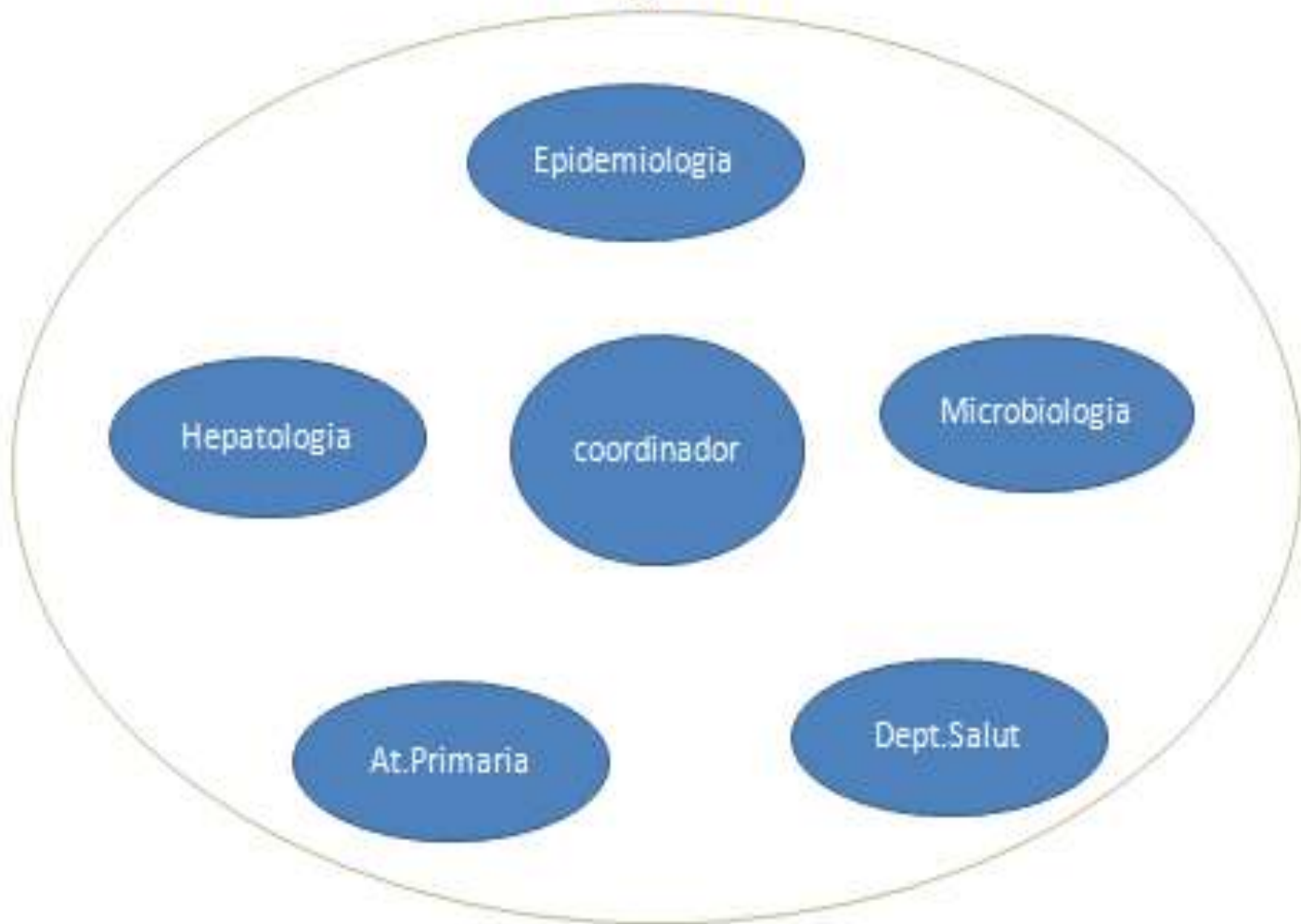


Plà estratègic Hepatitis

Sabela Lens
Servei Hepatologia
Hospital Clínic

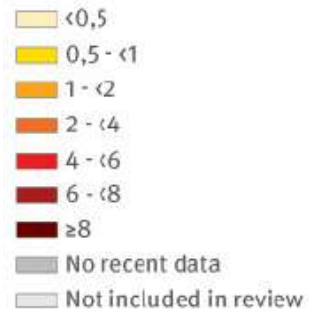
Integrants



Introducció

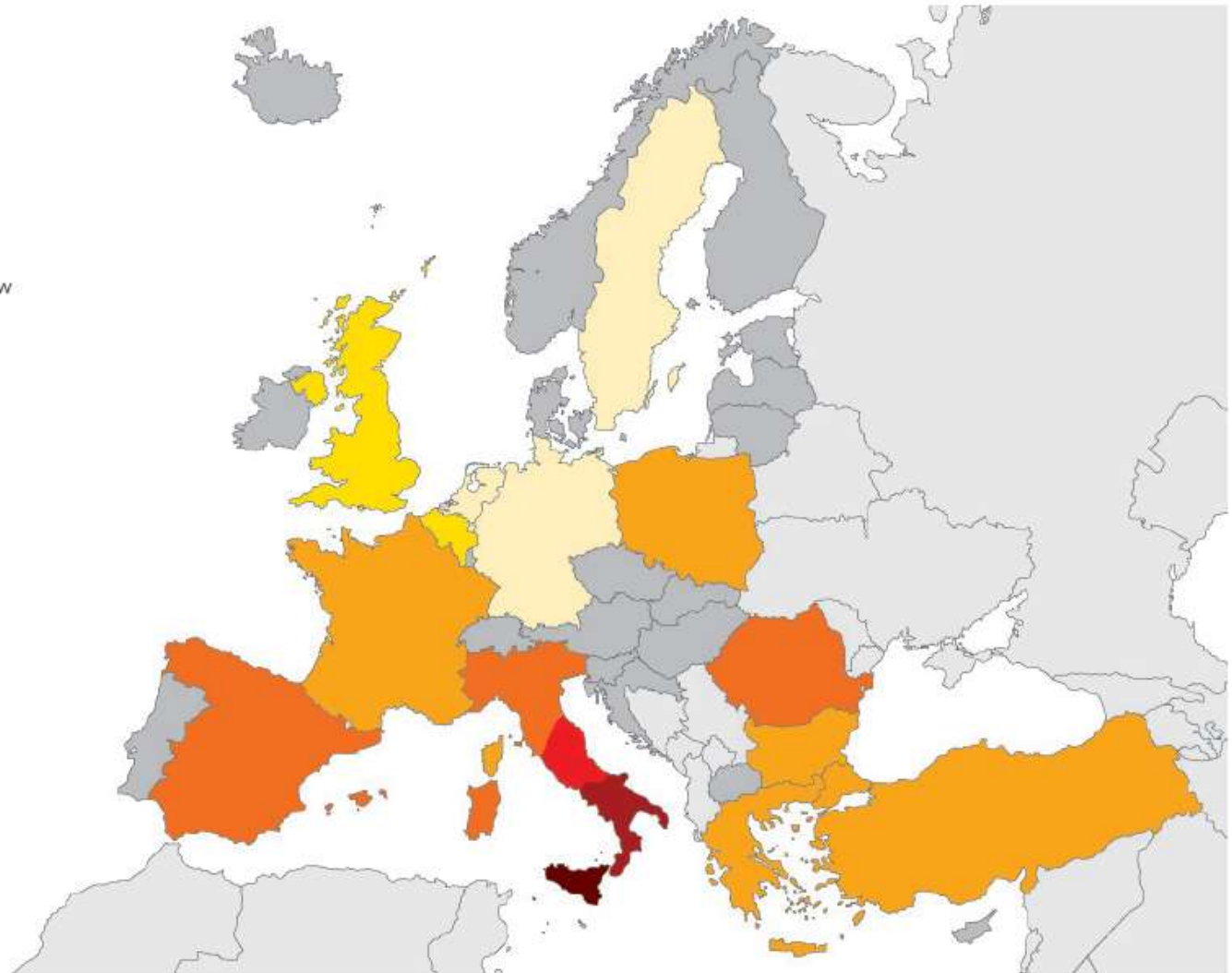
- Les hepatitis cròniques són freqüents al nostre àmbit geogràfic (hepatitis C 1-2%, portador HBsAg 0,6-1%).
- No obstant, fa molts anys que no s'ha fet un estudi de prevalença de les hepatitis a Catalunya.
- Tanmateix, no sabem si els factors de risc han canviat en la darrera dècada (immigració de països endèmics, reducció ADVP, ..)

Hepatitis C: distribució geogràfica



Non-visible countries

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



Introducció

Hepatitis C en España Med Clin 2006

Miguel Bruguera y Xavier Forns

*Servicio de Hepatología. Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. Hospital Clínic. Barcelona.
Departamento de Medicina. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.*

*industrialitzada>rural

*homes>dones

*2 pics edat

30-45 anys (ADVP) y 50-60 anys (transfusió <1992)

*Raça:

Asia: 15%

Àrea Subsahariana: 8-17%

Amèrica Latina: 0.4%

Pakistan: 11%

*Altres factors de risc: tatuatges, piercings, nosocomial (M.Bauer et al. J Hep 2008)

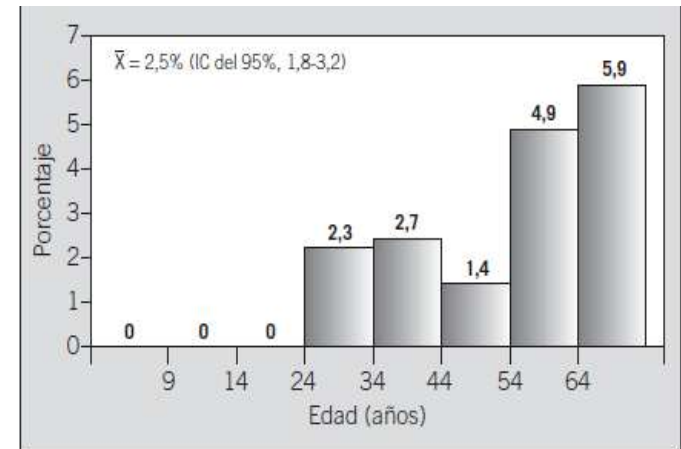


Fig. 1. Prevalencia de anti-VHC en la población general de Cataluña. VHC: virus de la hepatitis C; IC: intervalo de confianza. Tomada de Domínguez A et al, J Med Virol. 2001.

Introducció

TABLA 1

Prevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C en personas supuestamente sanas

Población	Año de publicación	N	Anticuerpos positivos (%) (IC del 95%)
Población general			
La Rioja ¹	1996	890	2 (1,20-3,18)
Murcia ²	1996	2.203	1
Cataluña ³	2001	2.142	2,5 (1,8-3,2)
Asturias ⁴	2001	1.170	1,6 (1,15-3,2)
Zamora ⁵	2002	600	0,7 (0,27-1,82)
Cataluña ⁶	2002	2.194	2,6 (2,53-2,75)
Madrid ⁷	1997	1.109	2,5
Escolares			
Extremadura ⁸	1996	411	0
Madrid ⁹	1996	500	0,36
Guadalajara ¹⁰	2001	268	0,7

[J Med Virol](#), 2001 Dec;65(4):688-93.

Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain.

[Domínguez A¹](#), [Bruquera M](#), [Vidal J](#), [Plans P](#), [Salleras L](#).

n= 1660 adultos y 990 escolares

97 towns selected at random, individuals older than 15 yrs selected at random from the census

VHC 1.8%

[Med Clin \(Barc\)](#), 2002 Jun 22;119(3):90-5.

[Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: cross-sectional study].

[Article in Spanish]

[Solà R¹](#), [Cruz De Castro E](#), [Hombrados M](#), [Planas R](#), [Coll S](#), [Jardí R](#), [Sunyer J](#), [Covas M](#), [Marrugat J](#).

n= 2194 chosen at random out from different catalonian counties

VHB 1.69% (95% CI, 1.62-1.76) y VHC 2.64% (95% CI, 2.53-2.75)

VHC en <50 a 1.7% y en >50 a 3.6% (p<0.001)

Introducció

Prevalencia de infección por virus de la hepatitis C según las zonas de procedencia de la población inmigrante

Autor	Ámbito del estudio	Latinoamérica	África	Asia	Europa Este
López-Vélez, 2003	Madrid	0	10,5	15,8	0
Ramos, 2003	Elche	0,4	1,9	-	1
Toro, 2006	Madrid	0,9	4,9	-	5,6
Manzardo, 2008	Barcelona	0,6	3,5	4,6	5,7
Valerio, 2008	Cataluña	1,4	3,5	0 14,9 (India)	19,1
Pérez Molina, 2009	Madrid (pacientes con infección VIH)	0	9,8	-	-
Caro-Murillo, 2009	Madrid (pacientes con infección VIH)	5,6	11,7	-	38
Ramos, 2011	Elche	0,7	1,5	0	23,4
Salas, 2011	Almería	-	5,9	-	-

R. Y. L. e. al., "Hepatitis Crónicas virales B y C en la población inmigrante en España. Enrique Calderón Sandubete," *Rev. Esp. Salud Pública*, 2014

Declining prevalence of hepatitis B virus infection in Catalonia (Spain) 12 years after the introduction of universal vaccination

L. Salleras^a, A. Domínguez^{a,b,*}, M. Bruguera^c, P. Plans^b, J. Costa^d,
N. Cardenosa^b, J. Batalla^b, A. Plasència^b

^a Department of Public Health, University of Barcelona, Barcelona, Spain

^b Directorate of Public Health, Generalitat of Catalonia, Barcelona, Spain

^c Liver Unit, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

^d Service of Microbiology, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

Received 7 March 2007; received in revised form 10 October 2007; accepted 15 October 2007

Available online 5 November 2007

datos de un estudio realizado en Cataluña señalan que la prevalencia de anti-HBc y de HBsAg ha descendido del 15,6 y 1,5%, respectivamente, en 1989 al 8,7 y 0,7%, en 2002, situándonos entre los países de baja endemicidad⁵. En los últimos 10 años el número de inmigrantes en nuestro país ha aumentado, representando en la actualidad el 12,2% de la población total española; un 25% de ellos proceden de áreas geográficas (África subsahariana, Europa del Este y Sudeste asiático) de alta endemicidad (prevalencia de HBsAg igual o superior al 8%).

Objectius

Primari:

Avaluar la prevalença d'hepatitis C i d'hepatitis B a Catalunya mitjançant l'ús de tests serològics de diagnòstic ràpid.

Secundaris:

- Validar l'ús del test ràpid per punció dactilar com a screening de VHC i VHB
- Establir els factors de risc per l'hepatitis B i l'hepatitis C mitjançant un questionari de conductes de risc.
- Establir un circuit de derivació dels casos positius
- Estimar els casos no diagnosticats d'hepatitis B i C.
- Valorar aplicabilitat del tractament antiviral

Mètodes

(I) Validació tests punció dactilar

(II) Estudi prevalença

(III) Factors de risc

(IV) Circuit derivació

(V) Anàlisi resultats

Mètodes

(I) Validació tests punció dactilar

(II) Estudi prevalença

(III) Factors de risc

(IV) Circuit derivació

(V) Anàlisi resultats

Métods (I): validació tests punció dactilar (IgGVHC)

		Reference Diagnostic Kit for Anti-HCV Antibody(ELISA)		Total
		Positive	Negative	
Rapid HCV Antibody Test	Positive	121	2	123
	Negative	3	420	423
Total		124	422	546

Sensitivity (%) = (Positive / Total Confirmed Positive) x 100% = (121/124) x 100% = 97.6%

Specificity (%) = (Negative / Total Confirmed Negative) x 100% = (420/422) x 100% = 99.5%

Accuracy (%) = (Positive + Negative) / (Total Confirmed Positive + Total Confirmed Negative) x 100% = (121 + 420) / (124 + 422) x 100% = 99.1%



Métodos (I): validació tests punció dactilar (HBsAg)

Método		EIA		Resultados totales
Dispositivo de detección de HBsAg	Resultados	Positivo	Negativo	
	Positivo	409	5	414
	Negativo	1	617	618
Resultados totales		410	622	1,032

Sensibilidad relativa: 99,8% (98,6%-100,0%)*
 Precisión: 99,4% (98,7%-99,8%)*

Especificidad relativa: 99,2% (98,1%-99,7%)*
 * Intervalo de confianza 95%



Mètodes

(I) Validació tests punció dactilar

(II) Estudi prevalença

(III) Factors de risc

(IV) Circuit derivació

(V) Anàlisi resultats

Distribució territorial



Mètodes (II): prevalença Catalunya

Objectiu principal: estimar la prevalença actual de VHB i VHC en Catalunya mitjançant l'ús dels tests serològics de diagnòstic ràpid

40 Centres de Atenció Primària: 112 persones (>18 anys)/centre

4 províncies

Àrees urbanes/rurals

Barcelona: 25 centres en funció nivell socioeconòmic i densitat població immigrant



Distribució territorial

AMBITES PLA TERRITORIAL	Població	% total
Metropolitá	3.359.613	63,68
Com. Gironinas	519.523	9,85
Camp Tarragona	364.435	6,91
Terres de l'Ebre	129.229	2,45
Ponent	253.535	4,81
Comarques Centrals	268.646	5,09
Alt Pirineu-Aran	52.850	1,00
Penedés	328.173	6,22
CATALUNYA	5.276.004	

Distribució territorial

AMBITES PLA TERRITORIAL	N CAPS	INDIVIDUS/CAP
Metropolitá	25,47	112,5
Comarques Gironinas	3,94	112,5
Camp Tarragona	2,76	112,5
Terres de l'Ebre	0,98	112,5
Ponent	1,92	112,5
Comarques Centrals	2,04	112,5
Alt Pirineu-Aran	0,40	112,5
Penedés	2,49	112,5
CATALUNYA	40	4500

Mètodes

(I) Validació tests punció dactilar

(II) Estudi prevalença

(III) Factors de risc

(IV) Circuit derivació

(V) Anàlisi resultats

Mètodes (III): factors de risc

Enquesta a tots : El questionari serà traduït i es lliurarà al idioma corresponent (espanyol, xinès, àrab, urdú, anglès)

Característiques sociodemogràfiques (edat, sexe, nacionalitat, país d'origen)

Antecedents personals i familiars d'hepatitis

Factors de risc coneguts:

- Transfusió
- Ús de drogues
- Hospitalitzacions
- Proves invasives
- Contacte sexual de risc
- Tatuatges, Piercings

Mètodes

(I) Validació tests punció dactilar

(II) Estudi prevalença

(III) Factors de risc

(IV) Circuit derivació

(V) Anàlisi resultats

Mètodes (IV): circuit derivació

Casos positius:

Visita Hepatòleg Hospital de referencia

- Confirmació resultat (ELISA)

-Avaluar estat de la malaltia: genotipus, CV, fibroscan (VHC) i CV i altres marcadors (VHB)

Per això serà necessària la col·laboració entre el equip de especialistes de les 4 províncies i un coordinador a nivell de l'atenció primària.

Presupost

I. Tests serológicos de diagnóstico rápido Quickview[®] 1.12€/test VHC y 2.5€/test HBsAg:

(1) Fase de validación de los tests (total 200 tests):

70 tests HBsAg en la población con hepatitis B crónica (verdaderos positivos)= 70€

70 tests VHC en población con hepatitis C crónica (verdaderos positivos)= 175€

60 tests en población control: 30 HBsAg y 30 VHC (verdaderos negativos) = 105€

Total: 350 €

(2) Fase de estudio de prevalencia:

4541 tests HBsAg = 11352€

4541 tests VHC = 4541 €

Total 15893€

II. Profesional Sanitario encargado de realización e interpretación de los tests serológicos y de difusión de los cuestionarios de factores de riesgo.

16€/hora

Total: 20.480 €

III. Desplazamientos del profesional sanitario a cada área geográfica.

2 semanas en cada centro de A.Primaria (total 40 centros) = 600€

IV. Traducción de cuestionarios que evalúan los factores de riesgo: 400€

Importe total: 37.723

Limitacions del estudi:

- 1) Els tests serològics de diagnòstic ràpid no poden descartar la presència d'exposició recent del VHB o VHC (període finestra)
- 2) Taxa d'absentisme o de rebuig a realitzar el test ja que la població a estudi és població prèviament "sana" que ha de desplaçar-se fins al centre d'Atenció Primària per a realitzar una punció dactilar i un qüestionari anònim.
- 3) Atès que es realitzarà un mostreig aleatori no es pot descartar del tot un bias de selecció a l'hora d'estimar la prevalença global d'aquestes patologies en la població general

Planificació

- Presentació del esborrany del plà d'actuació a la Junta de la SCD per la seva aprovació: Gener 2014 ✓
- Finançament ✓
- Planificació ✓
- Realització del projecte: inici 2 Febrer 2015, duració estimada (9 mesos)
- Establiment de mesures d'actuació segons resultats

Finançament



GILEAD

abbvie

janssen



MSD



Bristol-Myers Squibb

Gràcies

slens@clinic.ub.es

Métodes (III): factors de risc

Enquesta a tots : El cuestionari serà traduït i es lliurarà al idioma corresponent (espanyol, xinès, àrab, urdú, anglès)

1. ¿Cuál es su fecha de nacimiento?
2. ¿Es usted Hombre o Mujer?
3. ¿Cuál es su nacionalidad? En caso de ser extranjero especificar el país de origen y el año de llegada a España.
4. ¿Tuvo alguna hepatitis en la infancia?
5. ¿Tiene algún familiar afecto de Hepatitis B o C? (en caso afirmativo especificar grado de parentesco y tipo de hepatitis)
6. ¿Alguna vez se ha realizado un piercings o tatuaje? (en caso afirmativo especificar cuál y año)
7. ¿Alguna vez ha usado drogas? (en caso afirmativo especificar tipo y vía _ inyección o inhalación_ y período)
8. ¿Fue sometido alguna vez a una intervención quirúrgica? (en caso afirmativo especificar tipo y año)
9. ¿Ha necesitado alguna vez una transfusión sanguínea? (en caso afirmativo especificar año y causa)
10. ¿Ha estado hospitalizado recientemente? (en caso afirmativo especificar centro hospitalario y fecha)
11. ¿Se ha realizado algún procedimiento diagnóstico o invasivo p.ej TAC con contraste, endoscopia digestiva, biopsia, diálisis, quimioterapia, cateterismo (en caso afirmativo especificar fecha)
12. ¿Alguna vez ha tenido relaciones homosexuales?
13. ¿Alguna vez ha tenido un contacto sexual con un posible infectado por VHC o VHB? (en caso afirmativo especificar año y uso de métodos anticonceptivos de barrera p.ej preservativo)
14. ¿Alguna vez ha tenido muchas parejas sexuales en un breve periodo de tiempo? (en caso afirmativo especificar año)

Mètodes (II): prevalença Catalunya

A partir del registre censal de la **població major de 18 anys** pertanyent a cada un dels centres participants en l'estudi, se seleccionarà una mostra aleatòria de possibles candidats.

Tenint en compte que es parteix d'una població total de **6.500.000 persones** (dades obtingudes de la IDESCAT Institut d'Estadística de Catalunya) i que esperem trobar una prevalença d'ambdues malalties d'un **1.5%** amb un IC95% (1-2%) , acceptant un **risc alfa de 0.95** per a una precisió de ± 0.005 unitats en un contrast bilateral per a una proporció estimada de 0.015, seria necessària una mostra aleatòria poblacional de **4541 subjectes** (s'ha estimat una **taxa de reposició del 50%**).

El nombre de persones que es reclutaran en cada centre serà proporcional a la població dependent de cada un d'ells. Un cop determinat el nombre de persones a reclutar a cada centre, els possibles candidats seran seleccionats mitjançant una **llista de nombres aleatoris**

Mètodes (V): anàlisi de resultats

Els resultats dels tests serològics seran catalogats com: positiu, negatiu o indefinit.

En funció de la fracció de falsos positius i falsos negatius es podran estimar la sensibilitat i especificitat dels tests respectivament.

Les variables quantitatives s'expressaran com a mitjana i interval de confiança al 95% o mitjana i rang interquartil (P25-P75). Les variables qualitatives s'expressaran com proporcions.

Les diferències entre les variables qualitatives s'avaluaran mitjançant la prova exacta de Fisher. Les variables contínues es compararan mitjançant el model de T-student i s'aplicarà una aproximació no-paramètrica per a distribucions no gaussianes.

Atès que el temps que transcorre des del factor de risc i en el qual apareix l'esdeveniment és clau en aquest context, s'utilitzaran models estesos de Cox.

Fase (I):

Reunió de tots els facultatius amb dos representants de la Unitat d'Avaluació , Suport i Prevenció (UASP) de l'Hospital Clínic que integra diferents àrees que treballen parcialment en qüestions de suport a la direcció d'Investigació . Durant aquesta fase s'assoliran els següents objectius :

- Selecció dels Centres d'Atenció Primària representatius de cada àrea geogràfica de Catalunya , tant de medi urbà com rural .

- Determinació de nombre de pacients per cada centre i selecció aleatòria a través del registre de pacients propi de cada centre (> 18 anys) .

Durant aquesta fase també:

- Es realitzarà la comanda dels tests serològics ràpids

- El professional sanitari (infermeria) encarregat de la realització del test completarà un període d'aprenentatge

Fase (II):

Un cop validats , es procedirà a realitzar la determinació dels tests en els diferents centres d'Atenció Primària. Un personal sanitari (infermeria) contactarà via telefònica amb cada un dels pacients seleccionats aleatòriament (n = 4165) i posteriorment haurà desplaçar-se de durant uns 15 dies a cadascun dels centres per realitzar la determinació dels tests .

Els pacients hauran de completar el qüestionari que avalui els factors de risc de transmissió de la malaltia .

Aquells pacients amb resultat positiu seran derivats al centre de referència en Hepatologia de la seva àrea per confirmar els resultats .

Fase (III):

Finalment es realitzarà l'anàlisi de dades que permeti estimar la prevalença actual de l'hepatitis B i C així com els factors de risc més freqüents associats amb l'adquisició de la malaltia. S'analitzarà també el percentatge de casos infradiagnosticats i s'avaluarà l'aplicabilitat de tractament.