

Grupo de Estudio de Hepatitis. GEHEP

Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

PROYECTO DE INVESTIGACION GEHEP

1. Datos del proyecto

Título del proyecto:

En búsqueda de nuevas estrategias que permitan mejorar el diagnóstico de la infección por virus de la hepatitis C en la población no perteneciente a grupos de riesgo

Investigadores principales:

Juan Carlos Alados Arboledas

Personal participante en el proyecto:

Abierto a todos los centros hospitalarios del SNS preferentemente miembros de GEHEP.

Para ello deberán contactar con el IP: Juan Carlos Alados Arboledas

juanc.alados.sspa@juntadeandalucia.es

2. Resumen del proyecto

Objetivos: Analizar una estrategia de cribado dirigida a población de 45 a 75 años que accede al sistema de salud por razones no relacionadas con la infección por VHC y que no pertenecen a grupos de riesgo.

Metodología: Estudio transversal sobre pacientes que acceden al sistema sanitario para estudios analíticos dentro de un proceso asistencial no relacionado con la infección por VHC. Se seleccionarán todos los pacientes con edades comprendidas entre 40 y 70 años, a los que nunca se les haya realizado una determinación de anticuerpos frente a VHC. Se analizarán alícuotas de las muestras obtenidas en el proceso asistencial, mediante un test de determinación de anticuerpos frente a VHC; si este es positivo, se realizará sobre la misma muestra la detección de viremia (diagnóstico en un solo paso). Se cuantificará el coste económico por cada nuevo paciente diagnosticado mediante esta estrategia y se establecerá el número mínimo

de pruebas a realizar por cada nuevo diagnóstico.

3. Memoria del proyecto

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

La aparición en el mercado de los nuevos tratamientos frente a VHC, con una elevada tasa de respuesta y escasos efectos adversos, ha inducido a las autoridades sanitarias de diversos países a plantear como prioridad para los próximos años la eliminación de la infección por VHC. El Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el sistema nacional de salud (1) y la Alianza para la Eliminación de las Hepatitis Víricas en España (AEHVE) plantean diferentes retos para poder alcanzar la eliminación, uno de ellos es el conocer la prevalencia actual y real de la infección crónica en nuestro medio (pacientes con viremia persistente durante más de 6 meses), así como implementar estrategias que mejoren el acceso a cuidados por personal especializado en esta patología.

Actualmente existe consenso sobre ofrecer el diagnóstico de hepatitis C a toda persona perteneciente a la población definida de riesgo: a) usuarios de drogas por vía intravenosa (prevalencia de VHC que alcanza el 67%; b) grupos relacionados con la asistencia sanitaria (Receptores de productos sanguíneos infectados, pacientes sometidos a intervenciones invasivas en centros sanitarios cuyas prácticas de control de la infección son inapropiadas o con

incumplimiento de las precauciones estándar de control de la infección, pacientes en hemodiálisis); c) otros grupos (niños nacidos de madres infectadas con el VHC, personas con infección por el VIH, personas cuyas parejas sexuales están infectadas con el VHC, con especial atención hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH), personas que comparten material al consumir drogas por vía intranasal, personas que se hayan realizado tatuajes, piercings o procedimientos que utilizan instrumental punzante (acupuntura, mesoterapia) sin los controles sanitarios adecuados (2-6).

Mediante la aplicación del cribado dirigido a los grupos antes mencionados, aunque se alcanzaría el diagnóstico de una parte importante de personas que desconocen su infección, todavía quedaría un importante grupo de personas infectadas no pertenecientes a dichos grupos. En EEUU, donde la prevalencia es aproximadamente 2%, se recomienda el estudio de cohortes nacidas en los años del “*baby boom*” (1945-1965) (7), grupo etéreo con la mayor prevalencia de infección VHC. Esta estrategia también se ha sugerido para países europeos (8-9), aunque existe debate sobre su rentabilidad en el cribado de poblaciones sin factores de riesgo (10). Aunque Heil et al (11) encuentran que el cribado de “*babyboomers*” en Holanda, donde la prevalencia de infección VHC inferior al 0.5%, no es una estrategia útil, recientemente Yartel et al (12) concluyen en un ensayo aleatorizado controlado que el cribado de nacidos entre 1945-1965 es eficaz para la identificación de nuevos pacientes infectados por VHC.

Los datos de prevalencia global de anticuerpos frente a VHC en España, según estudios recientes, está situada alrededor del 1,2% situándose, al igual que describen Smith et al (7), en los nacidos entre 1945-1965 las mayores cifras de prevalencia (13).

Respecto a la prevalencia de infección por VHC no diagnosticada, en España, a la espera del resultado del estudio de seroprevalencia de representatividad

estatal en marcha, se ha estimado en un 40% la fracción de pacientes con hepatitis C diagnosticados (1,14-15).

En el AGS norte de Cádiz, investigaciones recientes de nuestro grupo encuentran en la población de 36-50 años una prevalencia superior al 2% que alcanza el 3.4% en el subgrupo de varones (Torres et al, 2017), por lo que inicialmente parecería que una estrategia basada en el cribado a este grupo de edad parecería útil en nuestro medio para mejorar el diagnóstico, esto necesita ser demostrado en la práctica. Por otro lado, recientemente Aguinaga et al (17) realizando un análisis de la seroprevalencia para VHC en la población de Navarra establecen ésta en 0.83%, describiendo que tan sólo un 0.03% corresponde a pacientes que desconocían su estado de infectados.

Con el fin de aportar nuevos datos sobre la utilidad de dicha estrategia de cribado dirigida a sujetos que están recibiendo atención sanitaria, se plantea la realización de este estudio.

Bibliografía (máximo una página):

1.- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Madrid, 21 de mayo de 2015. Disponible en:

http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf

2.- WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2014.

Disponible en: <http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en/>

3.- Martínez-Rebollar M, et al. Estado actual de la hepatitis aguda C. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(3):210–215

- 4.- Pineda J.A, Neukam K. Hepatitis aguda C en varones homosexuales infectados por VIH: ¿una segunda oleada de coinfección por VIH y VHC? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(1):1–2
- 5.- Martínez-Rebollar M, et al. Brote epidémico de hepatitis aguda C en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(1):3–8.
- 6.- Aaron S, Mc Mahon J M et al. Intranasal Transmission of hepatitis C virus: virological and clinical Evidence: *Clin Infect Dis* 2008; 47(7): 931-93).
- 7.- Smith BD, Morgan RL, BeckettGA, et al; Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. *MMWR Recomm Rep*. 2012; 61(RR-4): 1-32.
- 8.- Moyer VA, Force USPST; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013; 159(5): 349-357.
- 9.- Alfaleh FZ, Nugrahini N, Matic'ic M, et al. Strategies to manage hepatitis C virus infection disease burden - volume 3. *J Viral Hepat*. 2015; 22(Supl 4): 42-65.
- 10.-Koretz RL, Lin KW, Ioannidis JP, Lenzer J. Is widespread screening for hepatitis C justified? *BMJ*. 2015; 350: g7809.
- 11.-Heil J Hoebe CJP, Cals JWL, Waarbeek HLG, van Loo IHM Dukers-Muijrers NHTM. Detecting Hepatitis B and C by combined public health and primary care birth cohort testing. *Annals of Family Medicine*, 2018; 16:21-27.
- 12.- Yartel AS, Rein DB, Brown KA, Krauskopf K, Massoud OI, Jordan C, Kil N, Federman AD, Nerenz DR, Brady JE, Kruger DL, Smith BD. Hepatitis C virus testing for case identification in persons born during 1945-1965: Results from three randomized controlled trials. *Hepatology*, 2018; 67:524-532.
- 13.- Cuadrado A, Perello C, Llerena S, Gomez M, Escudero MD, Rodriguez L, Estebanez A, Gamez B, Puchades L, Cabezas J, Serna MA, Calleja JL, Crespo

J. Prevalence of hepatitis C in the Spanish population. The PREVHEP study (ETHON COHORT). EASL International Liver Congress 2017. J Hepatology 2017; 66 (Suppl. 1):

14.- Dore GJ, Ward J, Thursz M. Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden. J Viral Hepat. 2014 May;21 Suppl 1:1-4.

15.- Albillos Martínez A, Cañada Merino JL, Molero García JM, Pérez Cachafeiro S, Pérez Escanilla F, Simón, Marco MA, Turnes Vázquez J; AEEH, SEMERGEN, semFYC, SEMG. Consenso de recomendaciones para el diagnóstico precoz, la prevención y la atención clínica de la hepatitis C en Atención Primaria. Madrid: Luzán 5; 2017.

16.- Torres E, Alados JC, Sanchez Calvo JM, Pavón Guerrero I, Lopez Prieto MD. Prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C en la AGS norte de Cádiz. Aportación de la detección de antígeno. III Congreso Nacional del Grupo de Estudio de las Hepatitis Víricas (GEHEP) de la SEIMC. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017;35(Espec Cong 2): PO-44 (pag 20-21).

17.- Aguinaga A, Díaz-González J, Pérez-García A, Barrado L, Martínez-Baz I, Casado I, et al. Estimación de la prevalencia de infección diagnosticada y no diagnosticada por el virus de la hepatitis C en Navarra, 2014-2016. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017 <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.12.008>

Hipótesis: El cribado poblacional de infección VHC dirigido al grupo de edad de 45-75 años permite detectar casos que no se habrían identificado de otro modo.

Objetivos: Analizar una estrategia de cribado dirigida a población de 45 a 75 años que accede al sistema de salud por razones no relacionadas con la infección por VHC y que no pertenecen a grupos de riesgo.

Objetivo secundario: cuantificar el coste económico de cada nuevo diagnóstico

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

Diseño

Estudio transversal dirigido a la población nacida entre los años 1945-1975 que acceden a los puntos de extracción de laboratorios del sistema Sanitario.

Sujetos

Se seleccionarán los individuos nacidos en el periodo 1945-1975.

Criterios de inclusión: Disponer de una muestra de suero extraída para algún tipo de determinación analítica distinta de la detección de anticuerpos frente a virus de hepatitis C y no disponer de datos históricos en el SIL (Sistema de Informático del Laboratorio) de que se le haya hecho anteriormente una determinación de anticuerpos frente a VHC

Criterios de exclusión: Se rechazarán los pacientes procedentes de la consulta de digestivo o enfermedades infecciosas por considerarse pacientes ya cribados.

Para la selección de pacientes se diseñará un algoritmo o regla informática que al aplicarse al SIL ayude a la selección de la población diana

Duración del estudio

La duración del estudio será el tiempo necesario para reclutar la n calculada (2625 pacientes). El reclutamiento de pacientes estimamos se prolongará aproximadamente 12 meses

Pérdidas

Pacientes de los que no se disponga de la muestra seleccionada porque se haya consumido en la realización de las determinaciones rutinarias u otra razón. En el peor de los escenarios no deberían ser superior al 10%.

Tamaño muestral

Según estudios previos de nuestro grupo, la prevalencia en la población diana (nacidos entre 1945/1975) alcanza 3,4% en varones y el 0.8% en mujeres, siendo la prevalencia global de 2%. Para obtener un nivel de confianza de 99 % con un margen de error de 2.5 % el tamaño muestral de nuestro estudio debería ser de 2625 sujetos.

Asumiendo unas pérdidas del 10%, el tamaño muestral se ajustaría a 2.888 sujetos.

La muestra de suero se obtendrá del volumen sobrante tras realización de las determinaciones solicitadas al paciente en su proceso asistencial. Se conservarán refrigeradas siempre que la determinación de anticuerpos frente a VHC se realice antes de 72 horas, en caso contrario se congelarán a -20°C.

Variables

Variable principal: Presencia/ausencia de anticuerpos frente a VHC. Esta se analizará mediante las técnicas de determinación de anticuerpos frente a VHC, con marcado CE, utilizadas en la rutina de los laboratorios participantes.

Variables secundarias:

demográficas: Sexo, edad, centro sanitario/centro de salud de

En pacientes seropositivos (VHC+) se registrarán adicionalmente las variables:

- Cuantificación de viremia
- Genotipo

- otras variables bioquímicas: ALT, AST, plaquetas,
Albumina

Recogida y monitorización de datos

Toda la información reseñada será recogida en un formulario electrónico y grabada en una base de datos común que no incluirá datos que permitan la identificación del paciente. Una vez que se compruebe que el enfermo cumple criterios de inclusión y que no hay criterios de exclusión se procederá a grabar sus datos basales.

Análisis de los datos obtenidos

Se realizará un análisis descriptivo de las variables. Se calculará la prevalencia de la infección así como la de la población virémica. Se calculará el coste directo para cada nuevo diagnóstico de infección por VHC.

Para la comparación de variables continuas usaremos el test de la t de Student o, en caso de que no se distribuyan según una normal, mediante la U de Mann-Whitney, y para las categóricas el test de la Chi al cuadrado o el de Fisher, según proceda.

Para el análisis estadístico se usarán el paquete SPSS 22.0 (IBM Corporation, Somers, NY, EEUU).

Limitaciones del estudio.

Aunque el acceso al SSPA es generalizado, existe un grupo de población que no accede rutinariamente a éste, bien por que recibe asistencia mediante sanidad privada u otros centros no pertenecientes al SSPA.

Por otro lado, sólo tendrán posibilidad de participar en el estudio aquellos pacientes en base a su necesidad de asistencia sanitaria con indicación de extracción sanguínea.

Aspectos éticos de la investigación.

Debido a que nuestro objetivo es calcular la prevalencia de anticuerpos, los datos serán completamente anonimizados, de forma que no sea necesario solicitar el consentimiento.

Prescindiendo del Consentimiento Informado se facilitaría la participación de mas centros en el estudio y se agilizaría su ejecución.

4. Financiación del proyecto (concedida o prevista solicitar)

Actualmente el proyecto no tiene financiación, estando previsto participar en la próxima convocatoria de GEHEP/SEIMC.

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

En trámites

Si ☐ No ☐

5. Producción científica esperada

Comunicación a Congreso

X

Artículo científico

X

Tesis Doctoral

X (los resultados se incorporarán a una tesis)

Otros (especificar)

☐

6. Firma de los investigadores		
Coordinador		
Juan Carlos Alados Arboledas	Hospital de Jerez de la Frontera	
Eva Torres Martos	Hospital de Jerez de la Frontera	
Nombre y apellidos	Centro de trabajo	Firma