# SOLICITUD DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

## 1. Datos del proyecto:

**Título del proyecto: Evaluación de la cinética de anticuerpos IgG tras la vacunación frente al virus de la hepatitis A en personas que viven con VIH y elaboración de un modelo predictivo de persistencia de inmunidad a largo plazo**

**Investigador principal:** Anaïs Corma Gómez

**Entidad Solicitante:** **FISEVI**

**Responsable de la entidad: José Cañón Campos**

**Dirección:** Hospital Universitario Virgen del Rocío Ed. Laboratorio 6ª Planta, Av Manuel Siurot S/N

**Ciudad:** 41013 Sevilla

**Tfno:** 0034-955 01 28 20

## 2. Resumen del proyecto:

**Antecedentes:** El virus de la hepatitis A (VHA) suele aparecer en forma de brotes epidémicos cíclicos que afectan fundamentalmente a hombres que tienen sexo con hombres, la mayoría de ellos vive con VIH. Desde 2018, la vacunación frente al VHA de personas que viven con VIH (PVVIH) está indicada en nuestro medio. Sin embargo, dada la menor respuesta vacunal y el aumento de la esperanza de vida de este subgrupo poblacional, una proporción considerable de PVVIH vacunadas podría perder la seroprotección, siendo por tanto de nuevo vulnerables a la infección por este virus, en futuros brotes epidémicos. Actualmente, la cinética de la caída de anticuerpos, así como la duración de la inmunidad generada mediante la vacunación no son conocidas en este contexto. Los datos de seroprotección a largo plazo son esenciales en el diseño de programas vacunales efectivos. En este sentido, la modelización estadística puede proporcionar estimaciones sobre la persistencia de los anticuerpos a largo plazo y apoyar la toma de decisiones.

**Objetivos:** Describir la evolución de la cinética de títulos de anticuerpos en los primeros años tras la vacunación frente al VHA en PVVIH, así como construir un modelo predictivo de persistencia de inmunidad a largo plazo en este contexto específico.

**Metodología:** Estudio longitudinal retrospectivo, anidado en la cohorte multicéntrica CoRIS. Criterios de inclusión: todas las PVVIH, seronegativas frente al VHA a la entrada en la cohorte, que hayan recibido y respondido a una pauta completa de vacuna frente al VHA administradas en un intervalo ≤ 12 meses y que dispongan de muestras de suero criopreservadas en Biobanco, con un seguimiento mínimo anual de 5 años. La titulación de anti-VHA se realizará en muestras

almacenadas un año después de recibir la última dosis vacunal (momento basal), luego de forma anual y en la última muestra disponible (momento final). Se considerará pérdida de seroprotección alcanzar una titulación de anticuerpos <20 IU/L durante el seguimiento. Los niveles séricos de anticuerpos IgG anti-VHA se cuantificarán mediante inmunoensayo enzimático cuantitativo (ELISA), empleando el kit "Direct & Quantitative HAV IgG ELISA" (Epitope Diagnostic, San Diego, USA). La variable desenlace primaria será la concentración de anticuerpos frente al VHA [media geométrica de títulos (MGT) de anti-VHA, mUI/mL]. La variable desenlace secundaria será la proporción de PVVIH, inicialmente respondedoras a la vacuna, seronegativas frente al VHA al final del estudio. Con el fin de predecir los niveles de anti-VHA a largo plazo tras la vacunación, se construirán modelos estadísticos, fundamentalmente modelos polinómicos fraccionarios y de efectos mixtos con y sin covariables, a partir de los datos obtenidos de la caída de la titulación de anti-VHA. Se identificarán a aquéllos que mejor se ajusten al conjunto de datos, mediante los criterios de información de Akaike y Bayesiana.

## 3. Memoria del proyecto:

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

El virus de la Hepatitis A (VHA) es una de las causas más frecuentes de hepatitis aguda. De forma global se estima que se producen 1,4 millones de casos cada año [1]. Los países de mayor nivel socioeconómico muestran una endemicidad baja, como resultado de la progresiva disminución de su prevalencia e incidencia, relacionada con la introducción de medidas sanitarias orientadas a interrumpir la cadena de transmisión [2]. No obstante, la carga de la enfermedad ha aumentado paradójicamente en muchos lugares: las mejoras en la higiene y el acceso al agua potable desplazaron el primer contacto con el VHA a grupos de mayor edad, por lo que muchos adultos siguen siendo susceptibles y, en consecuencia, pueden observarse casos más graves [3]. Además, las infecciones por hepatitis A suelen producirse en forma de brotes que aparecen periódicamente. En España, con datos de 2015, la tasa de incidencia media fue de 1,28 (0,5-3,6) casos por 100.000 habitantes, contabilizándose 41 brotes [4]. En Andalucía, entre los años 2007 y 2016 la tasa de incidencia media de la infección por VHA fue de 4.09 casos por 100.000 habitantes [5]. Entre junio de 2016 y mayo de 2017, se produjo una epidemia de hepatitis A en 17 países de la Unión Europea (UE), que afectó a 4.096 personas, siendo el 93% varones (79% entre los 18 y los 49 años de edad). De ellos, el 84% eran hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y casi la mitad (49%) vivía con VIH. El 92% de los casos no había sido vacunados frente al VHA. España fue el país más afectado, congregando al 52% de todos los casos [6]. Los costes asociados a la aparición de estos brotes son altos. Además de los costes directos derivados de la atención sanitaria y de la hospitalización (hasta un 39% de los casos detectados sólo en Barcelona entre enero y junio 2017 requirieron ingreso hospitalario [7]) se suman los costes indirectos asociados al absentismo laboral.

El impacto de la coinfección por VIH sobre la infección por VHA es objeto de controversia. Mientras que en un estudio en se describió una mayor severidad y en otro una mayor duración de la viremia VHA, estos datos no se han confirmado [8,9]. No obstante, tanto por el número de las personas que viven con VIH (PVVIH) afectadas en los brotes epidémicos de hepatitis A, como por la potencial mayor severidad de la enfermedad en este colectivo, la infección por VHA es un problema relevante entre las personas que viven con VIH. La coinfección por otros virus hepatotropos, como el virus de la Hepatitis B (VHB), virus de la Hepatitis C (VHC), virus de la Hepatitis E (VHE) o la historia de enfermedad hepática crónica no infecciosa, situaciones prevalentes entre las PVVIH, pueden constituir factores de peor pronóstico de la infección por VHA, favoreciendo el desarrollo de un cuadro clínico fulminante [10–13].

En muchos países no se recomienda vacunar frente al VHA a las PVVIH. Sin embargo, en nuestro país, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud sí recomienda la vacunación

frente al VHA de PVVIH desde el año 2018, además de HSH y personas con hepatopatías crónicas [14]. Por este motivo, es prioritario identificar a los pacientes seronegativos para valorar la necesidad de vacunación. Un estudio previo desarrollado por el equipo solicitante estimó que la proporción de individuos infectados por VIH, vulnerables a la infección por VHA, estaba en torno al 20% [15]. A pesar de las recomendaciones y de los esfuerzos de vacunación, las tasas de PVVIH seronegativas frente al VHA han variado poco, como se confirmó más recientemente en 2018, encontrándose la mayor proporción de personas no inmunizadas en el grupo de los HSH [16]. Es sabido que la efectividad de la vacuna es muy elevada. Así, en individuos VIH negativos, la vacuna consigue tasas de seroconversión en torno al 100% [17]. Algunos estudios, sin embargo, han puesto de manifiesto que una edad más avanzada en el momento de la vacunación, un mayor índice de masa corporal o la infección por el VIH, entre otros factores, pueden atenuar la respuesta humoral a la vacunación [18]. En PVVIH las tasas de seroconversión tras la vacunación frente al VHA son menores, retardas y a menudo fallidas [19]. El estado inmunológico del paciente, y más concretamente el recuento de CD4 ha sido identificado como el principal factor predictor de la eficacia de la vacuna frente al VHA [20,21]. Con respecto a la duración de la seroprotección, en la gran mayoría de adultos no inmunocomprometidos, los anti-VHA pueden persistir a títulos protectores más de 40 años tras la vacunación. Sin embargo, los estudios en vida real que han analizado la persistencia de anticuerpos específicos frente al VHA (anti-VHA) en individuos VIH positivo vacunados son escasos [22,23]. Se especula con que la proporción de individuos con títulos protectores de anti-VHA 4-5 años después de haber recibido la vacuna estaría en torno al 75,5%-88,4% [19,22].

La ausencia de inmunidad frente al VHA es la principal responsable de la aparición de brotes epidémicos [24]. La persistencia de bolsas de individuos susceptibles junto con factores de riesgo ambientales y conductuales pueden ser determinantes para la aparición de nuevas epidemias. La duración de la seroprotección en PVVIH tras la vacunación es un tema de enorme interés en el campo de la infección por el VHA. Hasta la fecha, esta cuestión es desconocida. Dada la menor respuesta inicial, la potencial pérdida de anticuerpos, así como el aumento de la esperanza de vida de las PVVIH, una proporción no desdeñable de PVVIH vacunadas frente al VHA podría perder la seroprotección (serorreversión), siendo por tanto de nuevo vulnerables a la infección por este virus, en futuros brotes epidémicos. Por todo ello, son necesarios estudios en los que se analicen estos aspectos. La persistencia de anti-VHA únicamente puede ser determinada a partir de datos serológicos obtenidos durante periodos de seguimiento largos. Los datos de seroprotección a largo plazo son esenciales en el diseño de programas vacunales efectivos. Para evitar el largo tiempo de espera hasta la generación de estos datos, tiempo en el que con seguridad una proporción considerable de PVVIH quedará desprotegida y expuesta al VHA, se han desarrollado modelos de predicción. En este sentido, la modelización estadística puede proporcionar estimaciones sobre la persistencia de los anticuerpos a largo plazo y apoyar la toma de decisiones. Así pues, en individuos

inmunocompetentes se han explorado diferentes aproximaciones al respecto [25]. Sin embargo, en PVVIH no se han desarrollado modelos de este tipo. El conocimiento de la respuesta serológica a la vacuna de personas infectados por el VIH, y la duración de la seroprotección nos permitirá diseñar estrategias preventivas eficaces que impactarán positivamente en la calidad de vida de las personas que viven con VIH, y contribuirán a prevenir futuros brotes epidémicos de hepatitis A.

## Bibliografía (máximo una página):


[1] World Health Organization. Hepatitis A. Key facts n.d. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a (accessed June 14, 2021).

[2] Carrillo-Santisteve P, Tavoschi L, Severi E, Bonfigli S, Edelstein M, Byström E, et al. Seroprevalence and susceptibility to hepatitis A in the European Union and European Economic Area: a systematic review. Lancet Infect Dis 2017;17:306–19.

[3] Jefferies M, Rauff B, Rashid H, Lam T, Rafiq S. Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies. World J Clin Cases 2018;6:589–99.

[4] Centro Nacional de Epidemiología. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2015. Madrid. 2017.

[5] Lorenzo Ortega MR, Ortiz González-Serna R, Gallardo García V LHM. Hepatitis A en Andalucía. 2007-2016. Monografía 2017;22.

[6] Ndumbi P, Freidl GS, Williams CJ, Mårdh O, Varela C, Avellón A, et al. Hepatitis a outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the european union and european economic area, june 2016 to may 2017. Eurosurveillance 2018;23:1–12.

[7] Rodríguez-Tajes S, Perpiñán E, Caballol B, Lens S, Mariño Z, Costa J, et al. Hepatitis A outbreak in Barcelona among men who have sex with men (MSM), January-June 2017: A hospital perspective. Liver Int 2018;38:588–93.

[8] Ida S, Tachikawa N, Nakajima A, Daikoku M, Yano M, Kikuchi Y, et al. Influence of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection on Acute Hepatitis A Virus Infection. Clin Infect Dis 2002;34:379–85.

[9] Lee Y-L, Chen G-J, Chen N-Y, Liou B-H, Wang N-C, Lee Y-T, et al. Less Severe but Prolonged Course of Acute Hepatitis A in Human Immunodeficiency Virus (HIV)–Infected Patients Compared With HIV-Uninfected Patients During an Outbreak: A Multicenter Observational Study. Clin Infect Dis 2018;67:1595–602.

[10] Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, et al. Fulminant Hepatitis Associated with Hepatitis A Virus Superinfection in Patients with Chronic Hepatitis C. N Engl J Med 1998;338:286–90.

[11] Lin L, Verslype C, van Pelt JF, van Ranst M, Fevery J. Viral interaction and clinical implications of coinfection of hepatitis C virus with other hepatitis viruses. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006;18:1311–9.

[12] Taylor RM, Davern T, Munoz S, Han S-H, McGuire B, Larson AM, et al. Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: Incidence, prognosis, and outcomes. Hepatology 2006;44:1589–97.

[13] Radha Krishna Y, Saraswat VA, Das K, Himanshu G, Yachha SK, Aggarwal R, et al. Clinical features and predictors of outcome in acute hepatitis A and hepatitis E virus hepatitis on cirrhosis. Liver Int 2009;29:392–8.

[14] Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018.

[15] Cifuentes C, Mira JA, Vargas J, Neukam K, Escassi C, García-Rey S, et al. Prevalencia de los marcadores de infección de los virus de las hepatitis en pacientes portadores del VIH en el sur de España. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012;30:452–7.
[16] Corma-Gómez A, Rincón P, Fernández-Fuertes M, Real LM, Salazar A de, Fuentes A, et al. Exposición y vacunación frente a la infección por el virus de la hepatitis A en individuos infectados por el VIH. V Congr. Nac. del Grup. Estud. la Hepat. Víricas, Cáceres: 2019, Abstract OR-03.
[17] André F, D'Hondt E, Delem A, Safary A. Clinical assessment of the safety and efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine: rationale and summary of findings. Vaccine 1992;10:S160-8.
[18] Zimmermann P, Curtis N. Factors That Influence the Immune Response to Vaccination. Clin Microbiol Rev 2019;32.
[19] Lin KY, Chen GJ, Lee YL, Huang YC, Cheng A, Sun HY, et al. Hepatitis A virus infection and hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-positive patients: A review. World J Gastroenterol 2017;23:3589–606.
[20] Rimland D, Guest JL. Response to hepatitis A vaccine in HIV patients in the HAART era. AIDS 2005;19:1702–4.
[21] Neukam K, Fernández MD, Quero JH, Rivero-Juárez A, Llaves-Flores S, Oñate FJ, et al. Response to hepatitis A virus vaccine in HIV-infected patients within a retrospective, multicentric cohort. JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr 2019:1.
[22] Herzog C, Van Herck K, Van Damme P. Hepatitis A vaccination and its immunological and epidemiological long-term effects–a review of the evidence. Hum Vaccines Immunother 2021;17:1496–519.
[23] Cheng A, Chang SY, Sun HY. Long-term Durability of Responses to 2 or 3 Doses of Hepatitis A Vaccination in Human Immunodeficiency Virus-Positive Adults on Antiretroviral Therapy. J Infect Dis. 2017;215(4):606-613.
[24] Fernández-Fuertes M et al. Low rate of vaccination and risk of incident hepatitis A among HIV-infected MSM. Conf. Retroviruses Opportunistic Infect., Boston, MA: 2021, p. Abstract number 01543.
[25] Espul C, Cuello H, Lo Castro I, Bravo C, Thollot Y, Voznica J, et al. Statistical modeling alongside observational data predicts long-term immunogenicity of one dose and two doses of pediatric hepatitis A vaccine in the Mendoza province of Argentina. Vaccine 2020;38:1715–22.

## Hipótesis:

H1: En una proporción en torno al 20%-25% de las PVVIH, la titulación de anticuerpos frente al VHA disminuiría progresivamente durante los primeros años tras la vacunación, presentado una caída de su concentración del 50% aproximadamente en los primeros 5 años.

H2: Al igual que en el escenario de personas no inmunocomprometidas, es posible definir la persistencia a largo plazo de la inmunidad frente al VHA en PVVIH mediante la elaboración de modelos estadísticos que incorporen variables relativas a la situación inmunovirológica de los individuos, entre otras.

## Objetivos:

**Objetivo primario**: Describir la evolución de la cinética de títulos de anticuerpos en los primeros años tras la vacunación frente al VHA en PVVIH.

**Objetivo co-primario**: Desarrollar un modelo predictivo de persistencia de inmunidad a largo plazo en este contexto específico.

**Objetivos secundarios**:

- Analizar los factores asociados a la magnitud de la caída de la titulación de anti-VHA entre la semana la medición basal y la final tras la vacunación.
- Determinar los factores predictores de serorreversión tras la vacunación de PVVIH frente al VHA.
- Estimar la incidencia de la exposición al VHA en los pacientes, tras la vacunación.

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

**a) Diseño:** Estudio de cohortes retrospectivo, multicéntrico.

**b) Población de estudio:** personas que viven con VIH de la cohorte nacional multicéntrica CoRIS, seronegativas frente al VHA a la entrada en la cohorte, que hayan recibido y respondido a una pauta de vacunación completa frente al VHA administradas en un intervalo ≤ 12 meses y que dispongan de muestras de suero criopreservadas en Biobanco, con un seguimiento mínimo anual de 5 años. Se definirá como pauta de vacunación frente a VHA correcta aquélla que siga el esquema de vacunación recomendado por el Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (14).

**c) Variables:** Se creará una base de datos en la que se incluirán los registros de cada paciente con las siguientes variables, recogidas en el momento de inclusión del paciente, así como en cada visita de seguimiento:

- Variable desenlace primaria: concentración de anticuerpos frente al VHA [media geométrica de títulos (MGT) de anti-VHA, mUI/mL] de forma anual tras la vacunación, hasta la última muestra disponible.
- Variable desenlace secundaria: proporción de PVVIH, respondedores la vacuna, seronegativos frente al VHA al final del estudio.
- Variables explicativas: Vacunación (Sí/No/desconocido), respuesta a vacuna (Sí/No/no documentado), tipo de vacuna (combinada/monovalente), número de dosis de vacuna recibidas, tiempo transcurrido entre dosis, edad, sexo, nivel de estudios, origen, vía de transmisión del VIH, uso histórico de drogas por vía parenteral/inhaladas, consumo activo de drogas por vía parenteral/inhaladas, comorbilidades e inmunosupresión (diabetes mellitus, obesidad, enfermedad renal crónica, hepatopatías, inmunodeficiencias, trasplante, tratamientos potencialmente inmunosupresores), carga viral del VIH, recuento de CD4 nadir y actual, medicación antirretroviral recibida, coinfección por virus hepatotropos (anti-VHC, ARN-VHC, marcadores serológicos de VHB).

**d) Procedimiento:** Se solicitarán muestras de suero anuales de cada paciente a partir de la primera disponible, obtenida en el primer año tras recibir una pauta vacunal completa. El momento basal será la fecha de la primera muestra disponible. A partir de ese momento, se realizará al menos una determinación anual hasta la última disponible. Se considerará que existe serorreversión si los niveles de IgG anti-VHA descienden por debajo de 20 UI/mL. Durante el seguimiento, se considerarán como expuestos al VHA circulante a aquellos pacientes diagnosticados de hepatitis A (cuadro clínico sugerente: fiebre, astenia, dolor abdominal, náuseas y/o vómitos, acolia, coluria etc y detección de anti-VHA de tipo IgM en suero) y/o cuando se produzca un "booster" natural, definido como el incremento de 2 o más veces de la titulación de anti-VHA de tipo IgG tras una caída previa no explicada por otra causa.

**e) Determinaciones de laboratorio**: Las muestras de suero estarán congeladas a -80ºC. Los niveles séricos de anticuerpos IgG anti-VHA se cuantificarán mediante inmunoensayo enzimático cuantitativo (ELISA), empleando el kit "Direct & Quantitative HAV IgG ELISA" (Epitope Diagnostic, San Diego, USA).

**f) Recogida de datos:** Se realizará una revisión del estatus inmunológico frente a VHA de los pacientes. Los datos clínicos y epidemiológicos se extraerán de los datos grabados en la base de datos de la cohorte CoRIS. Se informatizarán en una base de datos creada específicamente para este estudio en formato excel.

**g) Análisis estadístico:** Se elaborará una base de datos específica que incluya como campos las variables primarias y el resto de covariables. En primer lugar, se efectuará una depuración del análisis descriptivo de los datos, usando técnicas de exploración y de análisis de frecuencias. Para el análisis descriptivo, se estimarán de manera puntual las frecuencias absolutas y relativas de cada categoría en el caso de las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se expresarán como medianas (rango intercuartílico). Las MGT de anti-VHA se calcularán a partir de los datos reales observados. Se realizará una transformación logarítmica (log10) antes de calcular las MGT, que se expresarán junto con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Para evaluar los efectos de las covariables sobre la caída de la titulación de anticuerpos desde semana 4 tras la última dosis hasta el mes 30, se llevarán a cabo los tests de ANOVA o Kruskal-Wallis (variables independientes categóricas), o la correlación de Pearson o de Spearman para variables cuantitativas. La prevalencia de individuos que serorrevierten se calculará como el cociente entre el número de casos que pierden la inmunidad y total de pacientes incluidos. La duración de la seroprotección tras la vacunación frente a VHA se medirá como la proporción anual de pacientes con títulos protectores de anti-VHA del total de pacientes respondedores a la vacuna, por protocolo, así como por intención de tratar. Por último, se calculará la incidencia acumulada de exposición al VHA circulante en PVVIH vacunadas, como el número de casos expuestos al VHA, según los criterios definidos anteriormente, divididos entre el total de individuos de forma global y por periodo.

- Modelización matemática para las estimaciones a largo plazo: Se explorarán diferentes aproximaciones empleadas en estudios previos desarrollados en individuos inmunocompetentes [*Hens N et al. 2014. Vaccine, 32: 1507-13; López EL et al. 2015. The Pediatric Infectious Diseases Journal 34 (4): 417-25; Spradling PR et al. 2016. Hepatology, 63 (3): 703-11; Espul C et al. 2020. Vaccine, 38: 1715-22*], para investigar aquellos modelos estadísticos que mejor se ajusten a los datos de persistencia de anticuerpos frente el VHA obtenidos. Estudios previos han asumido un descenso exponencial de la titulación de anti-VHA tras la vacunación (*Van Herck K et al.2000. Journal of Medical Virology; 60: 1-7*). Siguiendo este enfoque, se construirán modelos polinómicos fraccionarios con y sin covariables. Otros trabajos han sugerido que la disminución de anticuerpos puede ser modelizada mediante modelos de efectos mixtos. Éstos contienen tanto efectos fijos como aleatorios, que son particularmente apropiados para ajustarse a tales datos longitudinales y permitir la dependencia de las mediciones intra-individuo (*Diggle, P., et al. 2009. Oxford Statistical Science Series, Oxford University Press*). Además, se investigará el impacto de añadir covariables predictoras, en el momento de la vacunación, a estos modelos. Para determinar la bondad de ajuste de los modelos se utilizarán los criterios de información de Akaike (CIA) y Bayesiana (CIB). En general, los modelos con valores de CIA y/o CIB menores indican un mejor ajuste del modelo al conjunto de datos. Para excluir un efecto de "booster" debido a la exposición natural al VHA, no se incluirán en este análisis las últimas determinaciones de aquellos individuos que cumplan con los criterios de "booster" natural, descritos previamente, ni ningún otro resultado de seguimiento de ese participante.
- Factores predictores de serorreversión: Se realizará un análisis bivariante (test Chi cuadrado o de Fisher para las variables cualitativas y test de la T de Student o U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas) para estimar la relación entre serorreversión para VHA y el resto de las variables. Para determinar qué factores se asocian independientemente a esta serorreversión, se llevará a cabo un análisis multivariable mediante regresión logística.
- Incidencia de exposición al VHA: Se estimará la tasa de incidencia de la exposición al VHA a partir del número de pacientes en los que se produce un evento "booster" natural.

El análisis estadístico se llevará a cabo con STATA v 16.1 y R (versión 4.4.1; R Core Team, 2023) en el entorno de desarrollo RStudio (versión 2024.09.0+375 'Cranberry Hibiscus'; RStudio Team, 2024)

**Tamaño muestral**:

Nº de PVVIH en seguimiento en CoRIS= 20.336
Total en Biobanco (62%)= 12.608
Se estima alrededor de un 35% de población susceptible a la entrada de la cohorte, que ha recibido vacunación completa, con un seguimiento mínimo de 5 años=4.412
Se espera un 20-25% de pacientes que serorreviertan tras 5 años.
Para conseguir una precisión del 5% en la estimación de la proporción de PVVIH vacunadas frente al VHA, en los que la titulación de anticuerpos cae en torno al 50% en los primeros 5 años, asumiendo que la proporción esperada de personas que serorrevierten a partir de ese tiempo es del 20% y que el tamaño total de la población es de 4.412, con un intervalo de confianza asintótico normal al 95% bilateral, será necesario incluir 233 pacientes en el estudio. Teniendo en cuenta que el porcentaje esperado de pérdidas es del 15% sería necesario reclutar 275 pacientes en el estudio.

**Consideraciones éticas:** Este estudio de investigación se realizará conforme a los principios éticos recogidos en la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial (AMM), la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, y cumpliendo la Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, los principios de las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos de las autoridades reglamentarias para la verificación de los documentos originales y la auditoría/inspección del estudio. Todos los datos serán sometidos a un proceso de encriptación para salvaguardar el anonimato de los pacientes. Además, se solicitará la aprobación de este estudio por el Comité de Ética de la Investigación del Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla (centro coordinador) y por los demás centros participantes.

Limitaciones del estudio: La identificación del estatus vacunal podría estar dificultada en parte por la falta de registro electrónico específico histórico. Para ello se recurrirá a la revisión exhaustiva de la historia de salud completa de cada paciente. No se seleccionarán aquellos casos en los que no exista la certeza de que hayan recibido una pauta completa de vacuna. Es poco probable que no se consiga alcanzar el tamaño muestral necesario, ya se dispone de muestras de más de 10.000 pacientes.

## 4. Etapas de desarrollo y distribución de las tareas del equipo investigador (insertar cronograma):

La duración total del proyecto será de 24 meses. El estudio comenzará tras su aprobación en la presente convocatoria y finalizará en diciembre de 2026.

1) Inclusión de pacientes:
    a. Grabación de datos clínicos y biológicos de los pacientes incluidos
    b. Recogida y almacenamiento de las muestras
2) Determinaciones serológicas
3) Monitorización de datos: en el periodo previo al análisis final
4) Análisis estadístico final
5) Elaboración de comunicaciones y publicaciones científicas: los resultados finales serán objeto de, al menos, una publicación El plan de difusión se detalla más adelante.

| AÑO | 2025 | | | | 2026 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MES | T1 | T2 | T3 | T4 | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 |
| Presentación del proyecto al Comité de Ética provincial | | | | | | | | |
| Creación de la base de datos | | | | | | | | |
| Recogida y almacenamiento de muestras biológicas | | | | | | | | |
| Realización de determinaciones serológicas | | | | | | | | |
| Grabación de datos | | | | | | | | |
| Monitorización de datos | | | | | | | | |
| Análisis estadístico FINAL | | | | | | | | |
| Elaboración de comunicaciones y artículos | | | | | | | | |
| Elaboración de informe final | | | | | | | | |


Investigadores en el equipo solicitante del proyecto:

-Hospital Universitario de Valme (Sevilla): Anaïs Corma-Gómez (ACG), Carmen Martín Sierra (CMS)

-Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba): Diana Corona Mata (DC)

-Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia): Helena Albendín (HA)

-Hospital Clínico Universitario de Valencia: María José Galindo (MJG), Ana Ferrer (AF)

-Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII): Inmaculada Jarrín (IJ)


Distribución de tareas

-Creación de base de datos: ACG e IJ

-Grabación y la monitorización de datos: todas las investigadoras

-Extracción de muestras: IJ y personal del ISCIII

-Recogida, conservación, coordinación del transporte y procesado de las muestras: CMS

-Determinaciones serológicas: CMS

-Análisis estadístico: ACG e IJ

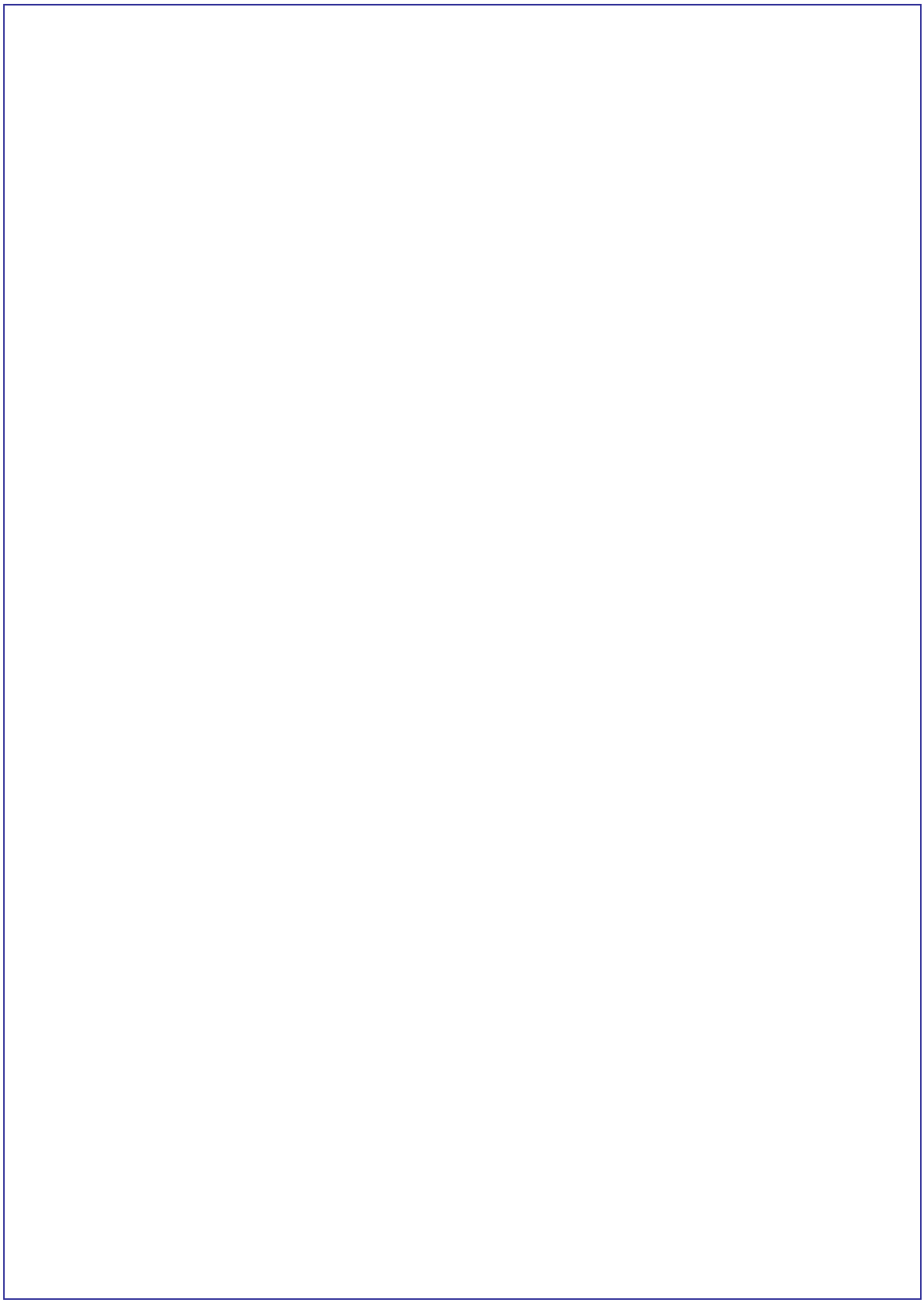
-Elaboración de comunicaciones a congresos y redacción de publicaciones: todas las investigadoras

Las determinaciones serológicas se llevarán a cabo en el centro coordinador (Hospital Universitario de Valme).

## 5. Experiencia del equipo investigador sobre el tema (máximo una página):

La IP emergente coordina de forma activa trabajos multicéntricos. R ealiza una actividad mixta, clínica-investigadora como facultativa especialista en la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología del Hospital Universitario Virgen de Valme, primero a través de un contrato Río Hortega (Instituto de Salud Carlos IIII) y actualmente a través de un contrato competitivo autonómico, Acción B (Junta de Andalucía).Ha trabajado en los temas en que los se centra este proyecto (infección por VHC e historia natural de la enfermedad) durante los últimos 4 años.En este tiempo,ha desarrollado diversas líneas de investigación,que han fructificado en más de 13 artículos,de los cuales 5 han aparecido en revistas del primer decil de la disciplina correspondiente,alcanzando un índice H de 10. Ha participado en varios proyectos como investigadora colaboradora y actualmente es IP de 4 proyectos nacionales (ver CV). De estos proyectos se han derivado varias publicaciones en revistas de alto impacto.Gran parte de los resultados se han incorporado en guías de práctica clínica (GESIDA, GEHEP, AEEH).Con el fin de conocer la incidencia de complicaciones hepáticas post-RVS y los factores predictores, se creó la cohorte multicéntrica GEHEP-011 (PI19/01312, liderada por la candidata).Hasta la fecha, se han logrado varios hallazgos en esta línea, que han dado lugar a sendos artículos originales en revistas del primer decil o cuartil.Así,se demostró que,a diferencia de lo que ocurre en la infección activa por VHC,la coinfección por VIH no incrementa el riesgo de complicaciones hepáticas tras la RVS (Corma-Gomez A, et al. AIDS 2019; 33: 1167) e incluso reduce el de alguna de ellas,como el HCC (Corma-Gomez A, et al. Clin Infect Dis 2021;5;73(7):e2109-e2116).Asimismo,se ha mostrado que la rigidez hepática (RH) en el momento de la RVS,medida por elastografía de transición,es muy útil para identificar los pacientes con RVS que tienen bajo riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas en general (Corma-Gomez A, et al. Clin Infect Dis 2020; 71: 2354) y de sangrado por varices esofágicas (Corma-Gomez A, et al. Clin Infect Dis 2021; 72(5):e96-e102).Además, se ha demostrado que, en pacientes coinfectados,algunas combinaciones de antirretrovirales se asocian con un mayor descenso de la RH tras la RVS (González-Serna A et al. J Antimicrob Chemother. 2021;76(9):2375-2379). La gran mayoría de los resultados generados por el equipo se han plasmado en el "Documento de Consenso GESIDA-GEHEP sobre el Manejo de la Enfermedad Hepática en el Paciente VIH" vigente. Actualmente, se están desarrollando y validando modelos predictivos de complicaciones tras la RVS,que incluyan la RH,junto a otras variables. En la línea de infecciones emergentes y reemergentes, ha liderado una de las cohortes nacionales más grandes a nivel mundial de individuos con Mpox en la que han participado más de 20 centros de todas España. Los resultados de este trabajo muestran que de la infección no controlada por el VIH impacta negativamente en la evolución clínica del Mpox, produciendo cuadros más severos y prolongados. Como fruto de esta colaboración, ha creado una red de investigación nacional colaborativa sobre PrEP e infecciones de transmisión sexual (ITS).

Se trata de un equipo multidisciplinar en el que colaboran médicas de diferentes especialidades (Medicina Interna, Medicina de Familia y Comunitaria y M. Preventiva y Salud Pública), así como una biotecnóloga y una bioestadística del CNE, Doctora en Salud Pública, que forma parte del Comité Científico y Ejecutivo de la cohorte CoRIS, y fue IP hasta el final de la Red de Investigación en Sida (RIS). Hay miembros de la Sociedad Andaluza de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas que también han participado en trabajos referenciados arriba. Igualmente, forman parte del equipo, investigadoras del Grupo GEHEP y GeSIDA de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica,que están desarrollando con la investigadora principal trabajos, algunos de los cuales se citan arriba. Forman parte de la cohorte GEHEP 011 y del proyecto RIS-HEP 13, de la Red Española de Investigación en SIDA (RETICS RIS 2016-2021). Por tanto, se trata de un grupo muy experto en el tema, bien coordinado, con una extensa trayectoria trabajando de forma conjunta, lo cual garantiza la ejecución completa de este proyecto, así como que los datos de él se deriven serán transferibles en forma publicaciones y que serán recogidos en guías de práctica clínica.



## 6. Capacidad del proyecto de fomentar sinergias en GEHEP. Beneficios esperados para el Grupo (máximo una página):

Como se ha comentado previamente, este proyecto integra varios grupos de trabajo que tienen mucho hábito de trabajo conjunto, formando parte de cohortes multicéntricas muy productivas (GEHEP y HEPAVIR), donde se están integrando nuevos grupos cada año. Por tanto, está claro que este proyecto fomenta sinergias, que pueden ser la base para el desarrollo de otros trabajos futuros en esta área, que deben generar conocimiento, dada la probada capacidad que estos grupos tienen para ello. Es claro que ello es una forma de potenciar e impulsar el talento en donde ya existe dentro del SNS.

## 7. Plan de difusión y divulgación (máximo una página):

Se prevé que los resultados derivados de los objetivos del proyecto se comuniquen durante los próximos 24 meses. Tras el análisis se enviarán comunicaciones a congresos de Enfermedades Infecciosas y Hepatología. Al menos se comunicarán resultados en el congreso del Grupo GEHEP, SEIMC y se remitirán también resúmenes a congresos internacionales del EASL y CROI. Se redactará al menos un artículo con los resultados finales (octubre-noviembre 2024) que será enviado a una revista de primer cuartil del área de Enfermedades infecciosas (Clinical Infectious Diseases; Lancet HIV) o de Hepatología (Journal of Hepatology o Hepatology).

## 8. Presupuesto solicitado. Justificación detallada de las diferentes partidas:

Desglose presupuestario:

1. Gastos de Personal……

2. Gastos de Ejecución ……
   A) Adquisición de bienes y contratación de servicios

Realización de determinaciones serológicas de anticuerpos frente a VHA (placas de 96 pocillos, a 750 € la placa) …… 15.000 €
Plásticos de laboratorio……. 1.000 €
Transporte de muestras (2 envíos) …… 100 €
Extracción muestras Biobanco (5,5€ la muestra) ……... 1.512,50 €

**Subtotal** …… 17.612,50 €
Costes indirectos: 15%…….. 2.641,90 €
**Total**……. 20.254,40 €

**Justificación:**

El equipo investigador cuenta con gran parte de los medios materiales inventariables y fungibles necesarios para llevar a cabo el proyecto, puesto que la mayor parte de los datos clínicos y que se requieren forman parte de los datos recogidos en CoRIS. El equipo investigador dispone y ha puesto a punto las técnicas serológicas necesarias para la realización del estudio. Dispone de: Fibroscan®, congeladores -20ºC y -80ºC, centrifugas de placas, campana de flujo laminar de seguridad biológica y espectrofotómetro. El equipo investigador dispone de programas de análisis estadístico (STATA, SPSS, R) y está capacitado para el análisis de los resultados y la elaboración de manuscritos y comunicaciones a congresos. También dispone de acceso a material bibliográfico proporcionado por la Biblioteca Virtual del Sistema Sanitario Público Andaluz.

Se solicita financiación para la determinación seriada anual de los títulos de anticuerpos frente a VHA, tras la vacunación, 15.000 € en total destinados a la realización de determinaciones serológicas de anticuerpos IgG. Se estima: 275 pacientes con una determinación anual durante 5 años+ un 25% (n=69) con un seguimiento máximo de 10 años, lo que hace un total de 1.720 determinaciones. Cada placa tiene 96 pocillos, necesitaríamos 18 placas. Se presupuestan 20 en previsión de que haya alguna determinación que deba repetirse (750 euros/placa). También se incluyen 1.000€ dedicado a la compra de fungibles plásticos de laboratorio (puntas, pipetas, guantes, etc). La extracción de muestras del Biobanco está presupuestado a 5,50 euros por muestras, teniendo en cuenta 275 muestras, asciende a un total de 1.512,50 euros. Del mismo modo, necesitaremos financiación para transportar las muestras desde el Biobanco al laboratorio del centro coordinador (2 envíos a 50 € cada uno, 100 €). Los gastos derivados de la difusión de estos resultados en los diferentes congresos y en forma de publicaciones, serán asumidos por la investigadora principal.

## 9. Aplicabilidad del proyecto. Antecedentes del investigador principal y del equipo investigador en la aplicación de resultados de proyectos anteriores (máximo 1 página):

La prevalencia de individuos infectados por VIH no inmunes frente a VHA es desconocida, aunque es esperable que entre una cuarta y una quinta parte de los pacientes no presenten seroprotección frente a la hepatitis A, siendo la gran mayoría de ellos HSH. Tanto por el número de pacientes infectados por VIH afectados en los brotes epidémicos de hepatitis A, como por la potencial mayor severidad de la enfermedad en este colectivo, la infección por VHA es un problema relevante entre las personas que viven con VIH. Además, hay escasa información sobre la durabilidad de la seroprotección tras recibir la vacuna frente a VHA en esta población. La proporción de pacientes que perderían la inmunidad y serían por tanto vulnerables a la infección por VHA es desconocida. Identificar la magnitud real de este problema es pues prioritario. Su detección precoz y el diseño de una estrategia preventiva basada en la administración de una dosis adicional podrían conseguir la protección de estos individuos, así como prevenir la aparición de futuros brotes. La generación de este conocimiento tendría un impacto directo sobre las políticas vacunales y permitiría un seguimiento más racional. Por todos los motivos anteriores es presumible que los resultados de nuestro estudio tengan una aplicabilidad clínica inmediata, permitan incorporar mejoras en la práctica clínica habitual del Sistema Sanitario y sean recogidos en documentos de consenso y guías de práctica clínica.

Como se ha comentado anteriormente y se puede comprobar en el CV de los solicitantes, tanto la actividad investigadora del IP, como aquella que se ha hecho en el escenario del Grupo GEHEP es de carácter eminentemente traslacional. Efectivamente, de todos los proyectos que el IP ha participado, y en particular de los realizados en colaboración con otros miembros del equipo se ha derivado, al menos, una publicación científica en revista con factor de impacto y estas publicaciones han sido recogidas en numerosas guías de práctica clínica y textos de uso común: Guías de manejo de hepatitis de la AEEH/SEIMC, GeSIDA/PNS, BHIVA, etc. Además, parte del equipo investigador son miembros del Comité Elaborador de las Guías de manejo de hepatitis de la AEEH/SEIMC que son las guías españolas sobre esta enfermedad.

## Anexo 1. Informe del comité ético de referencia:

Se adjunta en pdf del dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Gregorio Marañón del estudio "BioBanco RIS, auspiciado por la Plataforma Red de Laboratorios de la Red Española de Investigación en SIDA G03lI73 y RD06-0006-0035"

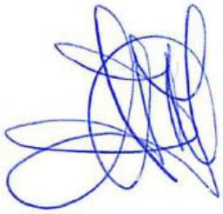
## Anexo 2. Copia del consentimiento informado:

Se adjunta.

| Miembros del equipo investigador: | | |
|---|---|---|
| **Investigador principal** | | |
| **Nombre y apellidos:**<br><br>**Anaïs Corma Gómez** | **Centro de trabajo**<br><br>**HU Valme** | **Firma:**<br><br>CORMA GOMEZ ANAIS - 26749637Q<br>Firmado digitalmente por CORMA GOMEZ ANAIS - 26749637Q<br>Fecha: 2024.10.31 18:21:36 +01'00' |
| **Resto de investigadores** | | |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br><br>..... |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br><br>..... |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br><br>..... |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br><br>..... |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br><br>..... |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br><br>..... |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br><br>..... |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br><br>..... |

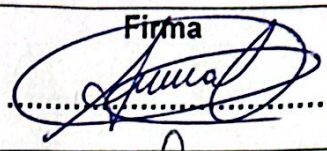
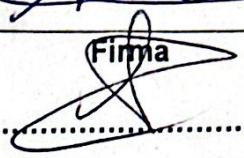
*** Se adjuntaran los curricula vitae en formato FIS o generados mediante el edit**

| Miembros del equipo investigador: | | |
|---|---|---|
| **Investigador principal** | | |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma:** |
| **Resto de investigadores** | | |
| **Nombre y apellidos:**<br><br>**Diana Corona Mata** | **Centro de trabajo**<br><br>**Hospital Universitario Reina Sofía** | **Firma**<br><br>DIANA CORONA MATA 31.005.918-D<br>Firma electrónica con AutoFirma y un certificado digital emitido por AC FNMT Usuarios |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br><br>..... |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br><br>..... |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br><br>..... |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br><br>..... |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br><br>..... |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br><br>..... |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br><br>..... |

| Miembros del equipo investigador: | | |
|---|---|---|
| **Investigador principal** | | |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma:**<br><br>…… |
| **Resto de investigadores** | | |
| **Nombre y apellidos:**<br>**Inmaculada Jarrín Vera** | **Centro de trabajo**<br>**Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III** | **Firma**<br>  <br>…… |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br><br>…… |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br><br>…… |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br><br>…… |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br><br>…… |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br><br>…… |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br><br>…… |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br><br>…… |

| Miembros del equipo investigador: | | |
|---|---|---|
| **Investigador principal** | | |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma:**<br>…… |
| **Resto de investigadores** | | |
| **Nombre y apellidos:**<br>**Carmen Martín Sierra** | **Centro de trabajo**<br>**Hospital de Valme** | **Firma**<br>MARTIN SIERRA MARIA DEL CARMEN - 29443720V<br>Firmado digitalmente por MARTIN SIERRA MARIA DEL CARMEN - 29443720V<br>Fecha: 2024.10.25 11:08:20 +02'00'<br>…… |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br>…… |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br>…… |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br>…… |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br>…… |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br>…… |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br>…… |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br>…… |

| Miembros del equipo investigador: | | |
|---|---|---|
| **Investigador principal** | | |
| **Nombre y apellidos:**<br>**Helena Albendín Iglesias** | **Centro de trabajo**<br>**Hospital Universitario Virgen Arrixaca** | **Firma:**<br>..... |
| **Resto de investigadores** | | |
| **Nombre y apellidos:**<br>**Antonia María Castillo Navarro** | **Centro de trabajo**<br>**Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca** | **Firma**<br>..... |
| **Nombre y apellidos:**<br>**Maria Angeles Fernandez** | **Centro de trabajo**<br>**Hospital Virgen de la Arrixaca** | **Firma**<br>..... |
| **Nombre y apellidos:**<br>**Carlos Galera Peñaranda** | **Centro de trabajo**<br>**Hospital Universitario Virgen de la Arrixca** | **Firma**<br>..... |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br>..... |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br>..... |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br>..... |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br>..... |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma**<br>..... |

| Miembros del equipo investigador: | | |
|---|---|---|
| **Investigador principal** | | |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma:** ..... |
| **Resto de investigadores** | | |
| **Nombre y apellidos:** Dra ANA FERRER RIBERA | **Centro de trabajo** Hosp. Clínico U. VALENCIA | **Firma** .....  |
| **Nombre y apellidos:** Dra Mª JOSE GALINDO PUZO | **Centro de trabajo** HOSP CLINICO VALENCIA | **Firma** .....  |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma** ..... |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma** ..... |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma** ..... |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma** ..... |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma** ..... |
| **Nombre y apellidos:** | **Centro de trabajo** | **Firma** ..... |

Scanned with CamScanner