica en los últimos años son eficaces frente a genotipo 1 (20).

Con formato

Al igual que con el VHC, la mayoría de las infecciones por el VHB ocurren en la adolescencia entre personas de alto riesgo, como ADVP y VSV (4). Sin embargo, como las diferencias entre los grupos de riesgo no son tan altas, se supone que un cambio en las proporciones de estos grupos no afectaría tanto la tasa de coinfección por el VHB. Por otro lado, en contra de lo que sucede con el VHC, existe una vacuna eficaz frente el VHB, que se ha usado de forma casi generalizada en pacientes VIH susceptibles. Ello puede hacer que la prevalencia actual de infección por VHB sea menor que en décadas previas. Sin embargo, la tasa de una infección activa por el VHB se estimó en un 5%, con 65% expuestos en el 2005 en un estudio realizado por toda España (11). Asimismo, en el 2009 en nuestro ámbito, la prevalencia de infección activa por el VHB fue de 4.4%, con 54.8% expuestos. La tasa de pacientes vacunados fue de 22.3% entre los elegibles a vacuna (14).

En resumen, todas estas circunstancias pueden estar cambiando la prevalencia de pacientes infectados por VIH que presentan coinfección por VHB y/o VHC, la frecuencia, entre éstos, de los que son portadores de una infección activa y la proporción de genotipos que causan actualmente la hepatitis C, en la población infectada por VIH en nuestro medio. Esta última tiene una importancia crítica, pues la sensibilidad de los distintos genotipos a los tratamientos actuales y a los fármacos que se incorporarán al armamentario frente a la hepatitis C en el futuro próximo seguirá siendo diferente.

Es preciso conocer si la coinfección por VIH y VHC como problema de salud pública está cambiando, si los avances terapéuticos están teniendo impacto en este sentido, ya que en la última década todavía había una gran proporción de pacientes no tratados frente a esta coinfección. Entender la importancia real en la actualidad de las hepatitis víricas en la población infectada por VIH puede permitirnos diseñar estrategias razonables de profilaxis y tratamiento de estas entidades.

1. Parikh N, Nonnemacher MR, Pirrone V, Block T, Mehta A, Wigdahl B. Substance abuse, HIV-1 and hepatitis. Curr HIV Res 2012; 10:557-571.
2. Koziel MJ, Peter MG. Viral hepatitis in HIV infection. N Engl J Med 2007; 356: 1445-1454.
3. Soriano V, Martin-Carbonero L, Vispo E, Labarga P, Barreiro P. Human immunodeficiency virus infection and viral hepatitis. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011; 29: 691-701.
4. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. J Hepatol 2006; 44: S6-S9.
5. Caro-Murillo AM, Castilla J, Pérez-Hoyos S, Miró JM, Podzamczer D, Rubio R, et al. Spanish cohort of naïve HIV-infected patients (CoRIS): rationale, organization and initial results. Enferm Infecc Microbiol Clin 2007; 25: 23-31.
6. Pérez Cachafeiro S, Del Amo J, Iribarren JA, Salavert Lleti M, Gutiérrez F, Moreno A, et al. Decrease in serial prevalence of coinfection with hepatitis C virus among HIV-infected patients in Spain, 1997-2006. Clin Infect Dis 2009; 48: 1467-1470.
7. Laguno M, Martínez-Rebollar M, Perez I, Costa J, Larrousse M, Calvo M, et al. Low rate of sustained virological response in an outbreak of acute hepatitis C in HIV-infected patients. AIDS Res Hum Retroviruses 2012; 28:1294-1300.
8. Montoya-Ferrer A, Fierer DS, Alvarez-Alvarez B, de Gorgolas M, Fernandez-Guerrero ML. Acute hepatitis C outbreak among HIV-infected men, Madrid, Spain. Emerg Infect Dis 2011; 17: 1560-1562.
9. Wandeler G, Gsponer T, Bregenzer A, Günthard HF, Clerc O, Calmy A, et al. Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: a rapidly

evolving epidemic. Clin Infect Dis 2012; 55: 1408-1416.

10. Van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. AIDS 2010; 24: 1799-812.

11. González-García JJ, Mahillo B, Hernández S, Pacheco R, Diz S, García P, et al. Prevalences of hepatitis virus coinfection and indications for chronic hepatitis C virus treatment and liver transplantation in Spanish HIV-infected patients. The GESIDA 29/02 and FIPSE 12185/01 Multicenter Study. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23: 340-348.

12. Ramos B, Núñez M, Toros C et al. Changes in the distribution of hepatitis C virus (HCV) genotypes over time in Spain according to HIV serostatus: implications for HCV therapy in HCV/HIV-coinfected patients. J Infect 2007; 54: 173-179.

13. Zinkernagel AS, von Wyl V, Ledergerber B, Rickenbach M, Furrer H, Battegay M, et al. Eligibility for and outcome of hepatitis C treatment of HIV-coinfected individuals in clinical practice: the Swiss HIV cohort study. Antivir Ther 2006; 11: 131-142.

14. Cifuentes C, Mira JA, Vargas J, Neukam K, Escassi C, García-Rey S, et al. Prevalence of hepatitis virus infection markers in HIV-infected patients in Southern Spain. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012; 30: 452-457.

15. Hernando V, Alejos B, Monge S, Berenguer J, Anta L, Vinuesa D, et al. All-cause mortality in the cohorts of the Spanish AIDS Research Network (RIS) compared with the general population: 1997-2010 . BMC Infectious Diseases 2013; 13: 382-389.

16. Pineda JA, Caruz A, Rivero A, Neukam K, Salas I, Camacho A, et al. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin by IL28B gene variation in patients coinfected with HIV and hepatitis C virus. Clin Infect Dis 2010; 51:788-795.

17. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. Lancet Infect Dis 2013; 13: 597-605.

18. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L,

Rockstroh JK, et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. Ann Intern Med 2013; 159: 86-96.

19. Neukam K, Camacho A, Caruz A, Rallón N, Torres-Cornejo A, Rockstroh JK, et al. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus (HCV)-coinfected patients using HCV genotype, IL28B variations, and HCV-RNA load. J Hepatol 2012; 56: 788-794.

20. European AIDS Clinical Society (EACS). Clinical Management and Treatment of Chronic HBV and HCV Co-infection in HIV-positive Persons. Disponible en: http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf (último acceso: 30 de abril 2014).

Hipótesis del estudio:

La prevalencia de hepatitis víricas en pacientes VIH está cambiando con respecto a los datos recogidos en décadas anteriores.

Objetivos principales del estudio:

Objetivo primario

Analizar la prevalencia de la coinfección activa por VHB y/o VHC en enfermos portadores del VIH atendidos en hospitales españoles.

Objetivos secundarios

- Evaluar la distribución genotípica del VHC en la población infectada por el VIH.
- Analizar la proporción de los sujetos tratados frente al VHC en la población con el anticuerpo del VHC positivo.
- Conocer la proporción de pacientes con coinfección por el VHB activa;
- Determinar la proporción de los pacientes vacunados frente al VHB dentro de aquellos que son susceptibles de recibir esta vacuna.

Breve descripción de la metodología (diseño, sujetos, variables y recogida de datos)

Diseño

Estudio prospectivo de corte transversal.

Ámbito de estudio

Hospitales que pertenezcan al Grupo de Estudio de Hepatitis (GEHEP) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).

Sujetos de estudio

Serán incluidos en el estudio los enfermos que acudan a las consultas de las Unidades de Enfermedades Infecciosas de los centros participantes entre el día 1 de octubre de 2014 y el 31 de marzo de 2015 y que cumplan los criterios de inclusión. A continuación, se realizarán cortes transversales de seis meses cada tres años, por lo cual se convertiría en un estudio de prevalencia seriada.

Criterios de inclusión

- Edad > 18 años
- Infección por VIH confirmada por EIA y Western Blot.
- Consentimiento informado para participar en el estudio (Anexo I)

Tamaño muestral y estrategia de muestreo

La proporción a estimar oscilarán entre un 70% aproximadamente para la infección activa por VHC (Cifuentes et al., Enferm Infecc Microbiol Clin 2012; 30: 452-457). Para conseguir una precisión del 5% en la estimación de una proporción del 70% con un intervalo de confianza asintótico normal bilateral al 95%, será necesario incluir 323 pacientes. Este cálculo se realizó usando el programa Ene 3.0 (www.ene-ctm.com).

Diagnóstico de infección y análisis del laboratorio

La infección por VIH se diagnosticará por ELISA, HIV Combi PT y se confirmará por Western-Blot . La infección por el VHC se determinará por la presencia de anticuerpos en suero (AntiVHC) y la detección de ARN-VHC por PCR cuantitativa en caso de que los anticuerpos sean positivos. Serán considerados como portadores de una infección activa por VHC aquellos pacientes en los que se detecta ARN-VHC en suero. Se caracterizará la infección por el VHB mediante la detección serológica del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y los anticuerpos frente los antígenos de superficie y del core, AntiHBs y AntiHBc, considerándose infección activa a VHB la positividad de HBsAg y exposición a este agente la presencia de AntiHBc. En caso de positividad del HBsAg se determinará también la presencia de ADN-VHB. Las determinaciones se llevarán a cabo mediante las técnicas disponibles en cada centro participante.

Variables a estudiar y recogida de datos

Se recogerán las variables asociados a la infección por el VHC y VHB anteriormente descritos. Asimismo, se recogerán los factores de riesgo de infección por ambos virus - incluyendo historia de transfusiones, consumo de drogas, hábitos sexuales y contactos con infectados o personas con factores de riesgo, convivencia con portadores de virus de la hepatitis, tatuajes y piercings sin garantías sanitarias y el origen geográfico- así como variables demográficas como la edad, el sexo y el origen étnico. Adicionalmente, se recopilará la información sobre tratamiento previo frente al VHC, así como la vacunación previa frente al VHB. Los datos del estudio serán recogidos en la visita del paciente y de la historia clínica del mismo. Serán pasados a una hoja específica de recogida de datos e incluidos en una base de SPSS 21 (IBM. Chicago, Illinois, EE.UU.).

Análisis estadístico

Las variables primarias del estudio serán la presencia de anticuerpos antiVHC, y la existencia de ARN-VHC en suero. Se realizará un análisis descriptivo en el que las variables continuas se expresarán como medianas (primer cuartil-tercer

cuartil) y las variables cualitativas como número [porcentaje (95% IC)]. Se realizará una comparación de las variables primarias en las distintas subpoblaciones que se formen al categorizar las variables explicativas mediante el test de Ji al cuadrado y de Fisher o por medio de la prueba de la t de Student, según procediera. Finalmente, en caso de existir varias variables asociadas a una variable desenlace en el análisis univariante, se construirán modelos de regresión logística para conocer los factores que se asocian independientemente con la variable desenlace, la cual será incluida como variable dependiente. Se incluirán las covariables relacionadas con la variable desenlace con un nivel de significación igual o menor a 0,2 en el análisis univariante. Se utilizará el paquete estadístico SPSS 21 (IBM. Chicago, Illinois, EE.UU.).

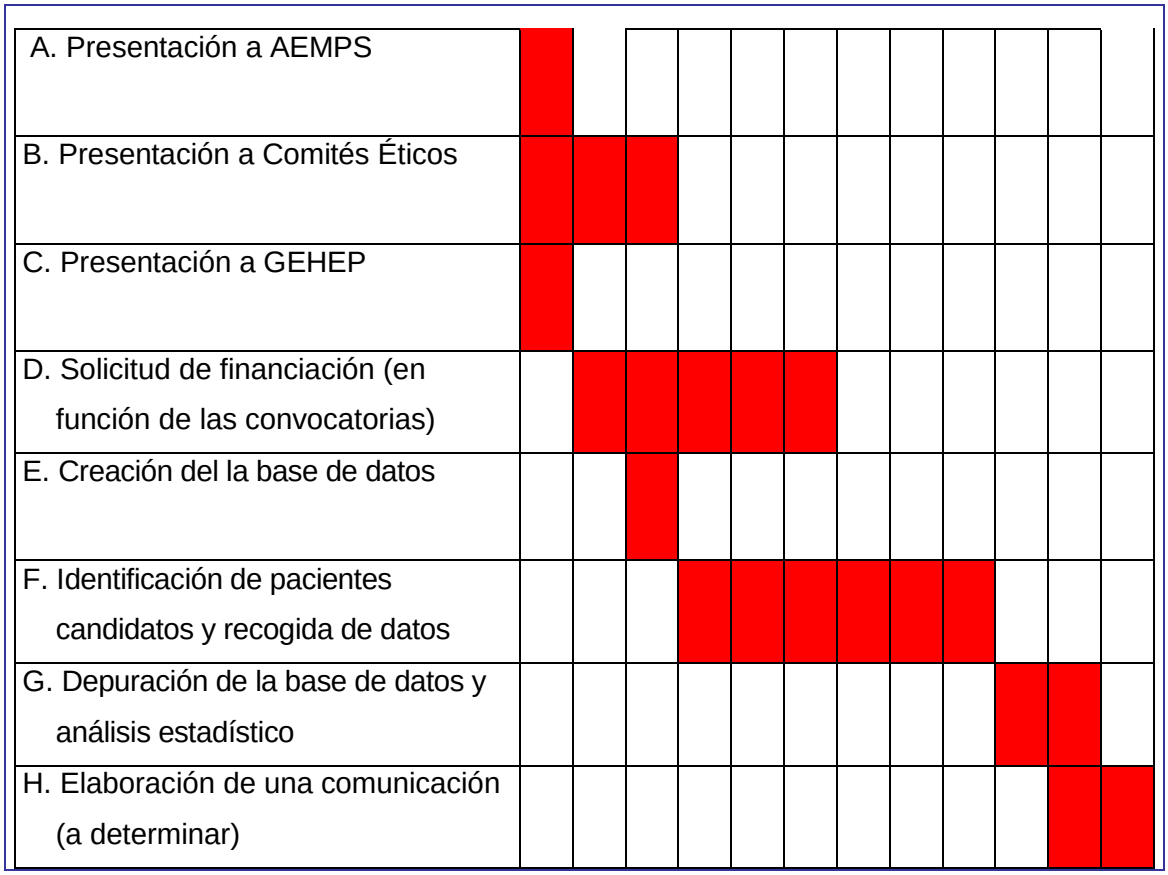
Dificultades y limitaciones del estudio

Este estudio tiene limitaciones. Primero, algunos pacientes pueden haberse vacunado fuera del hospital y no recordarlo. Sin embargo, como la mayoría de los pacientes vacunados frente al VHB son AntiHBs aislado, por lo que no habrá grandes dificultades en detectar una vacunación previa frente el VHB. Segundo, se requiere un tamaño muestral considerablemente grande. No obstante, es improbable que tengamos dificultades para alcanzar este tamaño muestral, ya que la muestra está dentro del número de los pacientes que se ven en el centro coordinador, y es esperable una amplia participación por los hospitales GEHEP.

Duración estimada del proyecto:

Se prevé la realización de cortes transversales de una duración de seis meses cada tres años. El cronograma del primer corte es el siguiente:

	2014		**2015**	
	C3	C4	C1	C2



4. Financiación del proyecto (concedida o prevista solicitar)

Se prevé solicitar financiación pública y privada en convocatorias del año 2014.

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

Si ☐ **No X (véase cronograma)**

5. Producción científica esperada

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

6. Firma de los investigadores		
Coordinador		
Nombre y apellidos: **Dra Karin Neukam**	**Centro de trabajo** **Hospital Universitario de Valme, Sevilla**	**Firma:**
En archivo aparte se encuentran las firmas de todos los investigadores responsables de cada centro.		

ANEXO I

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título: **Prevalencia de la coinfección por el virus de la hepatitis C y/o B en la población infectada por el VIH en España**

Yo, (nombre y apellidos)
_____ manifiesto que
he sido informado/a del presente estudio y:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con el doctor_____.
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - Cuando quiera.
  - Sin tener que dar explicaciones.
  - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Comprendo que mi participación en el estudio no conlleva ningún perjuicio para mi salud.
- He sido informado/a de que mis datos personales serán protegidos, que los resultados de mi evaluación personal serán estrictamente confidenciales.
- He recibido una copia firmada de este formulario de consentimiento.

Tomando esto en consideración, OTORGO libremente mi CONSENTIMIENTO a participar en el estudio y a que mis datos puedan ser utilizados con fines de investigación.

_____ Fecha: ___/___/___
Firma del Participante en el ensayo *Día Mes Año*

_____ Fecha: ___/___/___
Firma del Investigador *Día Mes Año*