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:

Eliminación de la hepatitis C en los pacientes con Trastorno Mental Grave

Investigador principal:

Federico García (Coordinador).

Personal participante en el proyecto:

Antonio Aguilera (Santiago), Ana Belen Pérez (Córdoba)

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

2. Resumen del proyecto

Objetivos:

1) Establecer la prevalencia de infección en pacientes TMG
2) Establecer un circuito de derivación y tratamiento
3) Analizar el número de casos nuevos diagnosticados, tratados y curados en los pacientes con TMG .

Metodología:

Diseño: estudio prospectivo observacional, en el que se analizará la seroprevalencia de VHC y la prevalencia de infección activa en pacientes con TMG

Ámbito: USMC de los Hospitales participantes

Criterios de inclusión

Se incluirán en este estudio aquellos pacientes atendidos en las consultas de los médicos participantes con TMG, definido según los siguientes criterios:

1) Tener un diagnóstico con criterios DSM5 de Psicosis, Trastorno Bipolar, Trastorno Límite de la Personalidad (F20, F30, f30.3)
2) Cronicidad de al menos 2 años de evolución postdiagnóstico
3) Discapacidad medida con GAF menor de 50

Variables a estudiar:

Con el fin de alcanzar los objetivos del estudio se evaluarán las siguientes variables primarias:

1. Anti-VHC
2. Carga Viral de VHC/Ag Core de VHC

Además, se recogerán las siguientes variables explicativas:

Variables demográficas: edad, sexo. Nivel educacional, estatus marital, estatus laboral (utilizando metodología de índice de Barona)

Variables psicopatológicas: BPRS, SAPAS, GAF y ICG (Paciente y Facultativo) al inicio

y final del estudio.

Circuito de Inclusión de Pacientes:

1.- Administración de consentimiento informado para inclusión
2.- Analítica de rutina de todos los pacientes en registro TMG incluyendo VHC
3.- En casos positivos
   a. Derivación a Digestivo para tratamiento
   b. Seguimiento cada 3 meses en salud mental hasta finalización del proceso terapéutico.

Recogida y monitorización de datos:

Se diseñará una Base de Datos (BdD) protegida con clave y dotada de diferentes mecanismos lógicos que impidan la introducción de datos erróneos a la cual solo podrán acceder los investigadores implicados en este proyecto, cabe aclarar que se separan en una segunda BdD y con diferente clave de acceso los datos identificativos de los pacientes, en esta última BdD el acceso estará permitido solo al Investigador principal, todos los investigadores se comprometen a respetar la confidencialidad de los datos de acuerdo a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y la ley 41/2002 de 14 de noviembre, ley básica reguladora de la autonomía del paciente y derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
Se monitorizará en la base de datos global, empleando métodos analíticos y manualmente, para maximizar la calidad de la información, tras lo cual quedará disponible para su análisis exploratorio o específico.

Análisis de datos:

Se aplicará el test de Shapiro-Wilk o bien el test omnibus de D'Agostino-Pearson para comprobar si las variables cuantitativas analizadas siguen una distribución normal y se efectuará transformación logarítmica en aquellas que no la sigan.
<u>Estadística descriptiva</u>
La estadística descriptiva será utilizada para todas las variables del estudio. Las variables categóricas se resumirán mediante distribución de frecuencias absolutas y relativas. Cuando sea apropiado se resumirán las medidas de asociación mediante riesgos relativos, odds ratios (OR) y sus intervalos de confianza. Para las variables continuas se presentará el número de observaciones válidas así como estadísticos que describan el promedio y la distribución de la distribución (media ± desviación estándar).
<u>Métodos estadísticos analíticos:</u>
Para el análisis estadístico que compare y relacione las variables principales y secundarias hará falta una amplia variedad de técnicas estadísticas. Así se elegirán las

técnicas estadísticas en función del número y naturaleza de las variables a relacionar. Un resumen de las técnicas a utilizar se relaciona a continuación:

Las comparaciones intersujetos de variables categóricas se analizarán mediante las pruebas chi-cuadrado de Pearson (o estadístico exacto de Fisher para tablas 2x2). Las comparaciones intra-sujetos de variables categóricas se analizaran mediante las pruebas Q de Cochran (más de dos mediciones relacionadas), o prueba de Mcnemar (dos mediciones relacionadas), el tamaño del efecto se evaluará mediante la razón de las ventajas (odds ratio y su IC al 95%.)

Para analizar las diferencias entre los valores medios de las variables cuantitativas entre 2 grupos se realizará Análisis de la Varianza (ANOVA), seguido de test de Student para 2 muestras independientes. En el caso de que no se cumplan las suposiciones del análisis de la varianza, se aplicara prueba no paramétrica de Mann-Whitney-Wicoxon.

<u>Análisis multivariante:</u>

El análisis multivariable se realizará mediante un modelo de regresión lineal múltiple y regresión logística ordinal introduciendo en el mismo las variables independientes con un grado de significación menor de 0,20. Se comprobarán las condiciones mediante análisis de residuales, de la heterocedasticidad y linealidad e identificación de la multicolinealidad mediante VIF. La fuerza de la asociación se describirá mediante la OR. Cabe dejar constancia que la construcción de un modelo final se realizará en base a los principios que deben verificarse para eliminar una variable (1: que no aporten nada significativo al modelo p>0,25; 2: que al eliminar la variable no se produzca un cambio importante (mayor del 10% en su valor en los coeficientes del modelo). El nivel de significación estadística para este estudio es $p < 0,05$.

Para el análisis de los datos se utilizará el programa R, R-Commander "Paquete R-UCA 2.14.2 para Windows (26-Mar.12)" (software libre) con rutinas creadas para este estudio

Consentimiento informado:

Se solicitará consentimiento informado a todos los participantes.

3. Memoria del proyecto

Justificación:

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en el mundo, donde se estima que hay 71 millones de personas crónicamente infectadas, muchas de los cuales desconocen que lo están (EASL, 2018). En ausencia de una vacuna eficaz, no parece posible erradicar la hepatitis C. Sin embargo, el tratamiento del VHC con los antivirales de acción directa (AAD)

disponibles permite la curación de casi la totalidad de los pacientes tratados, razón por la que la eliminación de la infección por el VHC puede ser planteada (Saab, et al). En la actualidad, el escenario que se contempla como más probable es el de la micro-eliminación del VHC, entendiendo este concepto como la reducción en la incidencia, prevalencia, morbilidad o mortalidad de una enfermedad infecciosa a niveles localmente aceptables (Lazarus, et al). Para conseguir la micro-eliminación se requieren medidas continuas de la situación local.

En España, según datos de la Alianza para la eliminación de las hepatitis víricas (AEHVE) y del ministerio de Sanidad, se estima que aunque se han tratado unos 120.000 pacientes, hasta un tercio de los pacientes crónicamente infectados (70.000) están aún sin diagnosticar. Debido al excelente ritmo de tratamiento de la hepatitis crónica C, si no se adoptan medidas activas de cribado, España puede entrar en lo que se conoce como "agotamiento diagnóstico" (AASLD et al, Buti et al). Para conseguir la eliminación de la hepatitis C es fundamental evitar este agotamiento diagnóstico. El cribado universal (Buti, et al) y el diagnóstico de la hepatitis C en un sólo paso (Casas et al; García, et al), han demostrado ser coste-efectivos en el contexto de la hepatitis C en España. No hay ninguna duda de que esta es la mejor estrategia para conseguir los objetivos de la eliminación de la hepatitis C. De este modo ya se recomienda realizar al menos un test para determinar la infección por VHC entre todos los nacidos entre 1938 y 1997, lo que se conoce como cribado etario universal.

Un escenario de especial atención para la micro-eliminación de la hepatitis C son los grupos considerados como "focos primarios" para adquirir y transmitir la infección por VHC. Estos grupos están constituidos fundamentalmente por los usuarios de drogas por vía intravenosa (a partir de ahora Personas que Usan Drogas. PQUD), que constituyen el grupo mayoritario, los hombres que tienen sexo con hombres (HSH), los pacientes encarcelados y la población inmigrante. Las estimaciones indican que aproximadamente un tercio (unos 30.000) de los pacientes por diagnosticar se encuentran entre los grupos considerados como "focos primarios" para adquirir y transmitir la infección por VHC. En este tipo de pacientes, en especial en las PQUD, es especialmente necesario llevar el diagnóstico al paciente, ya que, debido a sus características estos pacientes, por lo general, no acuden a sus médicos de atención primaria.

Los pacientes con TMG son proclives a situaciones de riesgo para la adquisición de infecciones, incluida aquella por VHC. En efecto, son más tendentes a establecer relaciones de riesgo y hay una importante comorbilidad con consumo de sustancias. De hecho, existe sólida evidencia de un mayor riesgo de infección por VHC con una odds ratio de 1.72 comparado con población general, lo cual implica casi el doble de riesgo en pacientes TMG (Bauer et al., 2017). La infección por VHC en población

general es del 0.85% por lo que, extrapolando los resultados (Informe del Ministerio de Sanidad, Sánchez et al 2019), podemos prever que aproximadamente un 2% de los pacientes con TMG podrían estar infectados por VHC.

Referencias

Alianza para la eliminación de las hepatitis víricas (AEHVE): http://aehve.org/#alianza

https://aetha.org/2019/02/21/alianza-para-la-eliminacion-de-la-hepatitis-viricas-en-espana-10-politicas-clave-para-el-objetivo-cerohepatitis/10-politicas-indispensables_aehve_9/

AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. http://www.hcvguidelines.org. Accessed July 2018.

Buti M, Domínguez-Hernández R, Casado MA, Sabater E, Esteban R. Screening and treatment of hepatitis C Virus Infection of adult general population in Spain is cost-effective. J Hepatol 2018;68:S190.

EASL. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2018. J Hepatol 2018; 69:461-511

Garcia F, et al; Simplifying the chronic hepatitis C diagnosis process is cost-effective; 2019 Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Aceptado para publicación

Casas P, et al; Towards the elimination of hepatitis C: implementation of reflex testing in Spain. 2019; Plos One, en revision para publicación

Lazarus J, et al; The Micro-Elimination Approach to Eliminating Hepatitis C: Strategic and Operational Considerations. Semin Liver Dis. 2018 Aug;38(3):181-192. doi: 10.1055/s-0038-1666841. Epub 2018 Jul 9.

Saab S, Le L, Saggi S, Sundaram V, Tong M. Towards the Elimination of Hepatitis C in the United States. Hepatology. 2018; 67:2449-59.

Sanchez et al; Resultados del 2º estudio de Seroprevalencia de la infección por hepatitis C en España 2017-2018. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019.

Hipótesis del estudio:

1) La prevalencia de infección por VHC es más alta en paciente con TMG
2) EL grado de conocimiento de infección es menor en pacientes TMG
3) El porcentaje de pacientes diagnosticados y tratados puede que sea más bajo en pacientes con TMG

Objetivos principales del estudio:

1) Establecer la prevalencia de infección en pacientes TMG
2) Establecer un circuito de derivación y tratamiento
3) Analizar el número de casos nuevos diagnosticados, tratados y curados en los pacientes con TMG .

4. Financiación del proyecto (concedida o prevista solicitar)

Prevista solicitar a GEHEP y a la industria farmacéutica y de diagnósticomicrobiológico

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

5. Producción científica esperada

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

6. Firma de los investigadores		
Participantes		
Federico Garcia Garcia **Antonio Aguilera Guirao** **Ana Belén Perez**	**Hospital San Cecilio** **XXI de Santiago de Compostela** **Hospital Reina Sofia**	