



Estudio de prevalencia: Virus de la Hepatitis B en la provincia de Valencia

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
"GRADO EN MEDICINA"**

Presentado por:

JOSÉ SEMPER PONT

Directora:

MARÍA DOLORES OCETE MOCHON

Valencia, a 14 de junio de 2020

Agradecimientos:

En primer lugar, quiero agradecer a mi tutora María Dolores Ocete Mochón, por su disponibilidad, cercanía, compromiso y dedicación en la elaboración de este proyecto. Sin su ayuda y conocimientos no hubiese sido posible realizar este trabajo.

A mis padres, por haberme proporcionado la mejor educación y lecciones de vida. Gracias a ellos he sido capaz de estudiar aquello por lo que realmente siento pasión. En especial a mi madre, por haberme enseñado que con esfuerzo, trabajo y constancia todo se consigue. A mi padre, por cada día hacerme ver la vida de una forma diferente y confiar en mis decisiones.

A mis compañeros de clase, con los que he compartido momentos inolvidables a lo largo de estos seis años y han hecho de esta etapa como estudiante de medicina, sin ninguna duda, uno de los mejores momentos de mi vida.

I. Resumen y abstract

Introducción: La hepatitis B es una enfermedad vírica y una de las causas más importantes en el desarrollo de enfermedades hepáticas. En 2016 la OMS publicó su estrategia con el objetivo eliminar las hepatitis víricas, una amenaza para la salud pública en 2030.

Objetivos: Analizar la evolución de la hepatitis B crónica en el área sanitaria del Hospital General entre 2019-2020. Definir la prevalencia, el estado serológico mayoritario de infección y detectar a los pacientes candidatos a tratamiento.

Material y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo, descriptivo y observacional a partir de los casos de hepatitis B detectados en un cribado poblacional de 17.790 pacientes.

Resultados: Se diagnosticó de infección crónica (Ag HBs positivo) al 0,64% de pacientes cribados, la proporción en hombres (59,13%) fue más elevada que en mujeres (40,86%) y el 71,30% presentaban una edad entre los 36 y los 65 años. Los pacientes Ag Hbs y Ag HBe positivos presentaron valores de ADN de VHB superior a 5 log (número de copias >100.000 UI/ml). Los pacientes Ag HBe negativos (56,60%) presentaron valores de carga viral comprendidos entre >20 y <1.000 UI/ml. Los pacientes con infección crónica por VHB candidatos a recibir tratamiento fueron el 6,08% de los pacientes VHB positivos detectados en el cribado.

Conclusiones: La prevalencia de infección crónica por VHB en la población estudiada fue del 0,64%. El estado de infección mayoritario es la fase inmunoactiva (anti-HBc+, HBsAg+, anti-HBsAg-, HBe Ag-, anti-HBe Ag+ y carga viral intermedia o alta), un 6,08% fueron candidatos al tratamiento.

Palabras clave: Virus Hepatitis B, prevalencia, diagnóstico y tratamiento.

Background: Hepatitis B is a viral disease and one of the most important causes in the development of liver disease. In 2016, WHO published its strategy with the aim of eliminating viral hepatitis, a threat to public health by 2030.

Objectives: To analyze the evolution of chronic hepatitis B in the health area of the General Hospital between 2019-2020. Define the prevalence, the majority serological status of infection and detect patients who are candidates for treatment.

Material and methods: A retrospective, descriptive and observational analysis was performed from the cases of hepatitis B detected in a population screening of 17,790 patients.

Results: 0.64% of screened patients were diagnosed with chronic infection (Positive Ag HBs), the proportion in men (59.13%) was higher than in women (40.86%) and 71.30% were between 36 and 65 years old. Ag Hbs and Ag HBe positive patients had HBV DNA values greater than 5 log (copy number >100,000 IU/ml). Ag HBe-negative patients (56.60%) presented viral load values between >20 and <1,000 IU/ml. Patients with chronic HBV infection who were candidates for treatment were 6.08% of the HBV-positive patients detected in screening.

Conclusions: The prevalence of chronic HBV infection in the studied population was 0.64%. The majority infection status is the immunoactive phase (anti-HBc+, HBsAg+, anti-HBsAg-, HBe Ag-, anti-HBe Ag+ and intermediate or high viral load), 6.08% were candidates for treatment.

Keywords: Hepatitis B virus, prevalence, diagnosis and treatment.

ÍNDICE DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

HCC: carcinoma hepatocelular

CHB: infección crónica por VHB

DNA ccc: ADN circular cerrado covalentemente

AASLD: asociación americana para el estudio del hígado

EASL: asociación europea para el estudio del hígado

APASL: asociación Asia-Pacífico para el Estudio del Hígado

OIM: instituto de medicina de los Estados Unidos

ALT: alanina sérica aminotransferasa

AST: aminotransferasa aspártica

GGT: gamma-glutamilo transpeptidasa

FA: fosfatasa alcalina

HBcAg: antígeno del núcleo de hepatitis B

HBcrAg: antígeno relacionado con el núcleo de hepatitis B

HBsAg: antígeno de superficie de hepatitis B

HBeAg: antígeno electrónico de hepatitis B

NA: análogos de nucleós(t)idos

Peg-IFN-alfa: interferón pegilado-alfa

TDF: tenofovir disoproxilo fumarato

TAF: tenofovir alafenamida

APRI: índice de relación aminotransferasa de aspartato (AST) a plaquetas

CDC: Centers for disease control and prevention

INE: Instituto nacional de estadística

ÍNDICE

I. Resumen y abstract.....	4
II. Introducción.....	14
2.1. Prevención y vinculación con la atención	15
2.2. Patogénesis e historia natural	19
2.2.1. <i>Historia natural</i>	26
2.3. Diagnóstico y evaluación clínica.....	29
2.3.1. <i>Pruebas serológicas</i>	30
2.3.2. <i>Recomendaciones para el cribado y diagnóstico</i>	32
2.3.3. <i>Evaluación de necroinflamación hepática y fibrosis</i>	34
2.4. Tratamiento.....	36
III. Hipótesis y Objetivos	45
3.1. Hipótesis:.....	45
3.2. Objetivos:	45
IV. Materiales y métodos	46
4.1. Diseño del estudio:	46
4.2. Contexto del estudio:.....	46
4.3. Participantes del estudio:.....	47
4.4. Variables y recogida de datos:.....	47
4.5. Análisis estadístico:	51
4.6. Aspectos Éticos:	55
V. Resultados	56
5.1 Resultados Generales:.....	57
5.1.1. Resultados del cribado para infección por VHB.....	57
5.1.2. Características demográficas de los pacientes cribados para infección por VHB.....	59

5.1.2.1. Sexo:.....	59
5.1.2.2. Distribución por rango etario:	60
5.1.2.2.1. Distribución por rango etario de todos los pacientes en los que se realizo cribado del VHB.	60
5.1.2.2.2. Distribución por rango etario de los pacientes positivos para el VHB en las pruebas de cribado:	62
5.1.2.3. Distribución geográfica.	63
5.2 Estudio de marcadores del VHB.....	66
5.2.1. Anticuerpo core (anti-HBc).....	66
5.2.2. Estudio del antígeno de superficie (HBsAg).....	67
5.2.3. Estudio del anticuerpo anti-HBs	68
5.2.4. Estudio del antígeno e del VHB (HBeAg).....	69
5.2.5. Estudio del anticuerpo anti-HBe	71
5.2.6. Cuantificación de la carga viral del VHB en sangre.	72
5.2.7. Afectación hepática.	73
5.2.7.1. Transaminasas	73
5.2.7.2. Grado de fibrosis (Fibroscan).....	74
5.2.8. Correlación lineal del logaritmo de la carga viral con el nivel de fibrosis medido en Fibroscan y el nivel de transaminasas	75
5.2.9. Interpretación de las pruebas de detección de infección por VHB	78
5.2.10. Candidatos a recibir tratamiento según las últimas directrices de práctica clínica.....	81
VI. Discusión	86
6.1. Limitaciones del estudio:.....	91
VII. Conclusiones.....	93
VIII. Bibliografía	94
IX. Anexos.....	102

ÍNDICE DE TABLAS:

<i>Tabla 1. Prevalencia geográfica del HBs Ag de la hepatitis B en la población general y posibles vías de transmisión.....</i>	<i>14</i>
<i>Tabla 2. Grupos de alto riesgo de infección por VHB en los que estaría indicado el cribado.....</i>	<i>17</i>
<i>Tabla 3. Distribución mundial de genotipos del virus de la hepatitis B: genotipos A a J.....</i>	<i>24</i>
<i>Tabla 4. Fases de la hepatitis B crónica.....</i>	<i>27</i>
<i>Tabla 5. Interpretación de las pruebas de detección de infección por VHB.....</i>	<i>34</i>
<i>Tabla 6. Eficacia de la terapia antiviral de primera línea.....</i>	<i>39</i>
<i>Tabla 7. Últimas recomendaciones internacionales para el control y tratamiento de la hepatitis B crónica.....</i>	<i>42</i>
<i>Tabla 8. Criterios de inclusión y exclusión.....</i>	<i>47</i>
<i>Tabla 9. Datos registrados en el documento Excel.....</i>	<i>50</i>
<i>Tabla 10. Número de casos en cada grupo etario.....</i>	<i>61</i>
<i>Tabla 11. Número de casos en cada grupo etario en pacientes positivos para el cribado.....</i>	<i>62</i>
<i>Tabla 12. Número de casos registrados en cada país.....</i>	<i>64</i>
<i>Tabla 13. Porcentaje anti-HBc positivo: distribución por años.....</i>	<i>66</i>
<i>Tabla 14. Porcentaje de HBsAg positivo: distribución por años.</i>	<i>67</i>
<i>Tabla 15. Porcentaje de anti- HBsAg negativo: distribución por años.....</i>	<i>68</i>
<i>Tabla 16. Porcentaje de HBeAg positivo: distribución por años.....</i>	<i>70</i>
<i>Tabla 17. Porcentaje de anti-HBe positivo: distribución por años.....</i>	<i>71</i>
<i>Tabla 18. Interpretación de la carga viral.....</i>	<i>72</i>
<i>Tabla 19. Cuantificación de la carga viral de los pacientes HBeAg positivos.....</i>	<i>72</i>
<i>Tabla 20. Resultados Fibroscan</i>	<i>75</i>
<i>Tabla 21. Marcadores serológicos de los pacientes no clasificables.....</i>	<i>79</i>

Tabla 22. Distribución de los pacientes con infección crónica por VHB en sus distintas fases 80

Tabla 23. Candidatos a recibir tratamiento según la EASL Y AASLD 85

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Representación esquemática del genoma del VHB.....</i>	20
<i>Figura 2. Prevalencia de VHB en el mundo.....</i>	25
<i>Figura 3. Algoritmo del cribado para infección por VHB.....</i>	54
<i>Figura 4. Número de peticiones en cada año.....</i>	56
<i>Figura 5. Número de pacientes diagnosticados en las pruebas de cribado: distribución por años.....</i>	57
<i>Figura 6. Representación de la viremia: en los pacientes con resultado positivo para VHB en las pruebas de cribado.</i>	58
<i>Figura 7. Distribución por sexo y año de los pacientes en los que se realizó cribado serológico del VHB.</i>	59
<i>Figura 8. Distribución por sexo y año de los pacientes positivos para VHB en las pruebas de cribado.....</i>	60
<i>Figura 9. Distribución por grupos etarios de los participantes del estudio.....</i>	61
<i>Figura 10. Distribución por edad y sexo en los pacientes con screening positivo para VHB.</i>	63
<i>Figura 11. Distribución de la muestra entre extranjeros y españoles.....</i>	64
<i>Figura 12. Distribución de casos entre los países extranjeros.....</i>	65
<i>Figura 13. Casos anti-HBc positivo: distribución por años.....</i>	66
<i>Figura 14. Distribución del HBs Ag entre los sujetos con resultado positivo para VHB en las pruebas de cribado</i>	67
<i>Figura 15. Distribución del Ac anti-HBs Ag entre los sujetos con resultado positivo para VHB en las pruebas de cribado.</i>	68
<i>Figura 16. Distribución del Ac anti-HBs Ag entre los sujetos anti-HBc y HBsAg positivos.</i>	69
<i>Figura 17. Distribución del HBe Ag entre los sujetos anti-HBc y HBsAg positivos.</i>	70
<i>Figura 18. Distribución del anti-HBe entre los sujetos anti-HBc y HBsAg positivos.</i>	71

<i>Figura 19. Distribución de los pacientes HBeAg negativos en función de su carga viral.....</i>	<i>73</i>
<i>Figura 20. Distribución en función del valor de transaminasas</i>	<i>74</i>
<i>Figura 21. Correlación lineal entre el Log carga viral y transaminasas.</i>	<i>76</i>
<i>Figura 22. Correlación lineal entre el Log carga viral y rigidez hepática (Fibroscan)</i>	<i>77</i>
<i>Figura 23. Representación de las pruebas de detección de VHB Distribución gráfica en las distintas fases de la hepatitis B crónica.....</i>	<i>79</i>
<i>Figura 24. Distribución gráfica en las distintas fases de la hepatitis B crónica.....</i>	<i>81</i>
<i>Figura 25. Algoritmo de tratamiento AASLD.....</i>	<i>82</i>
<i>Figura 26. Candidatos a tratamiento según AASLD</i>	<i>83</i>
<i>Figura 27. Algoritmo de tratamiento EASL.....</i>	<i>84</i>
<i>Figura 28. Candidatos a tratamiento según EASL.....</i>	<i>85</i>

II. Introducción

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) es una amenaza bien conocida para la salud mundial. Hasta ahora, se han descubierto distintos métodos de transmisión del virus los cuáles varían a lo largo del tiempo y espacio. Actualmente, el principal mecanismo de transmisión es el de transmisión vertical de madre a neonato, pero existen muchos otros como son la exposición a secreciones como sangre y semen o la esterilización inadecuada de los instrumentos de atención de la salud. En los países más pobres, en vías de desarrollo, la administración de productos sanguíneos contaminados sigue siendo uno de los principales modos de transmisión del VHB. También está en aumento el número de contagios entre adictos a drogas vía parenteral. Por último, el sexo de hombre a hombre y el contacto sexual heterosexual por parte de un individuo con muchas parejas sexuales siguen siendo uno de los principales modos de transmisión (1). La tabla 1 muestra la prevalencia y principales vías de transmisión mundial en función de la presencia de Ag HBs positivo.

Debido a los diversos modos de transmisión, la prevalencia geográfica de esta infección varía ampliamente y se clasifica como alta, intermedia o baja; ver tabla 1.

Tabla 1. Prevalencia geográfica de Ag HBs de la hepatitis B en la población general y posibles vías de transmisión (1)

Prevalencia	Área geográfica	Edad de infección	Posibles rutas de transmisión
<i>Baja (<2%)</i>	<i>Norte América Europa occidental</i>	<i>Edad adulta temprana</i>	<i>Sexual Percutánea</i>
<i>Moderada (2-8%)</i>	<i>Área Mediterráneo Europa oriental</i>	<i>Infancia</i>	<i>Horizontal</i>
<i>Elevada (>8%)</i>	<i>Asia del este África</i>	<i>Nacimiento</i>	<i>Perinatal Horizontal</i>

Antes de la implementación universal de la vacunación contra la hepatitis B, la prevalencia del antígeno de superficie (HBsAg) a nivel mundial oscilaba entre el 2% y el 20%. Una revisión de los datos publicados de 161 países que se notificaron

entre 1965 y 2013 estimó que la prevalencia mundial de HBsAg era del 3,61% (1). Una estimación realizada en 2016 indicó que, a pesar del uso de una vacuna preventiva durante varias décadas, así como del uso de medicamentos supresores virales eficaces y bien tolerados desde 1998, la prevalencia total de infección por el virus mundial de la hepatitis B (VHB) aumentó a 3,9%, lo que corresponde a 292 millones de personas en todo el mundo, la presencia de VHB no estaba disminuyendo. Además, se encontró que solo 4,8 millones (5%) de los que podían recibir tratamiento habían sido tratados (1).

El aumento de número de casos de infección crónica por el VHB (CHB) también va asociado a crecientes tasas de comorbilidad hepática, así como el aumento de la utilización de la atención médica por individuos con CHB y el coste de CHB (2,3)

2.1. Prevención y vinculación con la atención

En octubre de 2015, la Organización Mundial de la Salud publicó por primera vez un proyecto oficial para el control de la hepatitis viral, cuyo objetivo principal es reducir de manera significativa la morbilidad y mortalidad asociada a las personas con infección crónica por el VHB y VHC para el año 2030. Hasta 194 países han firmado este proyecto el cual incluye, entre otras cosas, una reducción del 90% en la incidencia de la hepatitis viral, una captación de tratamiento del 80% por pacientes elegibles y una reducción del 65% en la mortalidad. (4)

Según los datos disponibles, la eliminación mundial del VHB podría hacerse realidad a lo largo del próximo siglo. Gracias a disponer desde hace más de 30 años de una vacuna eficaz y de bajo coste ha permitido implementar programas universales de vacunación neonatal contra el VHB. Además, datos recientes han demostrado que el uso de la vacuna previene el carcinoma hepatocelular (HCC). (5,6). No obstante, para alcanzar los objetivos fijados por la OMS es necesario mejorar las tasas de vacunación al nacer y el empleo de otras medidas como, por ejemplo, proporcionar terapia antiviral a madres con alta carga vírica para prevenir la transmisión vertical. La inmunoprofilaxis con inmunoglobulina frente al virus de la hepatitis B, junto a la vacuna, en el recién nacidos pueden reducir la tasa

de transmisión vertical del 90% al 10% (7). El análisis de un estudio realizado en China mostró que la tasa de transmisión bajo del 7% en el grupo control al 0% en el grupo de tratamiento en la semana posparto 28 (8). Actualmente, con los datos disponibles, las principales sociedades hepáticas de Estados Unidos (AASLD) (9) y Europa (EASL) (10) recomiendan que todas las mujeres embarazadas con niveles de ADN del VHB superiores a 200.000UI/ml sean consideradas para el tratamiento con tenofovir disoproxilo fumarato (TDF) a partir del final del segundo trimestre y al comienzo del tercer trimestre (24 a 28 semanas de embarazo).

Desgraciadamente, la vacunación neonatal universal y la eliminación de la transmisión de madre a hijo no afectan la morbilidad/mortalidad proyectada para los cientos de millones de adultos que ya padecen de infección crónica por el VHB, de manera que para 2030 se espera que haya 17 millones de muertes atribuibles al mismo (1).

Se debe agregar que, hace 10 años, el Instituto de Medicina de los Estados Unidos (OIM) pudo determinar muchas áreas en las que existían necesidades insatisfechas con respecto a la hepatitis, incluidos los programas de educación, vacunación y prevención de los proveedores de atención médica, así como el diagnóstico y tratamiento precisos (11). Tras la publicación de ese informe, se elaboró un plan estratégico que abarca las distintas áreas de prevención, atención y tratamiento de la hepatitis viral haciendo hincapié en los grupos de mayor riesgo, el aumento de pruebas diagnósticas y el tratamiento mediante aumento de vigilancia para detectar la transmisión de la enfermedad. En este plan terapéutico, también se propone aumentar la tasa de vacunación contra la hepatitis viral y reducir los comportamientos de riesgo que contribuyen a la transmisión de la hepatitis como el consumo de drogas, el sexo sin protección y la hepatitis viral asociada a la atención médica.

La AASLD identificó que las personas nacidas en U.S. que no estaban vacunadas y cuyos padres fueron nacidos en regiones con alta prevalencia del VHB (>8%) o personas nacidas en regiones con alta prevalencia de HBs Ag (>2%) tienen un riesgo aumentado de infección por VHB. También se consideran de riesgo convivientes de personas infectadas, adictos a drogas por vía parenteral, recluso

de centros penitenciarios, hombres que tienen sexo con hombres, personas polígamas, personas inmunodeprimidas o con tratamiento inmunosupresor. Además, aquellos Individuos con elevación de transaminasas de causa no filiada, personas con enfermedad renal terminal, embarazadas o donantes también deben ser considerados grupos de alto riesgo de infección. Las personas con enfermedad hepática crónica, VIH o nacidos de madres HBsAg positivas tienen un mayor riesgo de infección por VHB. Finalmente, añadir las profesiones con mayor riesgo de exposición ocupacional como son los profesionales sanitarios, trabajadores de centros penitenciarios y personas que para el desarrollo de su profesión requieren viajar a países con intermedia o alta prevalencia para VHB; ver tabla 2.

Tabla 2. Grupos de alto riesgo de infección por VHB en los que estaría indicado el cribado (9)

- *Personas nacidas en U.S. no vacunadas cuyos padres fueron nacidos en regiones con alta prevalencia de VHB (>8%)*
- *Personas nacidas en regiones con alta prevalencia de HBsAg (>2%)*
- *Personas adictas a drogas por vía parenteral*
- *Hombres que tienen sexo con hombres*
- *Personas inmunodeprimidas o con tratamiento inmunosupresor*
- *Individuos con elevación de transaminasas (ALT o AST) de causa no filiada*
- *Donantes de sangre, plasma, órganos, tejidos o semen*
- *Personas con enfermedad renal terminal, incluidos pacientes en prediálisis, hemodiálisis, diálisis peritoneal y diálisis domiciliaria*
- *Embarazadas*
- *Nacidos de madres HBsAg +*
- *Personas con enfermedad hepática crónica*
- *Personas con VIH*
- *Convivientes, contacto sexual o que hayan compartido aguja con una persona HBsAg+*

- *Personas que no están en una relación estable o monógama (>1 pareja sexual en los últimos 6 meses)*
- *Personas en busca de evaluación o tratamiento para una enfermedad de transmisión sexual*
- *Trabajadores sanitarios y de seguridad pública con riesgo a exposición ocupacional con sangre o fluidos contaminados*
- *Residentes o personal de las instalaciones para personas con discapacidades del desarrollo*
- *Viajeros que viajan a países con intermedia o alta prevalencia para VHB*
- *Donante de sangre o fluidos corporales que podría requerir profilaxis*
- *Recluso de centros correccionales*
- *Personas no vacunadas entre los 19 y 59 años (valorar con precaución a diabéticos >60 años)*

Sin embargo, a pesar de estos programas, múltiples encuestas posteriores han demostrado que falta un conocimiento completo de la atención a la infección crónica por VHB, incluso entre los médicos de atención primaria y especialistas, que a veces no conocen las recomendaciones de gestión más actuales (12). Es cierto que los pacientes evaluados por médicos especialistas tenían más probabilidades de recibir una evaluación completa, en comparación con los examinados solo por los proveedores de atención primaria, pero incluso entonces, el 40% de los pacientes no recibían una evaluación exhaustiva que incluyera el seguimiento continuo de los pacientes no tratados para determinar cuándo o si el tratamiento es necesario (13).

A causa del retraso en el tratamiento, la pérdida de seguimiento a los pacientes o la negativa del paciente a recibir tratamiento, hasta la mitad de los pacientes en los Estados Unidos elegibles para el tratamiento no fueron tratados dentro del primer año después de su diagnóstico (14). Además, una vez iniciado el tratamiento también es sabido que la adherencia al tratamiento a menudo es deficiente debido a la naturaleza asintomática del estado de infección hasta la etapa final de la

enfermedad. En un estudio se contabilizaron tasas de no adhesión al entecavir del 10% a 12% (15).

Por lo tanto, tratar de examinar, diagnosticar y tratar eficazmente a los pacientes requiere un enfoque multidisciplinar. Se necesita concienciar a los profesionales, especialmente a nivel de atención primaria. Se necesita tecnología de la información para obtener evaluaciones médicas completas, mejorar el proceso de derivación y mejorar las directrices que impulsan la prestación de atención al paciente. Es necesario seguir haciendo esfuerzos para sensibilizar al público, así como proporcionar educación culturalmente sensible y libre de estigmas sobre la infección por VHB, sus rutas de transmisión y su prevención mediante la vacunación. La prestación eficaz de programas depende de un apoyo financiero, accesibilidad y promoción adecuados por parte de las redes comunitarias, todas las cuales son vitales para cumplir el objetivo de la OMS de eliminar la hepatitis viral para 2030.

2.2. Patogénesis e historia natural

El Virus de la hepatitis B (VHB) pertenece al género Orthohepadnavirus cuya seña de identidad es el hepatotropismo. Es un virus pequeño, envuelto, que se caracteriza por su genoma circular de ADN de doble cadena, de aproximadamente 3,2 kb de tamaño, con cuatro marcos de lectura abiertos superpuestos incluyendo la gran región S, PreC/ C, gen X y P (16). Ver figura 1.

Dane (especialista en microscopía electrónica), visualizó partículas subvirales de HBsAg de 22 nm junto con partículas virales completas, a las que nombró partículas de Dane, de 42 nm en la sangre de pacientes con hepatitis B. Una de las características específicas de la infección por VHB es la producción de numerosas partículas incompletas subvirales, formadas solo por membrana celular y HBsAg, que carecen de ADN del virus y, por tanto, no son infecciosas ni viables pero que alcanzan concentraciones mucho mayores que las partículas virales completas. Todas estas partículas circulan por la sangre y permiten diagnosticar

con facilidad la presencia del antígeno viral. El HBsAg es el componente viral de la envoltura lipoproteica y por su alta inmunogenicidad las partículas purificadas del HBsAg se pueden usar como vacuna frente al VHB. Dentro de la envoltura lipoproteica se encuentra la nucleocápside (core) constituida por una fosfoproteína de 21 kDa que se denomina antígeno core del VHB (HBcAg).

El genoma del VHB maximiza el uso de su limitado tamaño genómico mediante marcos de lectura superpuestos y de diversos codones de iniciación para producir proteínas con diferencias antigénicas. Hasta ahora sabemos que el VHB codifica 7 proteínas, preCore, core, pol, HBx y las tres proteínas de envoltente (L, M y S). El ADN del VHB codifica 4 marcos de lectura abiertos (ORF) superpuestos: S para el gen del antígeno de superficie o de la envuelta (HBsAg), C, para el gen de la nucleocápside (core) y del antígeno e (HBcAg, HBeAg); P, para el gen de la polimerasa y X para el gen HBx (16)

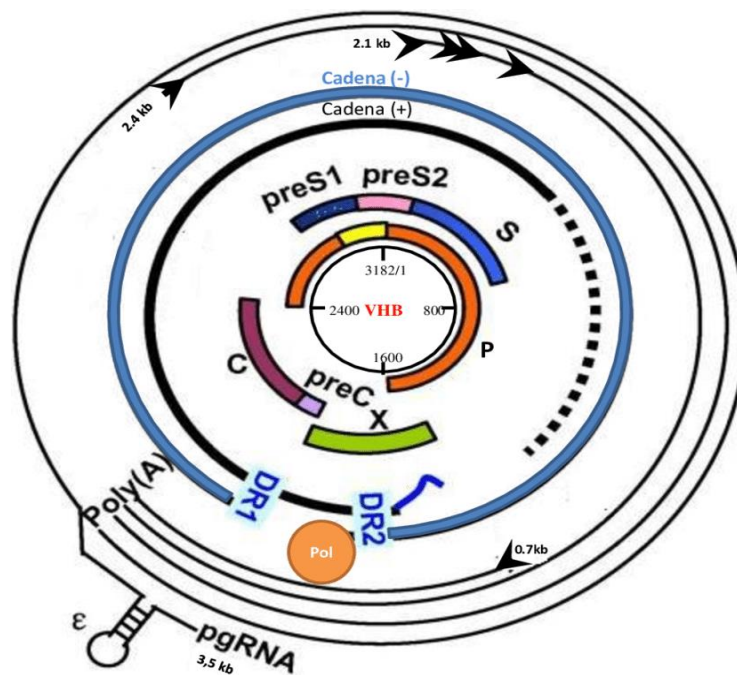


Figura 1: Representación esquemática del genoma del VHB.

Fuente: Imagen modificada de Gish et al. 2015 y Tong et al. 2016.(17)

El ORF del antígeno de superficie contiene tres codones de iniciación desde los cuales sintetizan los polipéptidos del HBsAg pequeño o principal(S), intermedio (M) y grande(L) (16). Las moléculas M y L contienen los dominios característicos pre-S1 y pre-S2. Las partículas subvirales están constituidas principalmente por polipéptidos S y por cantidades menores de polipéptido M, con poca o nula presencia de L. Mientras que las partículas de Dane, que representan el virus completo, contiene las 3 formas de HBsAg. El dominio Pre-S1 de la gran proteína HBsAg favorece la unión y la entrada del VHB mediante la fijación a un receptor celular, polipéptido de cotransporte de taurocolato sódico (NTCP). La envoltura del virus se fusiona con la membrana endosómica y libera las partículas de la nucleocápside al citoplasma, las cuales son transportadas al complejo del poro nuclear permitiendo el acceso del ADN viral al núcleo. En el núcleo, el primer evento replicativo es el cambio del ADN circular relajado (RCDNA) en un ADN circular (cccDNA) cerrado covalentemente dentro de los hepatocitos que actúa como molde para la replicación (18).

Por otro lado, la región C (ORF del core) es el responsable de la síntesis de polipéptidos del antígeno e (HBeAg) y de la iniciación para el polipéptido del HBcAg.

Los ORF P y X codifican las proteínas polimerasa y HBx, respectivamente. P codifica las enzimas necesarias para la síntesis de ADN viral (transcriptasa inversa, RNaseH e imprimación), que tiene lugar en nucleolípidos localizados en el citoplasma de los hepatocitos infectados. Mientras que HBx es necesario para transcripción eficiente de cccDNA a través de la regulación epigenética (18).

En cuanto a la **traducción** sabemos que la región S contiene 3 codones de iniciación de traducción desde donde se regula la síntesis de tres polipéptidos del antígeno de superficie diferentes (L/pre-S1, M/pre-S2 y S). La proteína S se denomina antígeno de superficie principal porque representa cerca del 85% del HBsAg producido por el virus. Mientras que las proteínas pre-S1(L) y pre-S2(M) representan alrededor del 15% y el 2% respectivamente.

Los ARNm pre-C y C son traducidos en polipéptidos e y core (HBe/cAg) respectivamente. El HBeAg es segregado por las células y se acumula en suero como un antígeno soluble con especificidad inmunológica, y actúa como marcador

de la replicación viral activa. Aunque la función del HBeAg no ha sido bien definida, un estudio demostró que inhibía la expresión del receptor de tipo Toll 2 en los hepatocitos y monocitos, lo que provoca una disminución de la expresión de citocinas. Estos datos sugieren la participación del HBeAg en la modificación de la respuesta inmune innata frente al VHB. El ARN-C se traduce en HBcAg y, con menos frecuencia, en la polimerasa. Aproximadamente se produce una polimerasa por cada 200-300 moléculas de polipéptido del core.

En la **replicación**, aunque el VHB es un virus ADN, se amplifica a través de la transcripción inversa de un intermediario de ARN en el interior de las partículas subvirales de la nucleocápside; esto hace que los hepadnavirus estén relacionados con los retrovirus. El ARN pregenómico tiene una longitud superior a la del genoma porque posee secuencias terminales redundantes de 200 nucleótidos entre las cuales hay una estructura básica en horquilla épsilon y una secuencia corta de 11-12 nucleótidos denominada DRI. No obstante, solo el extremo 5' de la estructura en horquilla épsilon contiene un sitio de unión para que la polimerasa del VHB se una a su propia molécula. La interacción entre la señal épsilon del ARN pregenómico y la polimerasa conforma una secuencia de cebado de ADN. A continuación, esta secuencia de cebado se transfiere a la secuencia DRI situada cerca del extremo 3' del ARN pregenómico (ARNpg) para iniciar la elongación de la cadena negativa de ADN y la hidrólisis simultánea del ARNpg por parte de la RNasa H de la polimerasa. Después de esto, se produce la síntesis de la cadena positiva. La cadena positiva se extiende en longitudes variables para proporcionar ADN del VHB maduro. La interrupción de la síntesis de la cadena positiva en distintas fases de su síntesis coincide con la maduración de las partículas de la nucleocápside y con su entrada en el RE, lo que da lugar al empaquetamiento del ADN genómico parcialmente bicatenario que se observa en los viriones de la hepatitis B. Esta entrada en el RE impide el acceso a las reservas citoplasmáticas de desoxinucleótidos necesarias para finalizar la síntesis del ADN. Las partículas maduras de la nucleocápside se enfrentan a dos opciones en esta fase: o se introducen en el RE, quedan empaquetadas en viriones con polipéptidos HBsAg y salen por gemación a través de la membrana en forma de partículas de Dane de 42 nm o se introducen en el núcleo y aportan su ADN parcialmente

bicatenario y repiten el ciclo de replicación. El **ADNccc** actúa como sustrato para la síntesis de todo el ARNm viral, es la forma estable del ADN del VHB que es resistente al tratamiento antiviral y a la respuesta inmune.

En resumen, durante el ciclo de replicación del VHB, un ARN pregenómico se transcribe del ADN circular cerrado covalentemente (cccDNA) y sirve como maqueta para la replicación del ADN del VHB a través de una polimerasa que realiza la transcripción inversa de la cadena. Por tanto, las características principales de la replicación del VHB son el ADNccc viral como molde para la replicación de todos los ARN virales, el ARN pregenómico como molde para la transcripción inversa, que tiene lugar en el interior de las partículas de la nucleocápside, la síntesis incompleta de la cadena positiva de ADN que origina el genoma de ADN parcialmente bicatenario del interior de los viriones de la hepatitis B y las partículas maduras de la nucleocápside, que pueden acceder al núcleo o expulsarse del hepatocito mediante secreción.

Debido a la compleja estructura del genoma del VHB, la cual contiene marcos de lectura abiertos superpuestos, y que la polimerasa viral carece de una función de lectura de prueba hacen que esta estrategia de replicación de lugar a la gran diversidad de genomas del VHB. Esto es consecuencia del gran número de mutaciones, lo cual resulta en la aparición de diversos genotipos, subtipos, mutantes e incluso cuasi especies virales en el contexto de la evolución del VHB a largo plazo. Concretamente, las mutaciones del antígeno superficial tienen gran relevancia clínica ya que son indispensables para la formación de nuevos viriones del VHB. Esta característica hace que estos antígenos sean útiles para el diagnóstico y seguimiento de nuestros pacientes.

En la actualidad se divide en 10 genotipos (A-H) basados en la diversidad genética, al menos, del 8% del genoma. Ver tabla 3. Dentro de estos genotipos están también los subtipos, que difieren, al menos, en el 4% (16).

Tabla 3: Distribución mundial de genotipos del virus de la hepatitis B: genotipos A a J.
(1)

<i>Genotipo VHB</i>	<i>Localización Geográfica</i>
A	<i>África subsahariano, India, Europa septentrional, África Occidental, Gambia y Nigeria</i>
B	<i>Japón, Asia del Este, Taiwán, China, Indonesia, Vietnam, Filipinas, Alaska, Canadá del Norte y Groenlandia</i>
C	<i>Taiwán, China, Corea del Sur, Japón, sureste de Asia, Australia, Filipinas, Vietnam e Indonesia</i>
D	<i>África, Europa, países Mediterráneos, India, Indonesia y Australia</i>
E	<i>África occidental, África central y Arabia Saudí</i>
F	<i>América del sur y América central</i>
G	<i>Francia, Alemania y Estados Unidos</i>
H	<i>América Central</i>
I	<i>Vietnam y Laos</i>
J	<i>Japón</i>

El genotipo del VHB se ha asociado tanto con la respuesta a la terapia antiviral como con los resultados de la enfermedad (16). Entre ellos, los genotipos A-D son los cuatro genotipos predominantes. Los genotipos B y C son los más comunes en Asia oriental y sureste (19), mientras que los genotipos A y D se encuentran más comúnmente en América del Norte, África y Europa (20). Ver figura 2. Los genotipos A y B parecen tener una mayor respuesta a la terapia de interferón que los genotipos C y D (21). Por el contrario, los diversos genotipos del VHB no tienen respuestas diferentes a los análogos de nucleótidos. El retraso de la seroconversión

de HBeAg y un mayor riesgo de reactivación en la fase negativa de HBeAg están asociados con el genotipo C, y, por lo tanto, los infectados con genotipo C tienen fibrosis más avanzada y daño hepático más grave que los infectados con genotipo B (22). En un metaanálisis de 14.545 pacientes, se observó un mayor riesgo de HCC en los infectados con genotipo C que en los infectados por los otros genotipos principales (23). Los pacientes con infección por genotipo C también representan más casos de fibrosis, cirrosis y cáncer de hígado que aquellos con infección por genotipo B. Esto es sabido gracias a informes de diferentes partes del mundo que han indicado que las personas infectadas con los genotipos C, D y F son más propensas a tener una mayor cirrosis acumulativa y riesgo de HCC que las infectadas con genotipos A y B (24).

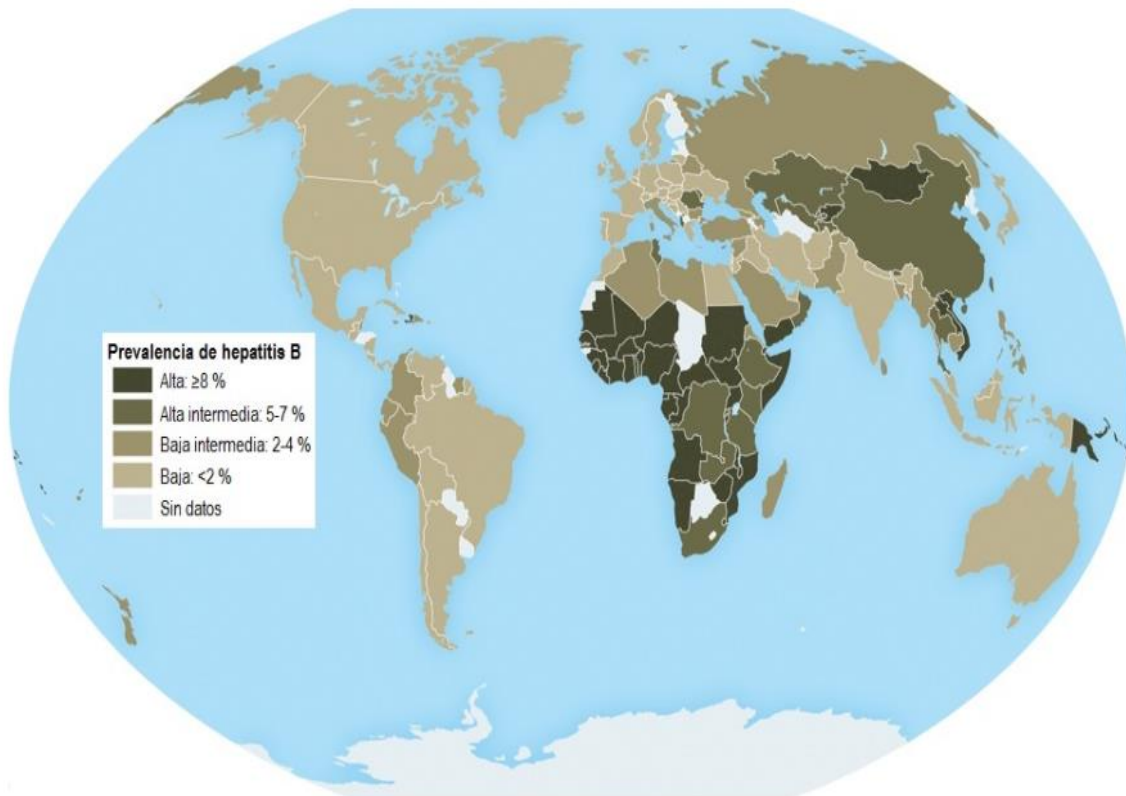


Figura 2: Prevalencia de VHB en el mundo.

Fuente: CDC. Yellow Book 2020 (25)

2.2.1. Historia natural

La fisiopatología del VHB es altamente compleja y por ello todavía se están estudiando las distintas fases de la infección por VHB. Durante mucho tiempo, se han reconocido distintas fases. La fase inmunotolerante (fase de alta replicación y baja inflamación), la fase inmunoactiva, el estado de portador inactivo (bajos niveles de replicación y niveles casi normales o normales de aminotransferasa sérica) y enfermedad reactivada. Ver tabla 4. (1)

Tabla 4. Fases de la hepatitis B crónica (1).

Tabla 4: Fases de la hepatitis B crónica (1):

Características de las siguientes fases				
Inmunotolerante	Inmunoactiva	Baja replicación	Reactivación	Remisión
<i>Ocurre en pacientes con infección perinatal</i>	<i>Niveles de DNA altos o fluctuantes</i>	<i>Niveles de DNA bajos o no detectables</i>	<i>Fluctuaciones en los niveles de DNA y ALT</i>	<i>Después de muchos años algunos pacientes pueden entrar en fase de remisión</i>
<i>Inflamación hepática mínima</i>	<i>Niveles de ALT elevados o fluctuantes</i>	<i>Niveles de ALT normales Inflamación leve y mínima fibrosis</i>	<i>Usualmente pacientes mayores con enfermedad hepática más avanzada</i>	<i>No se considera curación porque sigue presente el DNA del VHB</i>
<i>Puede durar desde 1 año a décadas</i>	<i>Inflamación activa y daño hepático</i>	<i>Puede haber fibrosis debido a daño hepático previo</i>	<i>Infección crónica</i>	<i>HBeAg- y anti-HBeAg +</i>
<i>Puede conducir a infección crónica</i>	<i>Puede conducir a infección crónica</i>	<i>Infección crónica</i>	<i>HBeAg- y anti-HBeAg +</i>	<i>HBsAg-</i>
<i>Niveles normales de ALT</i>	<i>HBeAg- y anti-HBeAg +</i>	<i>HBeAg- y anti-HBeAg +</i>	<i>HBsAg+</i>	
<i>Niveles de DNA del VHB altos</i>	<i>HBsAg+</i>	<i>HBsAg+</i>		
<i>HBeAg+</i>				
<i>HBsAg+</i>				

Actualmente, estas fases han sido renombradas en las recientes directrices de práctica clínica europea (EASL 2017) (10) y se han definido en función del HBeAg, como infección HBeAg+ (hepatitis HBeAg+), o infección HBeAg- (hepatitis HBeAg negativo) (10).

En niños y adultos jóvenes, la **fase inmunotolerante** (alta replicación y baja inflamación) se caracteriza por concentraciones detectables de HBsAg y HBeAg junto a altas concentraciones séricas de ADN del VHB, pero con niveles de aminotransferasa sérica (ALT) normales o mínimamente aumentados. La histología en esta fase es a menudo relativamente benigna, es decir, con nula o mínima inflamación y fibrosis. Sin embargo, se ha comprobado que, en esta fase, a pesar de no tener inflamación evidente, la enfermedad está en curso, con la expansión de los hepatocitos y la integración del ADN del VHB que en última instancia puede progresar a enfermedades activas. El riesgo de desarrollar infección crónica por VHB después de la exposición aguda oscila entre el 90% en los recién nacidos de madres HBeAg positivas y el 25%-30% en bebés y niños menores de 5 a menos del 5% en adultos (9). Por tanto, la mayoría de los niños infectados en la infancia desarrollarán infección crónica por VHB (26). Por otro lado, la progresión a cirrosis de estos pacientes con HBeAg+ se produce a una tasa de 2 a 5,5% por año, convirtiéndose en 8 a 20% en 5 años.

La fase de alta replicación puede evolucionar a una infección activa que desarrolla necroinflamación (hepatitis HBeAg+ o **fase inmunoactiva**) o a la **fase de remisión**, con seroconversión y remisión del HBeAg (estado de portador inactivo o infección negativa de HBeAg). Es característico que los portadores inactivos presenten niveles normales de aminotransferasa (ALT) y que el nivel de ADN del VHB sea generalmente inferior a 2.000UI/ml. Cabe mencionar que una pequeña proporción de pacientes experimentan regresión de la enfermedad a una tasa de hasta el 2% por año. La seroconversión temprana anti-HBe antes de la aparición de fibrosis hepática puede indicar remisión y buen pronóstico, dependiendo del grado de daño hepático. Por el contrario, la enfermedad anti-HBe negativa de HBeAg (hepatitis negativa de HBeAg, o fase de reactivación) es una etapa progresiva de la enfermedad crónica. Aunque HBeAg no es evidente en estos pacientes debido a la

mutante precore del VHB, HBcAg (antígeno del núcleo de hepatitis B) se detecta en células hepáticas y la evidencia de enfermedad activa todavía está presente. Los pacientes con infección crónica por VHB anti-HBe+ suelen ser mayores, tienen cambios inflamatorios más continuos y experimentan variaciones en su curso de enfermedad hepática, con niveles incoherentes de aminotransferasa sérica y diferentes concentraciones de ADN del VHB. Los pacientes anti-HBe+ experimentan una progresión más rápida a la cirrosis a una tasa anual de 8 a 20%, y los niveles de ADN de VHB y HBsAg en estos pacientes tienden a ser más bajos que en los pacientes que son HBeAg+.

Por último, los pacientes con cirrosis pueden desarrollar episodios de insuficiencia hepática a una tasa del 16% durante 5 años. Se concluyó que los factores de riesgo para una alta tasa de progresión y una supervivencia más corta eran la edad, el sexo masculino, los altos niveles de enzimas hepáticas, los altos niveles de ADN del VHB, los altos niveles de HBsAg y la infección con una cepa del genotipo C. Los estudios REVEAL delinearon la relación entre el riesgo de HCC y las altas concentraciones de ADN del VHB (27)

2.3. Diagnóstico y evaluación clínica

La evaluación inicial de un sujeto con infección crónica por VHB debe incluir un estudio exhaustivo en el cual se recoja el historial médico previo del paciente, un examen físico completo, una evaluación de la actividad y gravedad de la enfermedad hepática, así como, marcadores serológicos de infección (10). De modo que, con el objetivo de examinar, diagnosticar y luego tratar con precisión a todos aquellos pacientes con infección por el virus de la hepatitis B, es preciso comprender las pruebas diagnósticas actuales. Además, todos los parientes de primer grado, así como parejas sexuales recientes del sujeto, deben ser aconsejados para realizarse las pruebas de detección del VHB. En concreto, los marcadores serológicos HBsAg, anti-HBs y anti-HBc. En el caso de que estos marcadores sean negativos los nuevos sujetos estudiados serán candidatos para ser vacunados. Del mismo modo, las comorbilidades, incluyendo alcohol,

enfermedades autoinmunes, enfermedades hepáticas metabólicas con esteatohepatitis y otras causas de enfermedad hepática crónica deben estudiarse sistemáticamente, incluidas las coinfecciones por VHD, VHC y VIH (10).

Actualmente, la infección crónica por el VHB viene determinada por la presencia de un resultado positivo de HBsAg durante más de 6 meses. Cuando los valores de HBsAg son inferiores a 0.05 UI/ml en suero, con o sin la aparición de anticuerpos (anti-HBs), se considera una cura funcional. La inmunidad protectora se reconoce cuando el nivel de anti-HBs es superior a 10UI/ml (10). Mientras que, como ya se ha comentado anteriormente, HBeAg y la detección anti-HBe son esenciales para la determinación de la fase de infección crónica por VHB.

La evaluación de la gravedad de la enfermedad hepática es importante tanto para identificar a los pacientes susceptibles de recibir tratamiento (según las guías clínicas que se desarrollarán en el apartado del tratamiento), como para la vigilancia del HCC. La evaluación de la gravedad se basa en el examen físico y parámetros que permiten valorar el daño hepático. Algunos de estos parámetros son la AST y alanina sérica aminotransferasa (ALT), gamma-glutamilo transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina, albúmina sérica, recuento sanguíneo completo y el tiempo de protrombina. También se recomienda la realización de una ecografía hepática en todos los pacientes y, por otro lado, una biopsia o una prueba no invasiva para determinar la actividad de la enfermedad; sobre todo si los marcadores bioquímicos no son concluyentes (10). A pesar de que la biopsia sea la prueba gold estándar para medir fibrosis y daño hepático son preferibles los métodos no invasivos por ser menos cruentos. Dentro de los no invasivos, se incluyen biomarcadores séricos del hígado fibrótico y distintos métodos para evaluar la rigidez del hígado, de estos la Elastografía transitoria parece ofrecer una mayor precisión para la detección de cirrosis.

2.3.1. Pruebas serológicas

En primer lugar, es necesario realizar un **estudio cuantitativo de HBsAg**. Los niveles de HBsAg pueden variar en función de la fase de infección en la que se encuentre el paciente. En la fase inmune-tolerante, las concentraciones de HBsAg son altas, mientras que en la fase inactiva son bajas (28). Un estudio realizado

sobre pacientes asiáticos reveló que un nivel HBsAg inferior a 100 UI/ml con HBeAg negativo es predictivo de aclaramiento espontáneo de HBsAg en un plazo de 6 a 8 años (29). En cambio, niveles más altos de HBsAg implican una menor probabilidad de aclaramiento espontáneo; como resultado, la determinación del HBsAg cuantitativo se ha incorporado recientemente a las puntuaciones de riesgo de desarrollar hepatocarcinoma (30).

Además, el nivel de HBsAg también puede ser útil cuando se intenta predecir y/o monitorizar la respuesta de un paciente al tratamiento con peg-interferón (PEG-IFN) (31), de modo que en pacientes con HBeAg positivo, un nivel HBsAg superior a 20.000 UI/ml en la semana 24 confiere un valor predictivo negativo cercano al 100% (96-100%) para los genotipos principales. Del mismo modo, una respuesta positiva al tratamiento de la infección por VHB se define como la seroconversión de HBeAg y un nivel de ADN del VHB inferior a 2.000 UI/ml a los 6 meses postratamiento (32). Por otro lado, el modelo mejor validado para la predicción del impacto del tratamiento en pacientes con HBeAg negativo es observar una disminución tanto en los niveles de ADN del VHB como de los niveles de HBsAg en la semana 12 del tratamiento.

Por otro lado, el **HBeAg** sirve como indicador de la replicación viral e infectividad, así como, definitorio de la fase de infección crónica por VHB (10,33). De este modo, la seroconversión de HBeAg resulta importante para determinar el aclaramiento inmune. A pesar de esto, algunos pacientes con enfermedad negativa de HBeAg (HBeAg-) pueden desarrollar una hepatitis activa con altas concentraciones de ADN del VHB. La opinión internacional actual recomienda que la decisión de tratar sea en función de la situación de HBeAg debido a que, en caso de ser positivo, implica replicación activa del virus y posible desarrollo de enfermedad hepática (10,34,35). El tratamiento con PEG-IFN puede lograr la seroconversión HBeAg y una rápida disminución de los niveles de HBeAg. Sin embargo, un nivel alto de HBeAg implica un alto grado de replicación dentro de los hepatocitos, de manera que también podría predecir el fracaso del tratamiento o determinar cuando el tratamiento no está siendo efectivo para terminar el mismo cuando sea apropiado (36).

Desafortunadamente, la cuantificación de HBeAg aún no está estandarizada, lo que dificulta su aplicación en la práctica clínica.

Dentro del grupo de marcadores serológicos, también es importante conocer el anticuerpo central contra el virus de la hepatitis B (**anti-HBc**) y el antígeno relacionado con el núcleo de hepatitis B (**HBcrAg**). Lo fundamental del anti-HBc es que a menudo es el único marcador serológico que se puede detectar durante el período ventana cuando HBsAg es aún indetectable. En cambio, HBcrAg es un marcador relativamente nuevo que mide una secuencia de aminoácidos común a HBeAg y al antígeno del núcleo de hepatitis B (HBcAg). El HBcrAg continúa siendo motivo de estudio dado que la positividad de HBcrAg se correlaciona con el ADN intrahepático del VHB y los niveles de ARN pregenómico (RNAPg) entre los pacientes en tratamiento con análogos de nucleós(t)idos (NA). Por esa razón, HBcrAg puede ser un buen marcador sérico de la actividad transcripcional activa del cccDNA hepático (37).

Finalmente, también es posible cuantificar la carga de **ADN del VHB**. La medición del nivel sérico del ADN del VHB es esencial para el diagnóstico, definir la fase de la infección, la decisión de tratar y el seguimiento posterior de los pacientes (10). La introducción de pruebas de ADN en la práctica clínica, hacen que la infección y la replicación se midan más eficazmente mediante la medición del ADN del VHB en el suero de los pacientes. Sin embargo, dado que el ADN del VHB se suprime a niveles bajos en la mayoría de los pacientes con tratamiento con NA, el nivel de ADN del VHB no refleja con precisión los niveles de producción viral de DNAccc, ARN o antígeno en el hígado de los pacientes tratados.

Finalmente, algunos estudios han sugerido que la medición del ARN del VHB podría ser útil para predecir la seroconversión de HBeAg en pacientes con tratamiento con NA (38).

2.3.2. Recomendaciones para el cribado y diagnóstico

La EASL aún no tiene directrices específicas sobre a quién examinar y qué pruebas utilizar para el diagnóstico. Las directrices de la Asociación Asia-Pacífico para el

Estudio del Hígado (APASL) siguen las recomendaciones de la AASLD sobre quién se beneficiaría más de la detección.

La AASLD recomienda actualmente que todas las personas nacidas en países con una seroprevalencia de HBsAg del 2%, las personas nacidas en los Estados Unidos que no están vacunadas como bebés cuyos padres nacieron en regiones con altas tasas de endémica del VHB (8%), mujeres embarazadas, las personas que necesitan terapia inmunosupresora, y las personas con alto riesgo de exposición al VHB (por ejemplo, receptores de sangre, donantes de sangre, individuos con contacto sexual de hombre a hombre, presos, personas con antecedentes de enfermedad hepática) serán examinados para el VHB usando pruebas para HBsAg y anti-HBs (34). Conviene subrayar que las personas examinadas que sean anti-HBs negativas deben ser vacunadas. No se recomienda rutinariamente la detección de anti-HBc para el cribado del VHB salvo en pacientes que tienen infección por VIH o que van a someterse a terapias inmunosupresoras (34).

Lo dicho hasta aquí supone que las pruebas para el cribado deben incluir un ensayo serológico para HBsAg, anti-HBs y anti-HBc total. Ver tabla 5. La APASL hace hincapié en que el cribado debería estar relacionado con la consejería y la derivación apropiadas para una mayor atención, incluida la evaluación clínica de la necesidad de tratamiento y vacunación. La Organización Mundial de la Salud (OMS) también reconoce a los mismos grupos de personas que necesitan ser examinadas para el VHB. Sin embargo, para las pruebas, la OMS recomienda utilizar una única prueba serológica in vitro (IVD) segura de calidad; es decir, un inmunoensayo basado en laboratorio (un inmunoensayo enzimático o un inmunoensayo de quimioluminiscencia) o una prueba diagnóstica rápida (RDT) para detectar anticuerpos contra el HBsAg y el virus de la hepatitis C (VHC) (1). Los RDT utilizados deben cumplir con los estándares mínimos de rendimiento y deben entregarse en el punto de atención para mejorar el acceso y una vinculación con la atención y el tratamiento. Cuando se descubre que una persona tiene un resultado reactivo de la prueba serológica de HBsAg, se deben realizar pruebas de ácido nucleico del ADN del VHB para ayudar a guiar más a quién tratar o no, si no hay evidencia de cirrosis, y para monitorizar la respuesta del tratamiento.

Tabla 5. Interpretación de las pruebas de detección de infección por VHB(34).

Resultados test Screening					
HBsAg	Anti-HBc	Anti-HBs	Interpretación	Manejo	Vacunación
+	+	-	<i>Hepatitis B crónica</i>	<i>Necesidad de estudio adicional</i>	<i>No</i>
-	+	+	<i>Infección VHB pasada, resuelta</i>	<i>No manejo adicional salvo inmunocomprometidos o en tratamiento inmunosupresor o quimioterápico</i>	<i>No</i>
-	+	-	<i>Infección VHB pasada, resuelta o falso positivo</i>	<i>Estudio del DNA del VHB si paciente inmunocomprometido</i>	<i>Si, si no es de área con intermedia o alta prevalencia</i>
-	-	+	<i>Inmune</i>	<i>No estudio adicional</i>	<i>No</i>
-	-	-	<i>No infectado o no inmune</i>	<i>No estudio adicional</i>	<i>Si</i>

2.3.3. Evaluación de necroinflamación hepática y fibrosis

Las concentraciones de alanina sérica aminotransferasa (ALT) generalmente se correlacionan con la necroinflamación hepática en pacientes con infección crónica por VHB. La AASLD en 2018 sugirió que los puntos de corte para la ALT deberían ser de 35 U/litro para los hombres y de 25 U/litro para las mujeres (34) y niveles de ALT más elevados, que van de 40 a 70 UI/litro estarían vinculados a cirrosis y muertes relacionadas con el hígado (39).

La biopsia percutánea del hígado es tradicionalmente la mejor medida diagnóstica a utilizar al evaluar la fibrosis hepática en ensayos clínicos, así como para la determinación del pronóstico del paciente y las intervenciones (40). Sin embargo,

su uso en la práctica clínica rutinaria es limitado debido a su naturaleza invasiva, el potencial de complicaciones graves, la dificultad con la selección de la ubicación correcta para la biopsia, la selección de una muestra que sea lo suficientemente grande, así como la heterogeneidad entre las lecturas patológicas (40).

Recientemente, para mejorar la precisión de la evaluación de la fibrosis, se han propuesto diferentes enfoques que combinan pruebas físicas y marcadores bioquímicos. En relación con las pruebas físicas encontramos distintas técnicas para valorar la rigidez del hígado. En primer lugar, el FibroScan (elastografía de ondas de cizalla) es una tecnología no invasiva que permite la cuantificación de la fibrosis y esteatosis hepática (41). Este dispositivo transmite una onda de cizallado seguida de una onda de ultrasonido a través de una sonda M estándar que permite medir, a través del Doppler, la rigidez hepática. Actualmente, el FibroScan se ha convertido en una de las mejores herramientas aplicables en todo el mundo para este fin debido a su inocuidad y eficacia; brindando una confianza clínica extra de apoyo en la gestión de los pacientes con infección crónica por VHB. El valor que resulta de calcular la mediana de las 10 determinaciones es el que se utiliza para establecer la rigidez del hígado. Los valores de elasticidad que puede detectar el Fibroscan están comprendidos entre 2,5 y 75 kPa y las personas sanas suelen tener en torno a 5,5 kPa. Los grados de fibrosis (F) en personas con enfermedad hepática se dividen en 4 siendo F0 = no fibrosis y F4 = máxima fibrosis o cirrosis. Los valores del Fibroscan se relacionan con los grados de fibrosis de la siguiente manera: *menor de 7,6 kPa = F0 - F1; 7.7 - 9,4 kPa = F2; 9,5 - 14 kPa = F3; superior a 14 kPa = F4*. Esta técnica puede discriminar entre fibrosis grave, fibrosis nula o mínima, y cirrosis (42), y es útil y precisa en enfermedades hepáticas, como la infección por VHB, VHC y hepatitis autoinmune (41). Por otro lado, la elastografía por resonancia magnética (MRE) evalúa la rigidez hepática con un método de imagen de contraste de fase que utiliza la propagación de ondas mecánicas (43). Una de las ventajas de la MRE en contra del FibroScan es que no ve alterados sus resultados en caso de obesidad o el nivel de ascitis, como sí podría ocurrir en el FibroScan. Además, es una prueba más objetiva debido a que es no dependiente del operador y es menos propensa a fallos técnicos. Sin embargo, la MRE es menos

rentable, más lenta de realizar y peor tolerada que un enfoque basado en ultrasonidos.

Simultáneamente, contamos con los biomarcadores de fibrosis hepática que se usan en combinación a las pruebas físicas. Los más conocidos y utilizados, son aquellos que emplean marcadores de laboratorio disponible en la práctica clínica habitual; como el índice de relación AST a plaquetas (APRI) y el índice de Forns. Los índices APRI y de Forns son modelos no invasivos a partir de datos rutinarios de laboratorio para la predicción de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica B. El propósito de estos índices es valorar la fibrosis en estos pacientes y disminuir la necesidad de la biopsia hepática (44). Luego, existen otras pruebas que incluyen marcadores bioquímicos específicamente relacionados con fibrinólisis o fibrinogénesis como gamma-glutamilttransferasa (GGT), bilirrubina total, alfa2-macroglobulina, apolipoproteína A1 y haptoglobina que han sido validados para su uso en pacientes con infección crónica por VHB y que son ampliamente utilizados en la práctica clínica (45). Otras pruebas o medidas específicas de fibrosis no invasiva basadas en suero son FibroMeter (46) y la puntuación mejorada de fibrosis hepática (ELF) (47).

2.4. Tratamiento

Actualmente, disponemos de una vacuna eficaz y de una terapia antiviral basada en análogos de nucleósidos o nucleótidos (terapia AN) que han demostrado reducir tanto las nuevas tasas de infección como el desarrollo de enfermedades hepáticas en personas positivas al VHB que se adhieren al tratamiento supresor a largo plazo. Los mecanismos y objetivos de los distintos fármacos que se están explorando son diversos; sin embargo, se reconoce universalmente la importancia de abordar la persistencia del ADNccc episomal, la existencia de ADN integrado del VHB en el genoma del huésped y la gran carga de antígeno, en particular del antígeno superficial de la hepatitis B. El tratamiento está orientado a prevenir la progresión de la enfermedad hepática a la cirrosis, carcinoma hepatocelular, trasplante de

hígado y muerte. Otro desafío importante es revitalizar la respuesta inmune agotada dentro del microambiente hepático.

Las terapias actuales para el manejo de la infección crónica por VHB incluyen peg-interferón (PEG-IFN) y análogos de nucleós(t)idos administrados por vía oral. Los análogos de nucleós(t)idos son la opción más ampliamente elegida a nivel mundial.

En el caso de las terapias con análogos de nucleós(t)idos, todas las asociaciones regionales están de acuerdo en que la terapia de primera línea debe ser con un antiviral oral con una fuerte barrera de resistencia: ya sea entecavir, TDF (tenofovir disoproxilo fumarato) o TAF (tenofovir alafenamida) (10,34,35). Además, el tratamiento a corto plazo con AN es factible para aquellos pacientes con HBeAg positivos que experimentan seroconversión a anti-HBe durante el tratamiento. Después de que se produzca la seroconversión de HBeAg, el tratamiento debe continuar durante al menos 1 año y, se espera, 3 años adicionales para lograr una respuesta duradera una vez que se suspenda el tratamiento. La continuación de la terapia durante al menos 3 años reduce las tasas de recaída a menos del 30% y acelera la pérdida posterior de HBsAg.

Puesto que la reducción de la morbimortalidad es difícil de estudiar, se han usado varios criterios de valoración como sustitutos para definir la respuesta al tratamiento. La normalización de concentraciones séricas de transaminasas (**respuesta bioquímica**), la mejoría de la histología hepática (**respuesta histológica**), el logro de cifras indetectables de ADN del VHB en el suero (respuesta virológica) y la desaparición de HBeAg con o sin anticuerpos anti-HBe (**respuesta serológica**). Para ello es fundamental que el tratamiento logre eliminar la replicación del VHB, lo que resulta en la normalización de los niveles de enzimas hepáticas y la resolución de la actividad necroinflamatoria.

Se ha demostrado que la supresión viral mantenida es una forma eficaz de bloquear y retrasar la progresión hacia cirrosis y conduce a la regresión de la fibrosis incluso en pacientes con cirrosis establecida. Dado que los estudios a largo plazo han demostrado que o bien la seroconversión a anti-HBe o la supresión duradera de ADN del VHB se asocia a una reducción de la cirrosis, una mejoría de la supervivencia y una reducción de las tasas de CHC, estos son los marcadores

sustitutos más comunes utilizados tanto en la práctica clínica como en ensayos clínicos para monitorizar la eficacia del tratamiento. También se ha estudiado la determinación cuantitativa de HBe y HBs pero no son claramente superiores a los anteriores en cuanto a la predicción de resultados a largo plazo. Además, también se están evaluando otros marcadores como el HBcrAg circulante y el ARN pregenómico como posibles marcadores adicionales de la replicación viral.

Actualmente, existen cinco análogos de nucleos(t)ide (AN) y dos tipos de interferón alfa (convencional y pegilado) aprobados para el tratamiento de la hepatitis B crónica (48). Las principales ventajas de los AN son la buena tolerancia y la potente actividad antiviral asociada con altas tasas de respuesta. Por otro lado, las ventajas de PEG-IFN incluyen un curso finito de tratamiento, la ausencia de resistencia a los medicamentos y la oportunidad de obtener una respuesta duradera después del cese del tratamiento. Sin embargo, la respuesta sostenida al interferón por sí sola se logra sólo en una minoría de pacientes, y los efectos secundarios son comunes, lo que limitan su uso clínico. Dado que estos antivirales (AN) se toleran mejor que el PEG-IFN-alfa, se utilizan a largo plazo para la supresión del virus y para mejorar la afectación histológica. A diferencia del IFN-alfa, los nucleós(t)idos se pueden utilizar en el contexto de la descompensación hepática e incluso, pueden evitar o retrasar la necesidad de trasplante. Sin embargo, con el tiempo se desarrollan resistencias a algunos de estos antivirales.

La terapia con análogos de nucleós(t)idos (NA), se asocia, por un lado, con una fuerte supresión de ADN del VHB y por otro, con una disminución muy lenta de los niveles de HBsAg, lo cual indica que el aclaramiento inmune es débil. Además, no consigue bloquear la transcripción continua de genomas virales integrados en el núcleo de los hepatocitos (49). Los fármacos autorizados en la actualidad son la lamivudina, el adefovir dipivoxilo, la telbivudina, el entecavir, el tenofovir disoproxilo fumarato (TDF) y el tenofovir alafenamida (TAF). Todos estos fármacos suprimen la replicación del VHB, pero no pueden eliminar directamente el ADNccc; por tanto, cuando se suspende el tratamiento, se produce la recidiva de la viremia en la mayoría de los pacientes. Los pacientes que reciben tratamiento con análogos de nucleós(t)idos (AN) deben realizarse la prueba del ADN del VHB para evaluar la

respuesta del tratamiento. La falta de supresión del ADN del VHB para alcanzar niveles indetectables para el sexto mes de tratamiento con telbivudina y lamivudina o por doce meses de tratamiento con adefovir se asocia a mayor riesgo de resistencia terapéutica. Por lo tanto, en el caso en el que se detecte falta de respuesta a la terapia antiviral, se recomienda el uso de un agente más potente al que el virus no sea resistente (10,34,35). El nivel de ADN del VHB basal o en tratamiento también predice la respuesta al tratamiento con peg-interferon (50).

Actualmente, PEG-IFN podría obtener una mayor tasa de seroconversión de HBeAg en un período limitado de tratamiento mientras que entecavir y tenofovir tienen un potente efecto antiviral, baja incidencia de resistencia al fármaco y buena seguridad. Ver tabla 6. Por todo ello, AASLD Y EASL han catalogado estos antivirales como los de primera línea para el tratamiento de la infección crónica por VHB.

Tabla 6: Eficacia de la terapia antiviral de primera línea (9)

HBeAg +	Peg-IFN	Entecavir	Tenofovir Disoproxilo Fumarato	Tenofovir Alafenamida
<i>Supresión DNA-VHB (%)</i>	30-42(<2.000-40.000 UI/ml) 8-14 (<80 UI/ml)	61(<50-60 UI/ml)	76 (<60 UI/ml)	73 (<29 UI/ml)
<i>Pérdida HBeAg (%)</i>	32-36	22-25	-	22
<i>Seroconversión HBeAg (%)</i>	29-36	21-22	21	18
<i>Normalización ALT (%)</i>	34-52	68-81	68	-
<i>Pérdida HBsAg (%)</i>	2-7 11 (a los 3 años postratamiento)	4-5	8	1

HBeAg -	Peg-IFN	Entecavir	Tenofovir Disoproxilo Fumarato	Tenofovir Alafenamida
<i>Supresión DNA-VHB (%)</i>	43 (<4.000 UI/ml) 19 (<80 UI/ml)	90-91(<50-60 UI/ml)	93(<60 UI/ml)	90(<29 UI/ml)
<i>Normalización ALT (%)</i>	59	78-88	76	81
<i>Pérdida HBsAg (%)</i>	4	0-1	0	<1

Varios estudios han declarado que el tratamiento antiviral con análogos de nucleos(t)ide (AN) podría retrasar la progresión de la enfermedad hepática, así como, el riesgo de desarrollo y recurrencia del HCC (51,52). El problema radica en que la terapia NA no está recomendada en la mayoría de las directrices de práctica clínica debido a su alto costo, resistencia a los medicamentos y alta tasa de eventos adversos.

Las características clave de las nuevas directrices de la EASL incluían definiciones actualizadas de las diferentes fases de la infección crónica por VHB utilizando el estado de HBeAg, así como la inclusión de tenofovir alafenamida (TAF) como tratamiento de primera línea. En esta guía se recomienda iniciar el tratamiento cuando el nivel de ADN del VHB sea mayor de 2.000 UI/ml, con un nivel de ALT superior al límite superior de normalidad (ULN) y/o al menos necroinflamación hepática moderada o fibrosis. También recomienda tratamiento si el nivel de ADN del VHB es mayor a 20.000 UI/ml con un nivel de ALT dos veces superior al límite superior de normalidad (ALT>2xULN) y en todos los casos de cirrosis con ADN detectable del VHB. El valor de ULN para la EASL quedó fijado en 40 U/litro.

Por otro lado, tenemos que la AASLD en la cual se introdujo una actualización importante que fue el aumento del umbral ALT para el tratamiento, con el límite superior de normalidad que se cambia a 35 U/litro para los hombres y 25 U/litro para las mujeres. La AASLD recomienda iniciar el tratamiento cuando el nivel de

ALT sea más de dos veces superior al límite superior de normalidad ($ALT > 2 \times ULN$) y el nivel de ADN de VHB sea mayor a 2.000 UI/ml (HBeAg negativo) o mayor a 20.000 UI/ml (HBeAg positivo). En relación con los cirróticos también recomienda su tratamiento siempre que el nivel de ADN del VHB sea mayor a 2.000 UI/ml. Además, incluye otros factores como la edad superior a 40 años, los antecedentes familiares de HCC, el tratamiento previo y la presencia de manifestaciones extrahepáticas. Cabe mencionar que un grupo de expertos publicó un algoritmo muy práctico, una revisión exhaustiva y recomendaciones sobre la detección del VHB, la evaluación previa al tratamiento, el tratamiento y la vacunación, que se conoce colectivamente como el algoritmo de tratamiento estadounidense (ATA). La cual tuvo su última actualización en el año 2015.

Las directrices de tratamiento se actualizan periódicamente para incorporar los nuevos desarrollos en la práctica clínica. Las principales directrices internacionales en las que se ha apoyado este estudio se resumen en la siguiente tabla. Ver tabla 7.

Tabla 7. Últimas recomendaciones internacionales para el control y tratamiento de la hepatitis B crónica (1).

Paso de gestión	EASL 2017	AASLD 2018
<i>Cuando iniciar el tratamiento</i>	<p><i>Nivel de ADN del VHB >2.000 UI/ml, nivel ALT >ULN, y/o al menos necro-inflamación hepática moderada o fibrosis.</i> ULN (40 U/litro).</p> <p><i>Cirrosis compensada o no con ADN detectable del VHB.</i></p> <p><i>Nivel de ADN del VHB de >20.000 UI/ml y nivel ALT >2 x ULN.</i></p> <p><i>HBeAg positivo, alto nivel de ADN del VHB, y edad > 30 años.</i></p> <p><i>Antecedentes familiares de HCC o cirrosis y manifestación extrahepática</i></p>	<p><i>Nivel ALT >2 x ULN y el nivel de ADN del VHB de >2.000 UI/ml (HBeAg negativo) o >20.000 UI/ml (HBeAg positivo).</i> ULN (35 U/L hombres y 25 U/L mujeres)</p> <p><i>Cirrosis con nivel de ADN del VHB de > 2.000 UI/ml.</i></p> <p><i>Otros factores incluyen la edad >40 años, los antecedentes familiares de HCC, el tratamiento previo y la presencia de manifestaciones extrahepáticas.</i></p>
<i>Tratamiento</i>	<i>ETV, TDF, TAF, PEG-IFN alfa</i>	<i>ETV, TDF, PEG-IFN alfa</i>
<i>Cuando interrumpir tratamiento</i>	<p><i>Confirmada la pérdida de HBsAg.</i></p> <p><i>HBeAg no cirrótico positivo con seroconversión y ADN de VHB indetectable después de 12 meses de terapia de consolidación.</i></p> <p><i>HBeAg no cirrótico negativo con ADN indetectable > 3 años.</i></p>	<p><i>Pérdida de HBsAg.</i></p> <p><i>No recomendado en pacientes con cirrosis</i></p>
<i>Cuándo retirarse</i>	<i>Similar a los pacientes ingenuos en el tratamiento ¿?</i>	<i>Sin recomendación específica</i>

Estos valores de corte eran arbitrarios al principio, pero actualmente, hay evidencia suficiente de que con estos niveles el riesgo de hepatopatía progresiva y de CHC aumenta. Estas directrices sugieren iniciar el tratamiento en pacientes con enfermedad hepática potencialmente mortal y considerar el tratamiento en aquellos pacientes en fase de aclaramiento inmune o fase negativa del VHB e antígeno (HBeAg-) (34,35). Actualmente es controvertido tratar a aquellos pacientes que están fuera de las pautas de tratamiento.

A su vez, a la hora de evaluar la eficacia del tratamiento antiviral AN se sugiere que la cuantificación del ADN circular covalentemente cerrado del VHB (DNAccc) podría ser de gran importancia (53). El principal problema para la cuantificación del mismo radica en que es preciso tomar una biopsia hepática invasiva. Por ello, se han buscado otros marcadores para evaluar la eficacia del tratamiento. Estudios recientes encontraron que el antígeno suero relacionado con el núcleo de hepatitis B (HBcrAg) es un marcador potencial para el ADN total intrahepático del VHB y el VHB DNAccc (54,55). Por ello, en pacientes tratados o no tratados con NA, los niveles más altos de HBcrAg pueden estar asociados con un mayor riesgo de cáncer de hígado y cirrosis (55). Además, también es útil para predecir la respuesta al tratamiento antiviral y la recaída después de la interrupción de la NA en pacientes con infección crónica por VHB (56). Por lo tanto, HBcrAg puede ser un indicador eficaz de la presencia de cccDNA en el hígado y puede ser útil para la vigilancia y el curso clínico para pacientes con infección crónica por VHB.

Para concluir y en parte justificar el estudio, se debe agregar que concretamente, algunos pacientes asintomáticos pueden cursar con un alto nivel de ADN del VHB y un nivel normal de alanina aminotransferasa (ALT). Estos pacientes caracterizados por bajos niveles de inflamación hepática y cirrosis son individuos con infección crónica por VHB silente o no manifestada. No obstante, la ausencia de marcadores serológicos de inflamación hepática no se asocia con la ausencia de una respuesta de células T específica del VHB (57). Actualmente, se considera que las respuestas inmunes específicas del VHB ya existen durante las primeras fases de la infección crónica por VHB, y la destrucción inmune persistente de los hepatocitos inflamados es comparable a la fase de aclaramiento inmune (58). En

este momento de infección se objetiva un alto nivel de integración del ADN del VHB y expansión clonal dentro del hepatocito entre los pacientes en la fase inmuno-tolerante (59). Por este motivo, sería recomendable implantar un programa de cribado eficaz para detectar la prevalencia real de la infección crónica por VHB y en los casos que cumplieren criterios de tratamiento iniciar precozmente el mismo de manera que consiguiéramos disminuir el riesgo de progresión de la enfermedad hepática originada por VHB.

III. Hipótesis y Objetivos

3.1. Hipótesis:

El virus de la hepatitis B es una de las causas más importantes en el desarrollo de enfermedades hepáticas como la cirrosis o el cáncer de hígado. La realidad es que la vinculación con la atención es muy pobre en todo el mundo. El cribado poblacional permite diagnosticar pacientes asintomáticos los cuáles inconscientemente perpetúan la diseminación de la infección por VHB entre la población sana. Estudiar el estado de infección de la infección por VHB de los pacientes e identificar a aquellos candidatos a tratamiento según las últimas recomendaciones de las guías de práctica clínica (EASL y AASLD), permitiría contribuir a alcanzar el objetivo de la OMS en 2030.

3.2. Objetivos:

Objetivo principal:

- Describir la prevalencia de la infección crónica por el VHB en el Área Sanitaria Hospital General en población que ha participado en un programa de cribado poblacional.

Objetivos secundarios:

- Determinar el estado de infección mayoritario en la infección crónica por VHB.
- Determinar los pacientes con infección crónica por VHB candidatos a recibir tratamiento según las últimas directrices de las guías de práctica clínica (EASL Y AASLD).

IV. Materiales y métodos

4.1. Diseño del estudio:

Se trata de un estudio epidemiológico, de corte transversal, de tipo observacional y descriptivo, y de carácter retrospectivo.

Su objetivo general es de naturaleza descriptiva por lo que se espera que sea de utilidad para generar hipótesis etiológicas. Es transversal, en tanto que los datos fueron registrados en un momento concreto de tiempo (desde el 2019 hasta el año 2020), analizándose las variables consideradas de forma simultánea. Es observacional, dado que no ha existido manipulación de ningún factor ni se ha realizado asignación de ningún tipo, consistiendo la investigación en la observación, medida y análisis de determinadas variables que a la luz de la reciente investigación están relacionadas de manera más significativa con el fenómeno de estudio. Por último, es de carácter retrospectivo puesto que el fenómeno objeto de estudio ya había ocurrido en el momento en el que se realiza la investigación.

4.2. Contexto del estudio:

El virus de la hepatitis B es una de las causas más importantes en el desarrollo de enfermedades hepáticas como la cirrosis o el cáncer de hígado. La realidad es que la vinculación con la atención es muy pobre en todo el mundo. Algunas razones de estas bajas tasas de vigilancia, diagnóstico y tratamiento incluyen la naturaleza asintomática de la hepatitis B crónica, la falta de terapia curativa con una duración del tratamiento finita y un desconocimiento de la enfermedad tanto por los profesionales sanitarios como de los pacientes. Sin embargo, la reciente aparición de nuevas terapias que podrían resultar curativas nos hace plantearnos la necesidad de realizar un cribado poblacional para detectar a los pacientes candidatos a recibir tratamiento. Este estudio se enmarca en el ámbito de la estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas, hacia el fin de las hepatitis víricas, promovido por la Organización Mundial de la Salud para el periodo 2016-2021.

4.3. Participantes del estudio:

La población de estudio son los pacientes testados para el VHB en el Servicio de Microbiología del Hospital General Universitario de Valencia entre los años 2019 y 2020. En este estudio analizará retrospectivamente los resultados de 17.790 pacientes de la provincia de Valencia que fueron sometidos a una serología para el cribado del VHB.

El cribado positivo para contacto con VHB vendrá determinado por la presencia del HBsAg+, ausencia de anti-HBsAg+, anti-HBcore+, HBeAg+ y/o anti-HBeAg+ y la cuantificación de ADN de VHB en muestra sanguínea.

Una vez testados los 17.790 pacientes incluidos en el estudio, analizaremos en profundidad sólo aquellos pacientes con diagnóstico de infección o portadores del VHB.

Tabla 8: Criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Todos los pacientes estudiados con screening positivo, portadores o infección crónica por VHB durante los años 2019 y 2020.	No hay criterios de exclusión porque seleccionamos y evaluamos a todos los pacientes con un resultado positivo en el screening (Ag HBs positivo) para VHB con independencia de sus características individuales.

Además, es preciso remarcar que, al tratarse de un estudio de prevalencia retrospectivo, no es posible calcular el tamaño muestral necesario para poder realizar inferencia estadística dado que el cálculo del tamaño muestral depende de la prevalencia.

4.4. Variables y recogida de datos:

En primer lugar, este estudio analizará retrospectivamente los resultados de 17.790 pacientes de la provincia de Valencia que fueron sometidos a la detección del VHB en los distintos centros de salud entre los años 2019 y 2020. Los datos se extrajeron de la base de datos del Sistema Informático del Laboratorio (SIL) del servicio de

Microbiología del Hospital general de Valencia mediante una reunión con la directora de este trabajo. Por otro lado, el procedimiento consiste en una estrategia poblacional que no tenga en cuenta el riesgo y vulnerabilidad de los pacientes. De manera que se hará un muestreo consecutivo de aquellos pacientes que fueron testados para la detección de VHB. El cribado de detección de VHB se realizaba a través de una muestra de sangre en la cual se realiza un estudio serológico en busca de los marcadores de VHB anteriormente citados. Además, se recogerán las variables, que a continuación se desarrollarán, en una base de formato Excel que garantice la anonimidad de los pacientes.

Las variables que vamos a estudiar son las siguientes:

-Grupo etario: variable independiente, cualitativa y ordinal

- Menores de 20 años
- Entre 20 y 35 años
- Entre 36 y 50 años
- Entre 51 y 65 años
- Entre 66 y 80 años
- Mayores de 80

-Sexo: variable independiente, cualitativa, nominal y dicotómica

- Hombre
- Mujer

-País de nacimiento: variable independiente, cualitativa y nominal.

- España
- País extranjero (Rumania, Marruecos, Pakistan...)

-Anticuerpo anti-core del virus de la hepatitis B (anti-HBc): variable independiente, cualitativa y nominal.

- Positivo
- Negativo
- Indeterminado

-Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (Ag HBs): variable independiente, cualitativa y nominal.

- Positivo
- Negativo
- Indeterminado

-Anticuerpo frente al Ag de superficie del VHB (anti-AgHBs): variable independiente, cualitativa y nominal.

- Positivo (>10 UI/ml)
- Negativo
- Indeterminado

-Antígeno e del virus de la hepatitis B (anti-AgHBe): variable independiente, cualitativa y nominal.

- Positivo
- Negativo
- Indeterminado

-Anticuerpo frente al Ag e del virus de la hepatitis B (anti-AgHBe): variable independiente, cualitativa y nominal.

- Positivo
- Negativo
- Indeterminado

-Cuantificación del ADN plasmático del virus de la hepatitis B (carga viral VHB): variable independiente, cualitativa y nominal.

- Carga viral baja: valores de 0 o inferiores a 20 UI/ml
- Carga viral intermedia: valores comprendidos entre 20 UI/ml y 999 UI/ml
- Carga viral alta: valores iguales o superiores a 1.000 UI/ml

-Logaritmo de la carga viral: variable independiente, cuantitativa y continúa.

-Transaminasas: variable independiente, cualitativa y nominal.

Para cuantificar el nivel de transaminasas nos hemos basado en los límites superiores de normalidad de la AASLD en los cuales se considera que un valor elevado de niveles de transaminasas es aquel que supera los 25 U/litro (34).

- Valores elevados cuando son igual o mayores a 25 U/litro
- Valores en rango de normalidad si son menores de 25 U/litro

-Rigidez hepática medida por Fibroscan

- *F0 - F1= menor de 7,6 kPa*
- *F2 =7.7 - 9,4 kPa*
- *F3 =9,5 - 14 kPa*
- *F4= superior a 14 kPa*

-Otras variables.

Tabla 9: Datos registrados en el documento Excel.

Nº historia, nº sanitario y nombre del paciente (encriptado)
Fecha de nacimiento, edad y sexo.
Tipo y descripción de la muestra.
Centro de extracción médico.
Diagnóstico.
Fecha de toma de muestra.
Carga viral
HBsAg (positivo o negativo)
Anti-HBsAg (positivo o negativo)
HBeAg (positivo o negativo) Anti-HBe (positivo o negativo)
Anti-HBcore (positivo o negativo)

4.5. Análisis estadístico:

En primer lugar, se trata de un estudio descriptivo observacional de 17.790 pacientes que tras la prueba de detección de VHB, 115 casos obtuvieron un resultado positivo para infección por VHB. El período estudiado fue de enero de 2019 a diciembre de 2020. Se recogió la información de las bases de datos del Hospital General de Valencia a través de una reunión con la directora de este trabajo, la Dra. María Dolores Ocete Mochon. Cabe mencionar, que la base de datos fue encriptada de modo que garantizase la protección de datos de los pacientes.

En cuanto al análisis estadístico de las variables cualitativas y cuantitativas de las que se disponía, se realizó a través del programa Microsoft Office Excel. Una vez recogidos todos los datos en el documento de Excel anonimizado, aplicaremos distintos filtros para estudiar las distintas variables individualmente.

Búsqueda bibliográfica:

En primer lugar, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura previa acerca de la prevalencia, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis B que proporciona los conocimientos necesarios para la comprensión de la enfermedad y del trabajo. Las búsquedas se realizaron en inglés y castellano; preferentemente se acotaron a los últimos 15 años. En este estudio, fueron aceptados aquellos trabajos que nos aportaban información de la prevalencia de la enfermedad en distintos países del mundo, así como, aquellos que informaban del desconocimiento de la misma, la cantidad de sujetos en tratamiento o, por el contrario, no tratados, pero sí diagnosticados. Por último, también se incluyeron las nuevas guías de práctica clínica o artículos que recogían los avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección crónica por el VHB.

Las plataformas utilizadas fueron:

- **Pubmed:** base de datos MEDLINE con su tesauro MESH
- **AASLD**
- **EASL**
- **APASL**

➤ **Centers for disease control and prevention (CDC)**

Las palabras clave que fueron empleadas fueron:

- Virus Hepatitis B
- Prevalencia
- Diagnóstico
- Tratamiento

En primer lugar, haremos un estudio de las variables cualitativas a través del uso de proporciones. Como ya se ha mencionado, haremos una distinción entre pacientes con un resultado negativo y aquellos con un diagnóstico positivo para infección o contacto por VHB. Una vez agrupados todos los pacientes con cribado positivo, evaluaremos la proporción para cada sexo, la distribución geográfica de la infección por VHB y la proporción entre los distintos rangos de edad los cuales hemos definido como:

- menores de 20
- 20-35
- 36-50
- 51-65
- 66-80
- mayores de 80 años.

A continuación, en el algoritmo de la figura 3 se aplican filtros a cada marcador serológico que nos permite estudiar el estado de cada uno de ellos para que en segunda instancia podamos definir el estado de infección mayoritario en nuestra población. Cabe mencionar, que el anticuerpo anti-HBcAg será el marcador principal para el diagnóstico de infección crónica por VHB.

Una vez detectado a estos pacientes, determinaremos la presencia del antígeno de superficie del VHB (HBsAg); en caso de ser HBsAg negativo podremos clasificar a nuestros pacientes como curados, mientras que aquellos con un resultado positivo para HBsAg serán sujetos con infección crónica. En sujetos con infección crónica por VHB debemos determinar si el VHB continúa replicando, razón por la cual, el

siguiente marcador serológico que estudiaremos será el estudio del HBeAg y el Ac anti-HBe; ver figura 3.

En el caso de que HBeAg sea positivo determinará que el paciente, no sólo tiene infección activa, sino que además el virus continúa replicando y con ello tiene un mayor riesgo de progresión de la enfermedad hepática a cirrosis o CHC.

En cambio, sujetos con HBeAg negativo son pacientes que a priori no estarán replicando. Sin embargo, no podemos quedarnos en este nivel de estudio puesto que, distintos estudios, han demostrado que una alta cuantificación de ADN del VHB (carga viral) detectable en sangre o suero puede determinar un estado de replicación activo en algunos pacientes HBeAg- (10,34,35). Por este motivo, de forma paralela haremos una cuantificación de la carga viral en sangre de todos los pacientes positivos para anti-HBcAg clasificándolos en 3 grupos; pacientes con carga viral indetectable o menor de 20 UI/ml, pacientes con carga viral detectable mayor o igual a 20 UI/ml pero menor de 1.000 UI/ml y pacientes con alta carga viral >1.000 UI/ml.

Los pacientes identificados como infección crónica por VHB (Ac anti-HBc+/ Ag HBs+) se clasificaron de acuerdo a la clasificación de la AASLD (34). Las fases evolutivas de la infección crónica por VHB se muestran en la tabla 4. Para ello, se evaluó el grado de afectación hepática medido por el nivel de transaminasas y valor de rigidez hepática medido a través de Fibroscan.

En segunda instancia, se pudo determinar el grado de asociación que existe entre la carga viral y el grado de daño hepático. Para ello emplearemos la regresión lineal simple con “r” como valor principal de relación y R² (r cuadrado) como valor de variabilidad.

Como resultado del estudio, podremos describir la prevalencia de la infección crónica por VHB, determinando el estado de infección mayoritario y detectando a aquellos pacientes candidatos a recibir tratamiento según las pautas de las últimas guías clínicas (10,34).

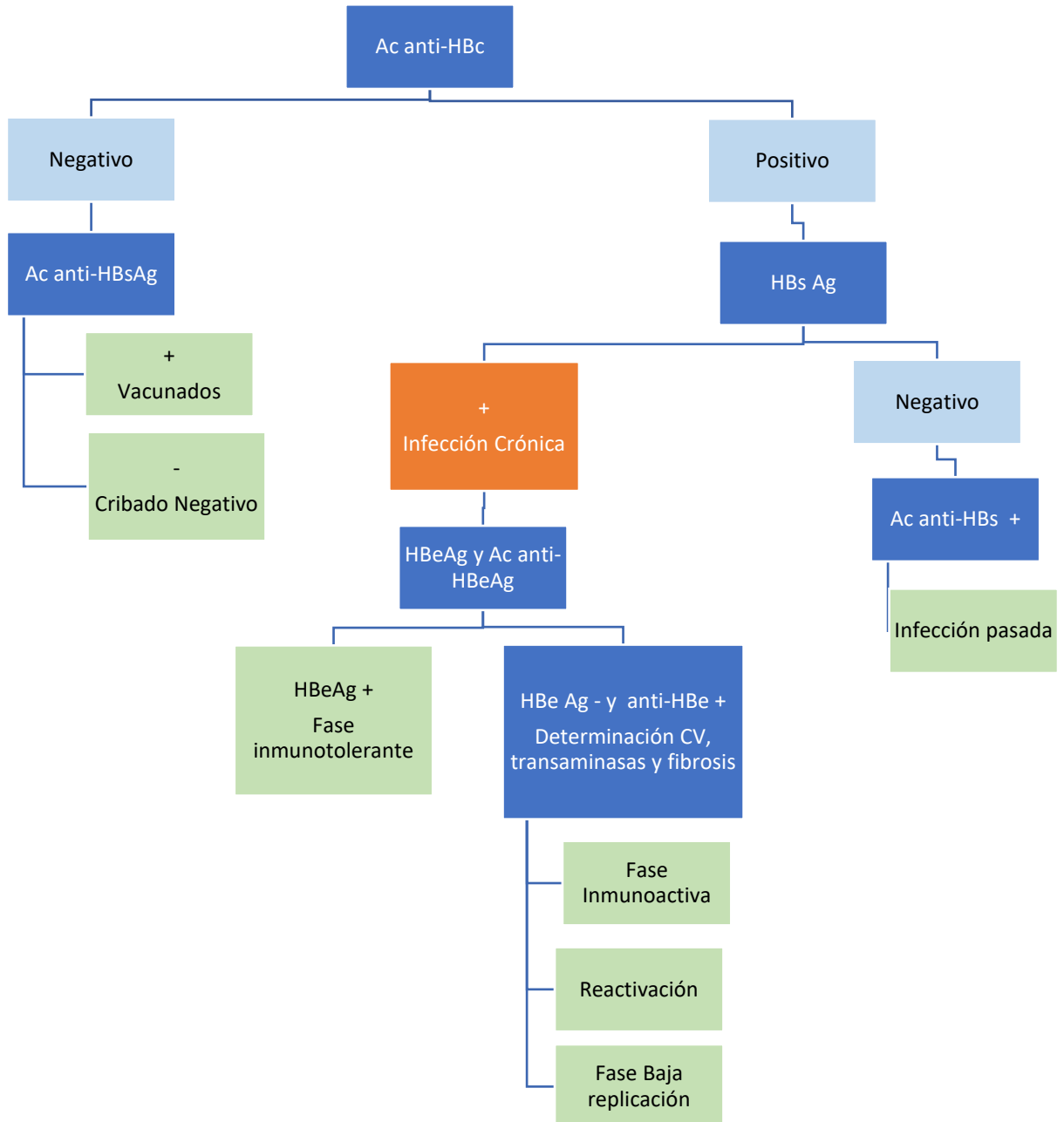


Figura 3. Algoritmo del cribado para infección por VHB.

Tabla 4. Fases de la hepatitis B crónica (34)

<i>Características de las siguientes fases</i>				
<i>Immunotolerante</i>	<i>Inmunoactiva</i>	<i>Baja replicación</i>	<i>Reactivación</i>	<i>Remisión</i>
<i>Ocurre en pacientes con infección perinatal</i>	<i>Niveles de DNA altos o fluctuantes</i>	<i>Niveles de DNA bajos o no detectables</i>	<i>Fluctuaciones en los niveles de DNA y ALT</i>	<i>Después de muchos años algunos pacientes</i>
<i>Inflamación hepática mínima</i>	<i>Niveles de ALT elevados o fluctuantes</i>	<i>Niveles de ALT normales</i>	<i>Usualmente</i>	<i>pueden entrar en fase de remisión</i>
<i>Puede durar desde 1 año a décadas</i>	<i>Inflamación activa y daño hepático</i>	<i>Inflamación leve y mínima fibrosis</i>	<i>pacientes mayores con enfermedad hepática más avanzada</i>	<i>No se considera curación porque sigue presente el DNA del VHB</i>
<i>Puede conducir a infección crónica</i>	<i>Puede conducir a infección crónica</i>	<i>Puede haber fibrosis debido a daño hepático previo</i>	<i>Infección crónica</i>	<i>HBeAg- y anti-HBeAg +</i>
<i>Niveles normales de ALT</i>	<i>HBeAg- y anti-HBeAg +</i>	<i>Infección crónica</i>	<i>HBeAg- y anti-HBeAg +</i>	<i>HBeAg- y anti-HBeAg +</i>
<i>Niveles de DNA del VHB altos</i>	<i>HBeAg- y anti-HBeAg +</i>	<i>HBeAg- y anti-HBeAg +</i>	<i>HBsAg+</i>	<i>HBsAg-</i>
<i>HBeAg+</i>	<i>HBsAg+</i>	<i>HBeAg- y anti-HBeAg +</i>		
<i>HBsAg+</i>		<i>HBsAg+</i>		

4.6. Aspectos Éticos:

Acorde con los **aspectos éticos** que deben cumplirse en una investigación científica este trabajo se ajusta a las directrices éticas de la Declaración de la Asociación Médica Mundial de Helsinki (2013) y fue aprobado por el comité de ética de investigación (CEIM). Además, este trabajo cumple la ley de investigación biomédica y la ley de protección de datos (2018). Conviene subrayar que todos los pacientes cumplimentaron el consentimiento informado y que los datos de los pacientes fueron anonimizados para proteger la privacidad individual de los pacientes.

V. Resultados

En el presente estudio se han recogido datos de 17.790 pacientes que fueron sometidos a una prueba de detección de VHB mediante muestra sanguínea, obtenidos de una base de datos encriptada del Hospital General de Valencia. La base de datos abarca un periodo de dos años que comprende de enero de 2019 a diciembre de 2020. En el año 2019, se registraron el 76,74% de pruebas realizadas para el diagnóstico por VHB (N=13.653) mientras que en el año 2020 se registraron el 23,35% de peticiones (N=4.137). La figura 4, muestra la línea de tendencia actual representada por la función $y = -9.516x + 23.169$.

La muestra seleccionada es heterogénea y representativa de la población del área sanitaria Hospital General de Valencia dado que no existen criterios de exclusión para el estudio y los criterios de inclusión recoge a todos los pacientes que fueron testados para detectar VHB. Entre todos estos pacientes, analizaremos en profundidad las variables de aquellos pacientes con cribado positivo de infección por VHB.

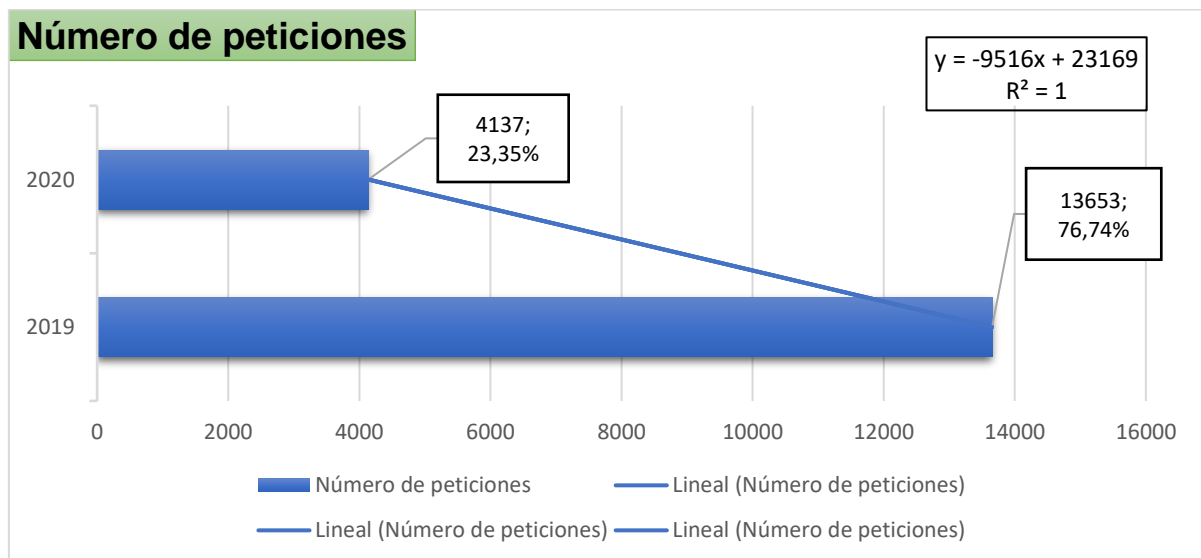


Figura 4. Número de peticiones en cada año.

5.1 Resultados Generales:

5.1.1. Resultados del cribado para infección por VHB

De los 17.790 pacientes a los cuales se les realizó una prueba de detección de VHB a través de marcadores serológicos y cuantificación de la carga viral se diagnosticaron 115 pacientes con cribado positivo de infección o contacto por el VHB, lo que supone una prevalencia de infección por VHB en la población estudiada del **0,64%**.

De los 115 casos, en el año 2019, se detectaron 100 pacientes, lo que corresponde al 86,95% mientras que en año 2020 se detectaron 15 pacientes (13,04%). Los datos se han representado en la figura 5.

Dos de los pacientes positivos para VHB del año 2020, ya habían sido detectados con anterioridad en el año 2019 y se trata por tanto de datos duplicados. Para evitar errores por duplicación de datos estos pacientes se consideraron diagnosticados en el año 2019.

Nº. Pacientes diagnosticados en las pruebas de cribado

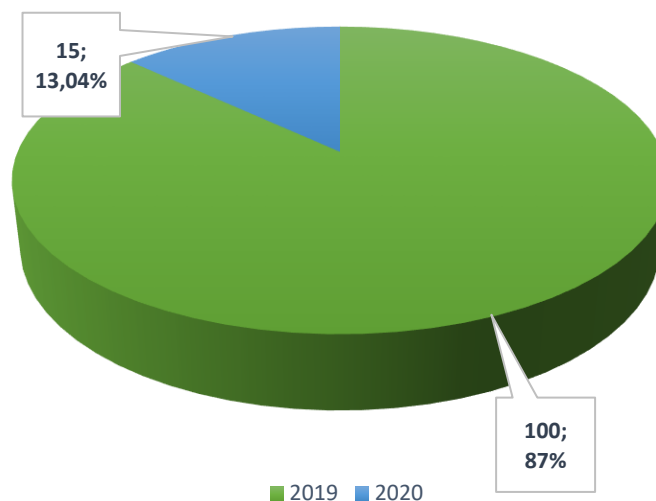


Figura 5. Número de pacientes diagnosticados en las pruebas de cribado: distribución por años.

A todos los pacientes con resultado positivo para VHB en las pruebas de cribado se les solicitó una cuantificación de la carga viral. Entre los 115 casos se pudo detectar ADN del VHB (considerando este cuando el valor de la carga viral fue > 20 UI/ml) en el **77,39%** de los pacientes ($n=89$) y el **22,60%** de los pacientes ($n=26$) tuvieron carga viral no detectable o detectable inferior a 20 UI/ml; ver figura 6.

Cabe mencionar, que más adelante en el estudio de correlación del logaritmo de la carga viral con el daño hepático sí se tendrán en cuenta aquellos pacientes con carga viral <20 UI/ml con un registro de $N=97$ pacientes con carga viral detectable.

Infected VHB

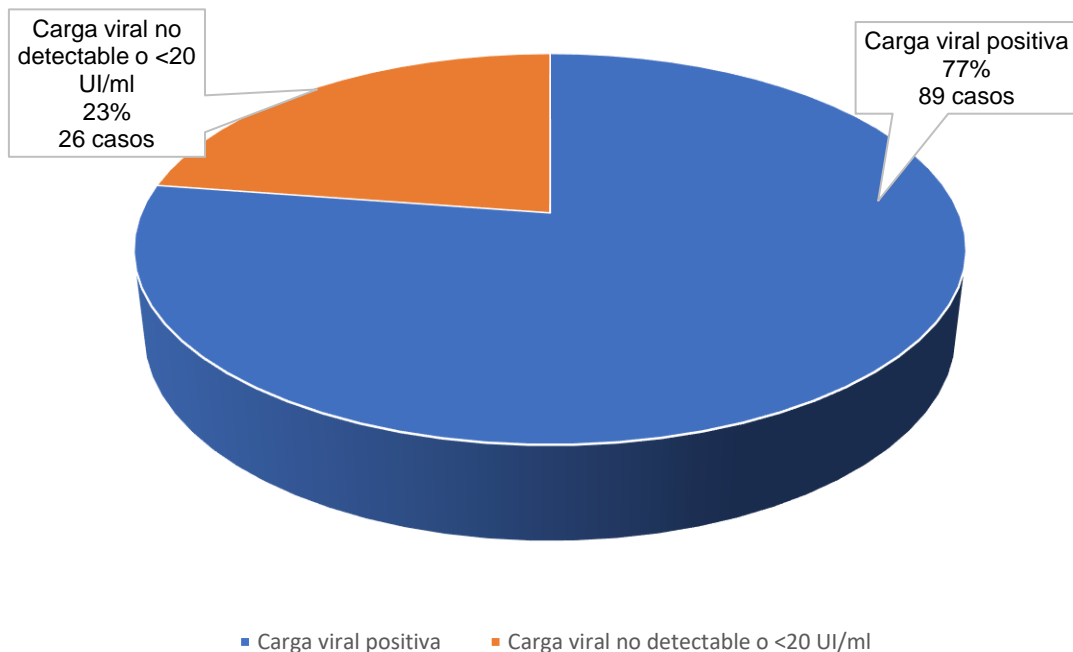


Figura 6. Representación de la viremia: en los pacientes con resultado positivo para VHB en las pruebas de cribado.

5.1.2. Características demográficas de los pacientes cribados para infección por VHB.

5.1.2.1. Sexo:

De los 13.653 pacientes cribados en el año 2019 se obtuvo que el 46,94% eran hombres (n=6.409) y 53,02% eran mujeres (n=7.240). En cambio, en 2020 se cribaron 4.137 pacientes entre los cuales 50,25% eran hombres (n=2.079) y 49,72% eran mujeres (n=2.057). Cabe mencionar la pérdida de información de esta variable en 5 sujetos del estudio; ver figura 7.

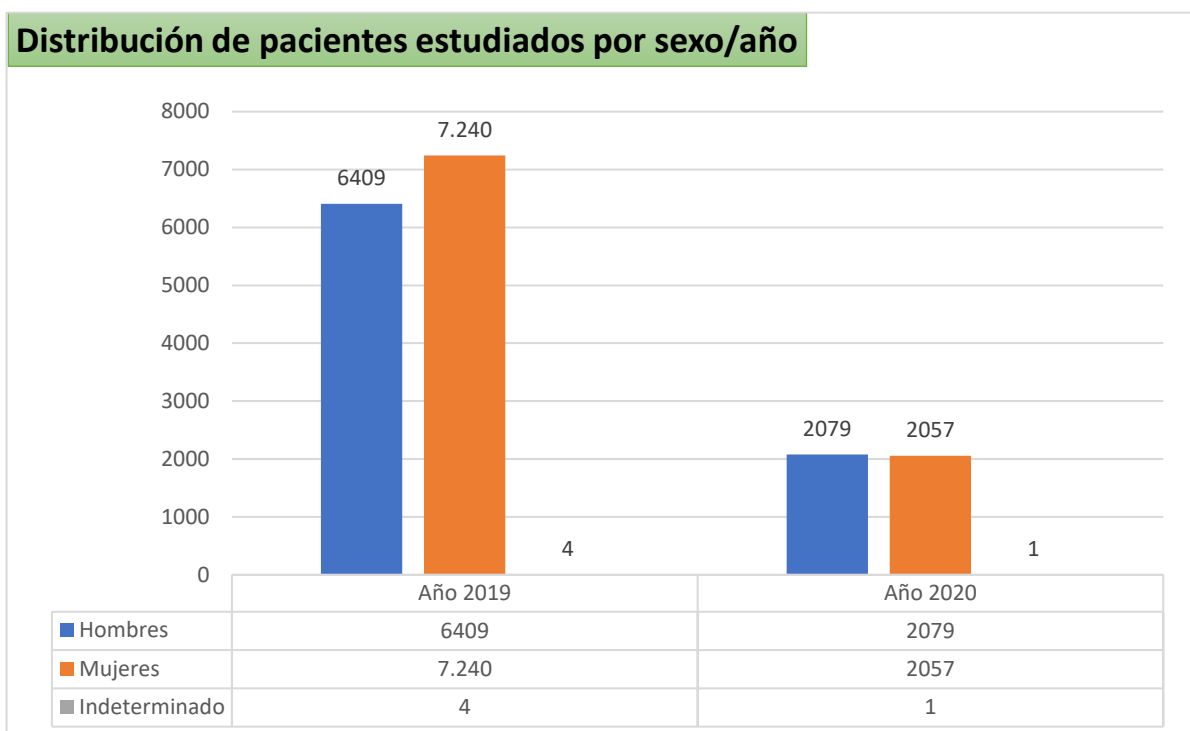


Figura 7. Distribución por sexo y año de los pacientes en los que se realizó cribado serológico del VHB.

De los 115 casos que finalmente obtuvieron un resultado de la prueba de detección de VHB positivo y que constituyen la muestra principal del estudio, el 59,13% de los casos eran hombres (n=68), y el 40,86 % mujeres (n=47); ver figura 8.

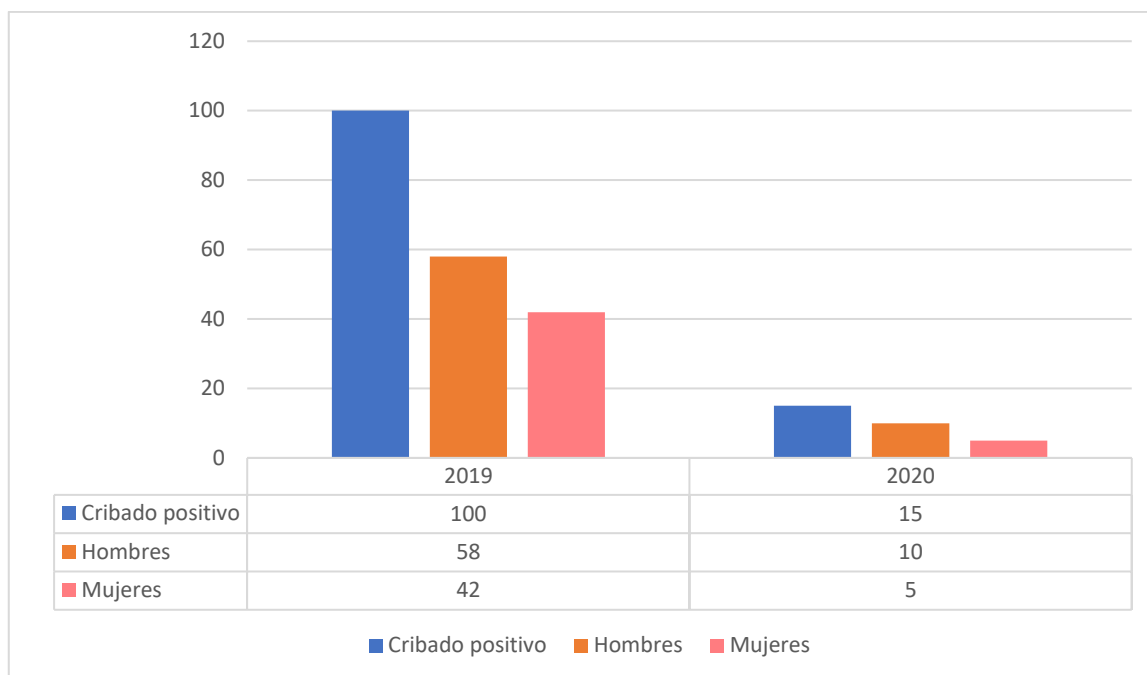


Figura 8. Distribución por sexo y año de los pacientes positivos para VHB en las pruebas de cribado.

5.1.2.2. Distribución por rango etario:

5.1.2.2.1. Distribución por rango etario de todos los pacientes en los que se realizo cribado del VHB.

Del total de 17.790 pacientes cribados, en el año 2019, se registraron el 76,74% de pruebas realizadas para el diagnóstico por VHB (n=13.653) mientras que en el año 2020 se registraron el 23,35% de peticiones (n=4.137).

El grupo etario más frecuente en la muestra es aquel comprendido entre los 36 y los 50 años (grupo etario 3) con un total de 6.212 casos, (34,91%). En el grupo comprendido entre los 20 y los 35 años (grupo etario 2) se encuentran 5.022 casos, (28,22%). Le sigue el grupo comprendido entre los 51 y 65 años (grupo etario 4) con 4.308 casos, (24,19%). Por otro lado, en el grupo comprendido por sujetos entre los 66 años y los 80 años (grupo etario 5) se encuentran 1.261 casos, (7,08%). Por último, en los grupos etarios 1 y 6 que abarcan a los menores de 20 años y mayores de 80 años respectivamente encontramos 522 en el primero y 105 en el

grupo etario 6 lo que correspondería a 2,93% y 0,59% para cada grupo etario respectivamente. Ver tabla 10 y figura 9.

Tabla 10. Número de casos en cada grupo etario.

Grupo etario	Nº de casos	Porcentaje
G1: 0-19 años	522	2,93%
G2: 20-35 años	5.022	28,22%
G3: 36-50 años	6.212	34,91%
G4: 51-65 años	4.308	24,19%
G5: 66-80 años	1.261	7,08%
G6: >80 años	105	0,59%

Distribución en grupos etarios

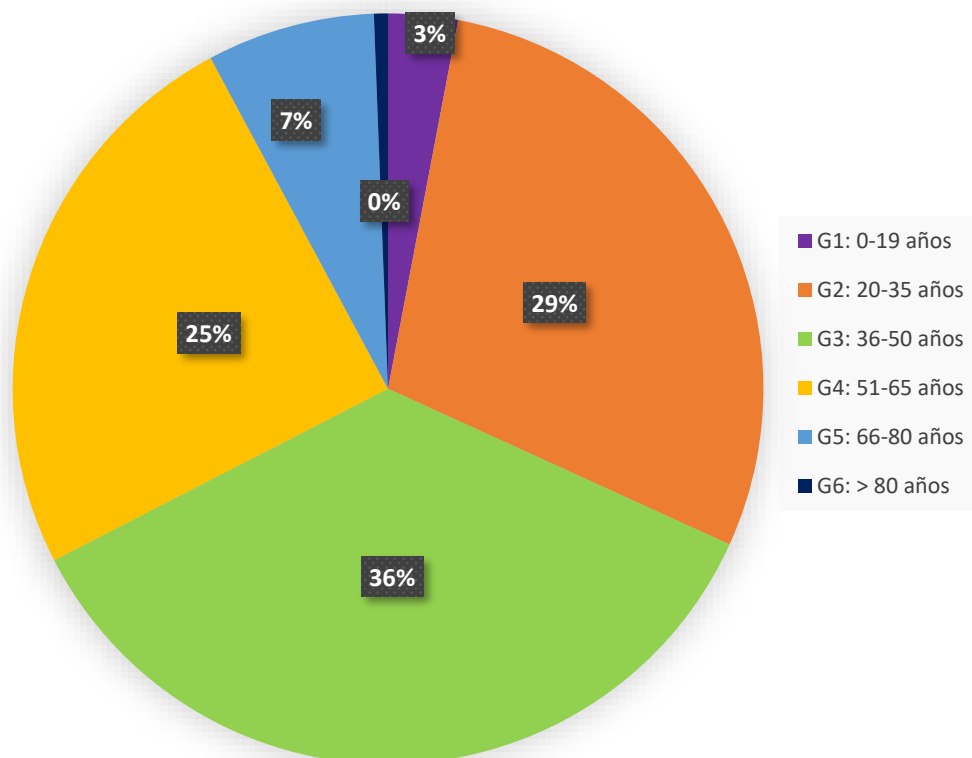


Figura 9. Distribución por grupos etarios de los participantes del estudio.

5.1.2.2.2. Distribución por rango etario de los pacientes positivos para el VHB en las pruebas de cribado:

Del total de 115 casos positivos para el VHB en las pruebas de cribado, el grupo etario más frecuente en la muestra es aquel comprendido entre los 36 y los 50 años (grupo etario 3) con un total de 42 casos, (36,52%). Sigue el grupo comprendido entre los 51 y 65 años (grupo etario 4) con 40 casos, (34,78%).

En el grupo comprendido entre los 20 y los 35 años (grupo etario 2) se encuentran 21 casos, (18,26%). Por otro lado, en el grupo comprendido por sujetos entre los 66 años y los 80 años (grupo etario 5) se encuentran 11 casos, (9,56%). Por último, en el grupo etarios 6, que recoge a los mayores de 80 años, encontramos un único caso que correspondería a 0,87%; ver tabla 11 y figura 10.

Tabla 11. Número de casos en cada grupo etario en pacientes positivos para el cribado.

Grupo etario	Rango de edad	Nº de casos	Porcentaje
1	0-19	0	0%
2	20-35	21	18,26%
3	36-50	42	36,52%
4	51-65	40	34,78%
5	66-80	11	9,56%
6	>80	1	0,87%

Distribución por edad y sexo

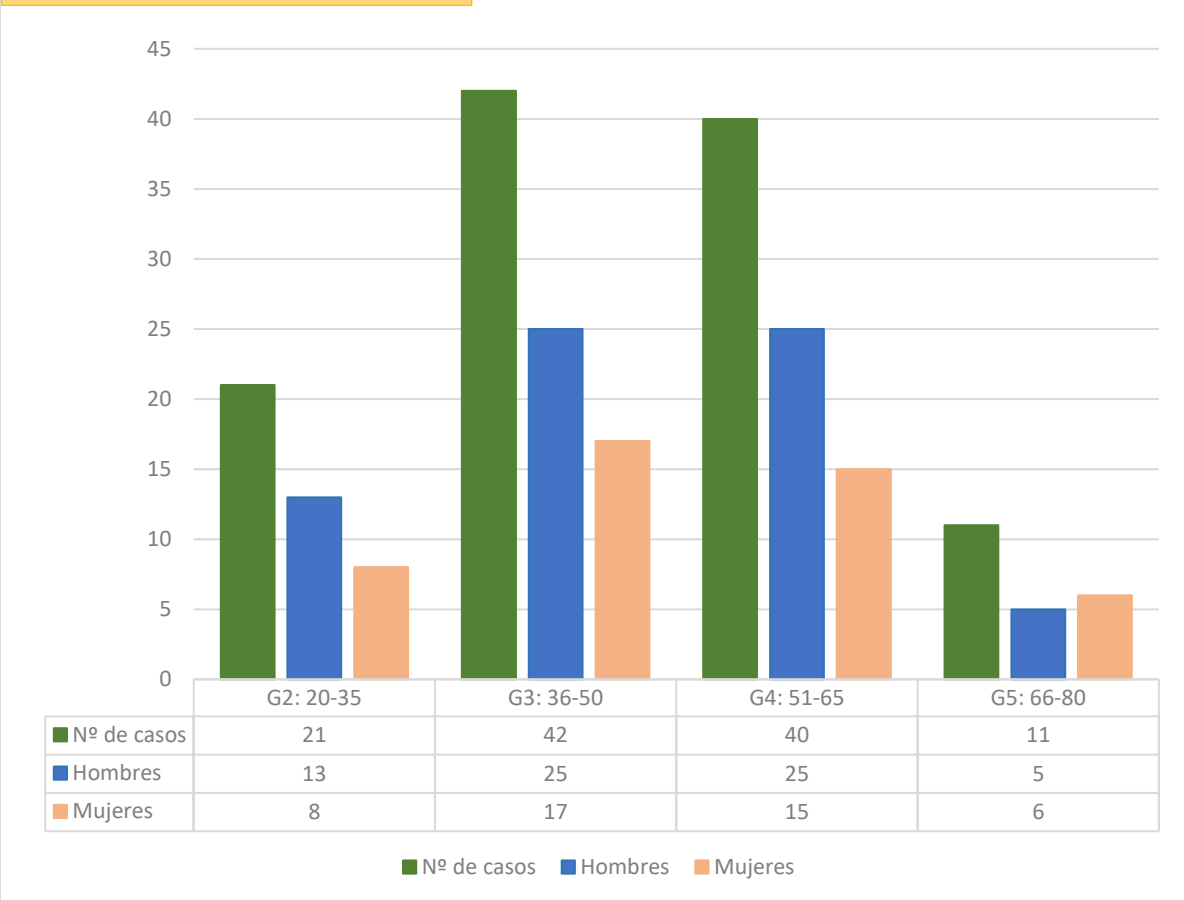


Figura 10. Distribución por edad y sexo en los pacientes con resultado positivo para VHB en las pruebas de cribado.

5.1.2.3. Distribución geográfica.

En cuanto a la distribución geográfica de la muestra, encontramos que un 41,73% de los 115 pacientes con resultado positivo para VHB en las pruebas de cribado son nacidos en España (n=48) y por el contrario un 32,17% son extranjeros (n=37). Este dato no constaba en 30 pacientes representando un 26,08% de la muestra. Ver figura 11.

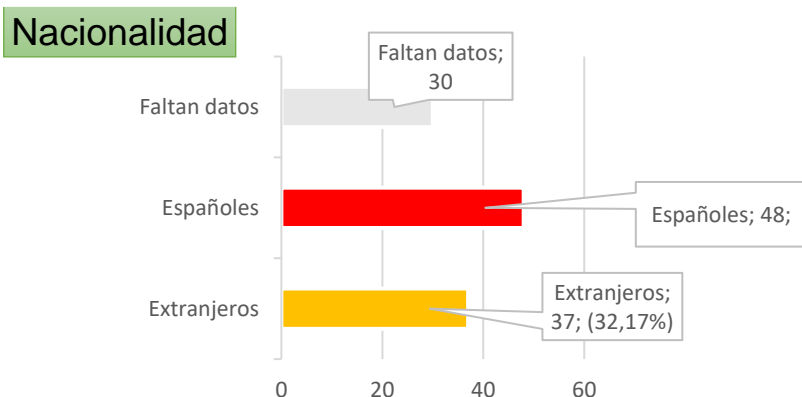


Figura 11. Distribución de la muestra entre extranjeros y españoles.

La nacionalidad de aquellos pacientes que presentaron una carga viral > 20 UI/ml (n=90) se muestra en la tabla 12. En 5 casos con carga viral > 20 UI/ml no constan el país de origen.

Los países de origen en los que se han detectado un mayor nº de pacientes positivos fueron China y Rumania donde se detectaron 5 casos, seguidos de Pakistán con 4 casos, pacientes procedentes de Ghana, Mali y Senegal 3 casos respectivamente, y finalmente se detectaron dos pacientes cuyo país de origen fue Guinea. Ver figura 12.

Tabla 12. Número de casos registrados por cada país

País de Origen	Nº. casos	País de Origen	Nº casos
Alemania	1	Liberia	1
Bulgaria	1	Mali	3
Burkina faso	1	Marruecos	1
China	5	Nigeria	1
Costa de marfil	1	Pakistán	4
Georgia	1	Perú	1
Ghana	3	Rumania	5
Guinea	2	Senegal	3
Guinea Bissau	1	Venezuela	1
Italia	1	España	48

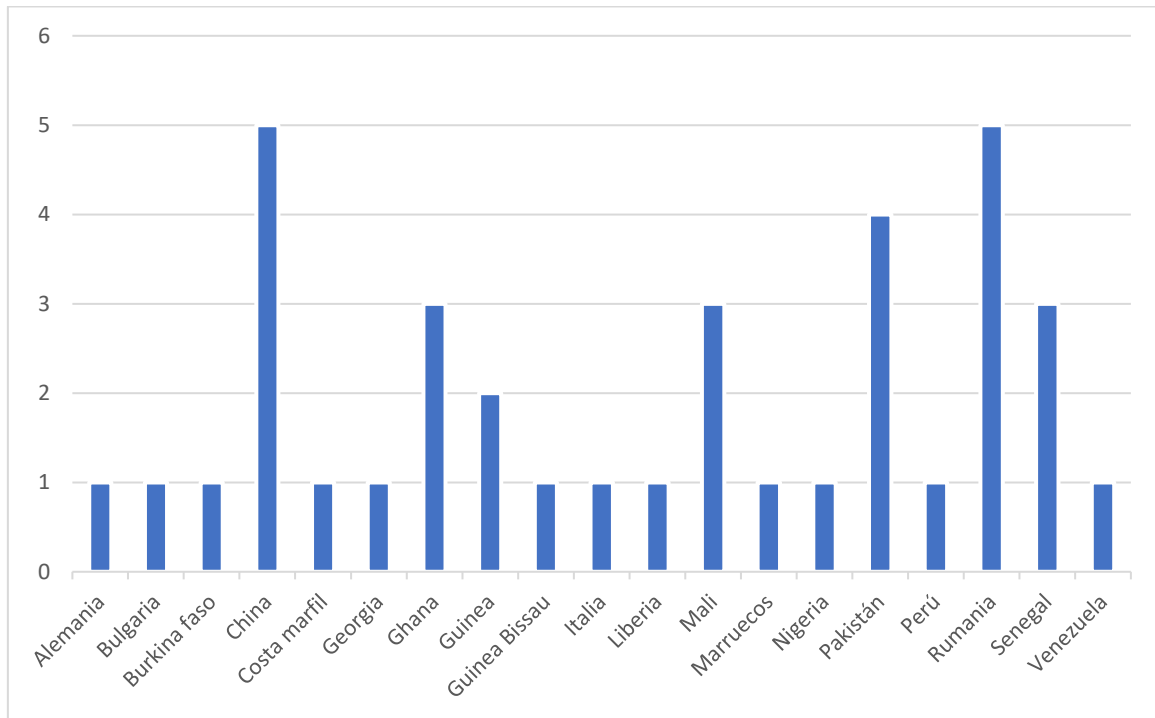


Figura 12. Distribución de casos entre los países extranjeros.

5.2 Estudio de marcadores del VHB

5.2.1. Anticuerpo core (anti-HBc)

De los 17.790 pacientes testados inicialmente, 115 pacientes los cuales tuvieron un resultado positivo para VHB en las pruebas de cribado. El 100% de los pacientes presentaron positividad para anti-HBc (n=115). Utilizaremos este marcador como principal indicador de infección crónica por VHB.

De los 115 casos, en el año 2019, se detectaron el 86,95% de los pacientes (n=100) mientras que en año 2020 se detectaron 15 pacientes (13,04%). Ver tabla 13 y figura 13.

Tabla 13: Casos anti-HBc positivo: distribución por años.

	Cribado positivo Nº casos	Ac anti-HBc+ Nº casos	Porcentaje de la muestra
2019	100	100	86,95%
2020	15	15	13,04%
Total	115	115	100%

Número de casos/año

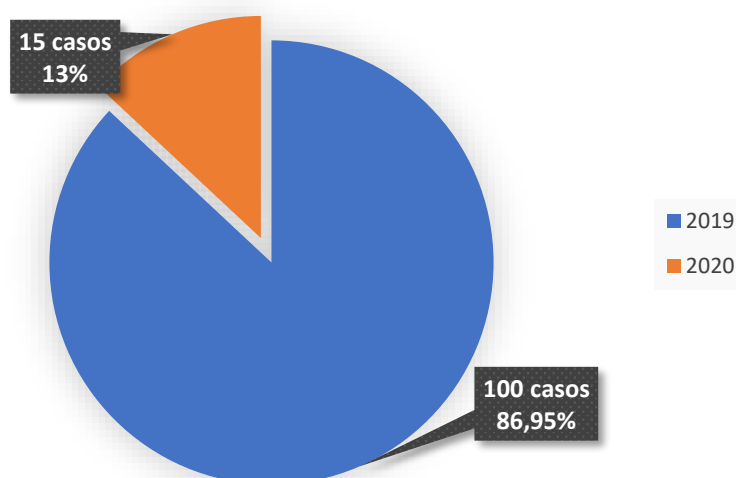


Figura 13. Casos anti-HBc positivo: distribución por años.

5.2.2. Estudio del antígeno de superficie (HBsAg)

Entre los 115 casos, la proporción de positividad para HBsAg fue del 95,65% (n=110). El número de pacientes con el HBsAg negativo fue de 5 pacientes (4,34%), ver figura 14.

Entre los pacientes con cribado positivo, cada año respectivamente, la positividad para HBsAg fue del 99% en el año 2019 (n=99) y del 73,33% en el 2020 (n=11). Ver tabla 14.

Tabla 14: Porcentaje de HBsAg positivo: distribución por años.

	Cribado positivo	HBsAg+	
		Nº	%
2019	100	99	99%
2020	15	11	73,33%

Distribución Ag HBs

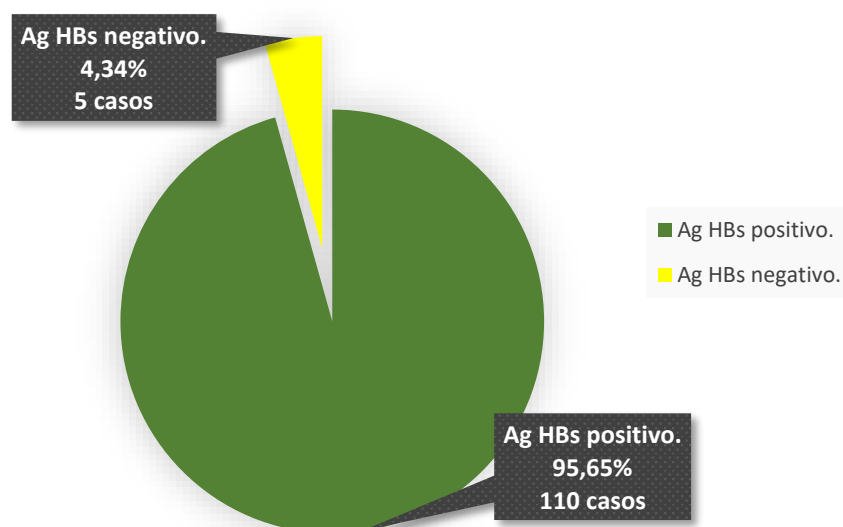


Figura 14. Distribución del HBs Ag entre los sujetos con resultado positivo para VHB en las pruebas de cribado.

5.2.3. Estudio del anticuerpo anti-HBs

De los 115 casos, el 89,56% presentan negatividad para el anticuerpo anti-HBs (n=103). Por el contrario 12 casos eran positivos para anti-HBs (10,43%), ver figura 15.

Entre los sujetos con cribado positivo, cada año respectivamente, la negatividad para anti-HBsAg fue del 90% en el año 2019 (n=90) y del 86,66% en el 2020 (n=13). Ver tabla 15.

Tabla 15: Porcentaje de anti- HBsAg negativo: distribución por años.

	Cribado positivo	Anti-HBsAg negativo	
		Nº	%
2019	100	90	90%
2020	15	13	86,66%

Distribución anti-HBs

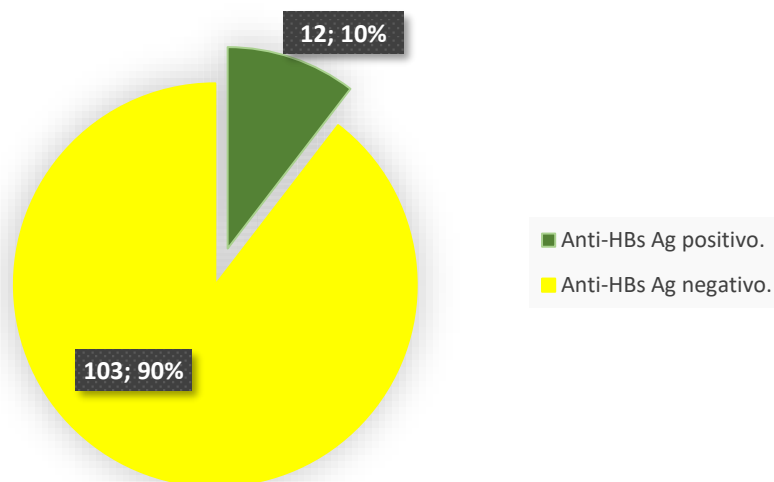


Figura 15. Distribución del Ac anti-HBs Ag entre los sujetos con resultado positivo para VHB en las pruebas de cribado.

En relación a los 110 pacientes con infección activa (anti-HBc+ y HBsAg+), 103 pacientes (93,64%) tenían un resultado negativo para Ac anti-HBsAg. Por otro lado, en 7 pacientes (6,36%) con anti-HBc+/HBsAg+ fueron positivos para el marcador Ac anti-HBsAg; ver figura 16.

Distribución anti-HBsAg en sujetos con infección activa

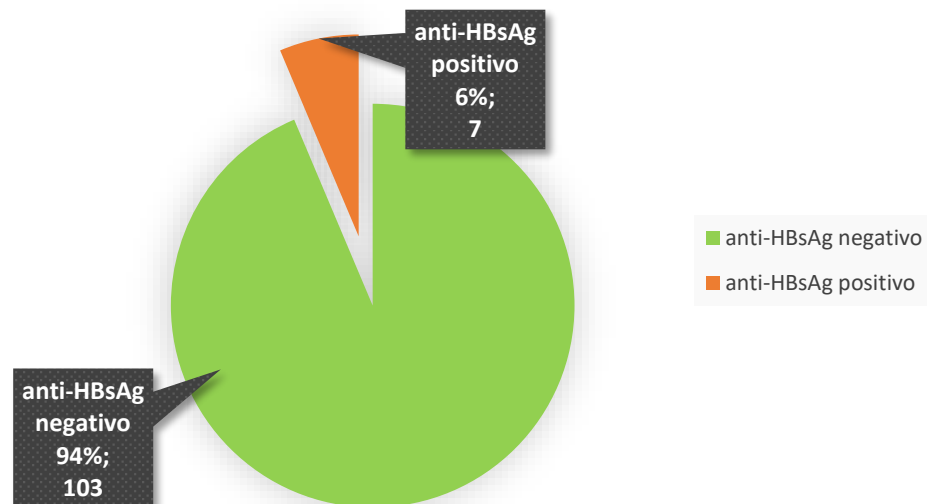


Figura 16. Distribución del Ac anti-HBs Ag entre los sujetos anti-HBc y HBsAg positivos.

5.2.4. Estudio del antígeno e del VHB (HBeAg)

De los 115 casos, el 96,52% presentan negatividad para el antígeno e de superficie (n=111), solo 4 casos fueron positivos para HBeAg (3,47%).

Entre los pacientes con cribado positivo, cada año respectivamente, la positividad para HBeAg fue del 4% en el año 2019 (n=4) y ningún paciente fue positivo en el 2020 (n=0). Ver tabla 16.

Tabla 16: Porcentaje de HBeAg positivo: distribución por años.

	Cribado positivo Nº casos	HBeAg+ Nº casos	Porcentaje
2019	100	4	4%
2020	15	0	0%

Entre los 110 pacientes anti-HBc+ y HBsAg+ el **96,36%** de los pacientes (n=106) tenían un resultado negativo para el antígeno e del VHB (HBeAg-). Por otro lado, el **3,63%** de los pacientes anti-HBc+/HBsAg+ eran positivos para el marcador HBeAg (n=4), ver figura 17.

Distribución Ag HBe

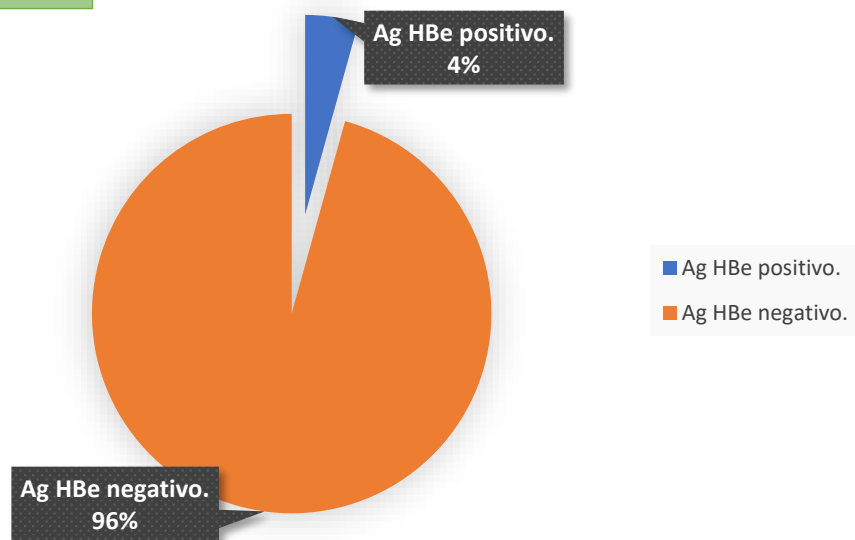


Figura 17. Distribución del HBe Ag entre los sujetos anti-HBc y HBsAg positivos.

5.2.5. Estudio del anticuerpo anti-HBe

De los 115 casos, el 93,91% presentan positividad para el anticuerpo contra el antígeno e de superficie (anti-HBe n=108), 7 casos eran negativos para anti-HBeAg (6,08%).

Entre los pacientes con cribado positivo, cada año respectivamente, la positividad para anti-HBeAg fue del 95% en el año 2019 (n=95) y del 86,66% en el 2020 (n=13); ver tabla 17.

Tabla 17: Porcentaje de anti-HBe positivo: distribución por años.

	Cribado positivo Nº casos	Ac anti-HBeAg+ Nº casos	Porcentaje
2019	100	95	95%
2020	15	13	86,66%

Respecto al grupo de pacientes anti-HBc+ y HBsAg+ el **94,54%** de los pacientes (n=104) tenían un resultado positivo para el anticuerpo anti-HBe del VHB (anti-HBe+). Por otro lado, el **5,45%** de los pacientes anti-HBc+/HBsAg+ eran negativos para el marcador anti-HBe (n=6), ver figura 17, de los cuales 4 fueron Ag HBe positivo.

Distribución anti-HBe

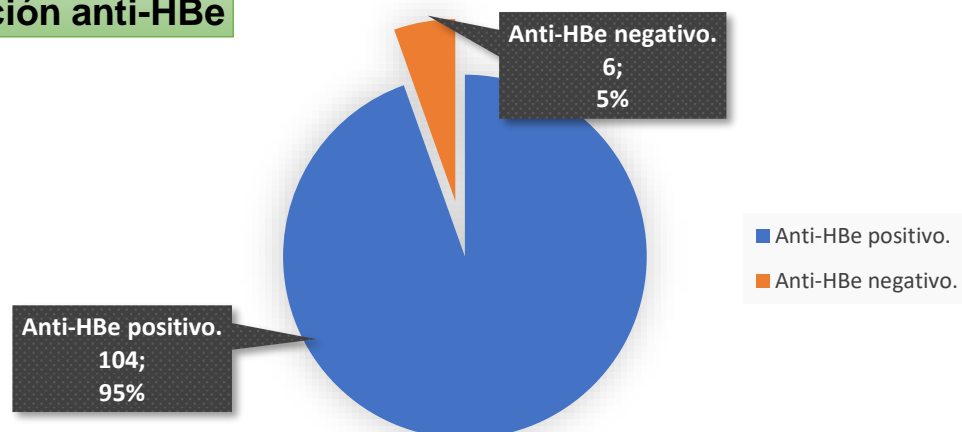


Figura 18. Distribución del anti-HBe entre los sujetos anti-HBc y HBsAg positivos.

5.2.6. Cuantificación de la carga viral del VHB en sangre.

A continuación, a todos los pacientes con anti-HBc y HBsAg positivo (n= 110), se les cuantificó la carga viral y se los clasificó en los grupos mencionados anteriormente en el apartado materiales y métodos; ver tabla 18.

Tabla 18. Interpretación de la carga viral.

Interpretación de la carga viral	
Baja o no detectable	Valores de 0 o inferiores a 20 UI/ml
Intermedia	Valores comprendidos entre 20 UI/ml y 999 UI/ml
Alta	Valores iguales o superiores a 1.000 UI/ml

Al total de pacientes que tenían un resultado anti-HBc+/HBsAg+/HBeAg+ (n=4) se les cuantificó la carga viral con valores de ADN de VHB detectable superior a 5 log (nº de copias >100.000 UI/ml), ver tabla 19.

Tabla 19. Cuantificación de la carga viral de los pacientes HBeAg positivos.

Paciente 1	1.120.000 UI/ml
Paciente 2	>170.000.000 UI/ml
Paciente 3	532.000 UI/ml
Paciente 4	26.000.000 UI/ml

Finalmente, del total de pacientes anti-HBc positivos, HBsAg positivos y HBeAg negativo (n=106), con carga viral no detectable o <20 UI/ml se objetivaron 20

pacientes (18,86%); valores de carga viral comprendidos entre >20 UI/ml y <1.000 UI/ml fueron detectados en 60 pacientes (56,60%); mientras que niveles de carga viral >1.000 UI/ml fueron descritos en 26 pacientes (24,53%).

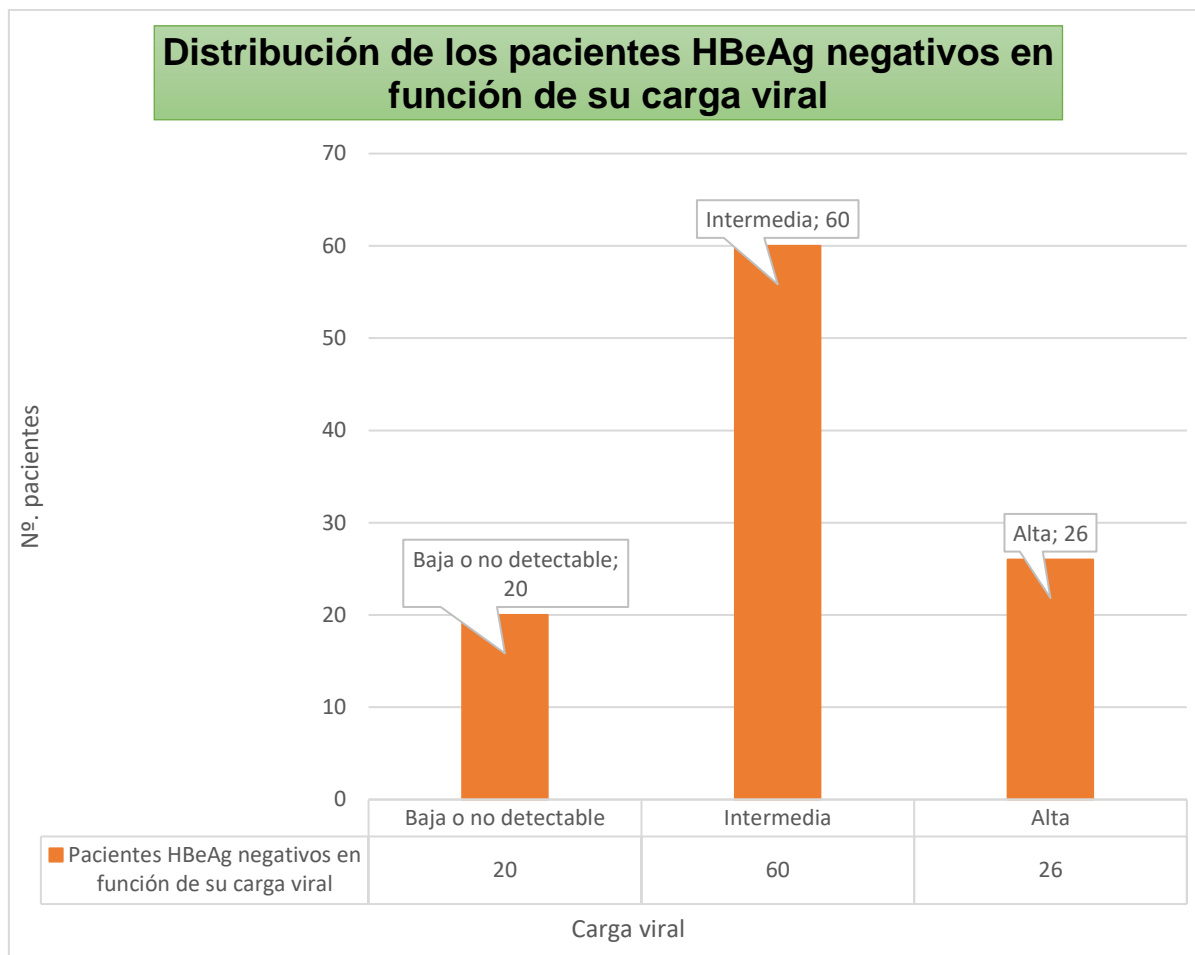


Figura 19. Distribución de los pacientes HBeAg negativos en función de su carga viral.

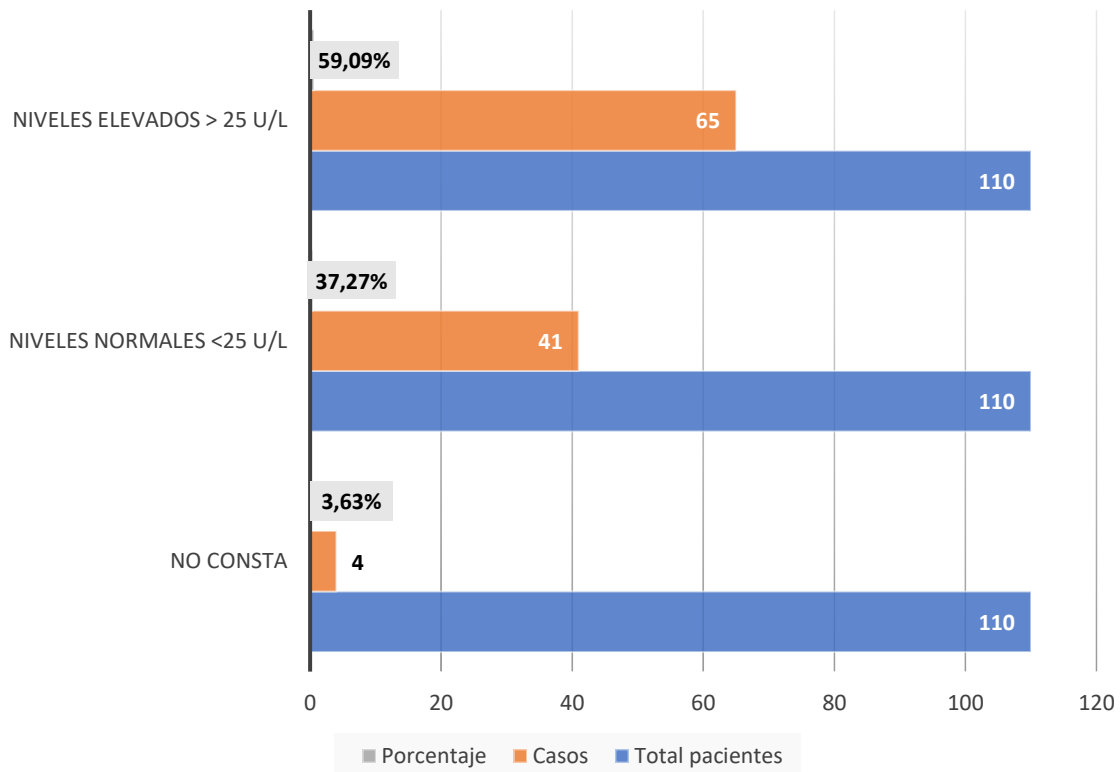
5.2.7. Afectación hepática.

Para valorar la afectación hepática analizamos los valores de las transaminasas y el grado de rigidez hepática medida a través de FibroScan.

5.2.7.1. Transaminasas

Para cuantificar el nivel de transaminasas nos hemos basado en los límites superiores de normalidad de la AASLD en los cuales se considera que un valor elevado de niveles de transaminasas es aquel que supera los 25 U/litro. De los 110 pacientes con infección por VHB el **59,09%** de casos (n=65) presento un nivel de

Transaminasas



transaminasas mayor o igual a 25 U/litro. En contraposición el **37,27%** de los casos (n=41) presentó transaminasas < 25 U/litro. Cabe mencionar que en el 3,63% de los casos (n=4) no constan los datos de transaminasas, ver figura 19.

Figura 20. Distribución en función del valor de transaminasas.

5.2.7.2. Grado de fibrosis (Fibroscan)

Entre los 110 casos, se ha realizado la prueba del Fibroscan sobre 45 pacientes, los cuales se distribuían de la siguiente manera, ver tabla 20. Los pacientes se han clasificado según el grado de fibrosis valorada por fibroscan. Cabe recordar que los valores del Fibroscan se relacionan con los grados de fibrosis de la siguiente manera: *menor de 7,6 kPa = F0 - F1; 7.7 - 9,4 kPa = F2; 9,5 - 14 kPa = F3; superior a 14 kPa = F4.*

Tabla 20. Resultados Fibroscan

Grado de fibrosis	Valores Fibroscan	Nº. Casos	%
0-1	< 7,6 kPa	43	39,09%
2	7,7 – 9,4 kPa	1	0,9%
3	9,5 – 14 kPa	0	0%
4	Mayor que 14 kPa	1	0,9%
No consta		65	59,09%

5.2.8. Correlación lineal del logaritmo de la carga viral con el nivel de fibrosis medido en Fibroscan y el nivel de transaminasas

A continuación, se va a estudiar la relación existente entre el logaritmo de la carga viral y el daño hepático medido a través de fibrosis en el FibroScan y la elevación de transaminasas mediante regresión lineal simple.

De los 115 casos detectados en el cribado, identificamos 110 sujetos con infección activa (HBcAg+ y HBsAg+). Entre los 110 sujetos, se obtuvo el logaritmo de la carga viral y el valor de transaminasas en 95 casos (incluyendo aquellos con carga viral <20 UI/ml) en los que vamos a realizar el estudio de correlación lineal simple.

En un modelo de regresión lineal simple, ver figura 20, donde “y” corresponde al logaritmo de carga viral y el valor “x” corresponde al nivel de transaminasas obtenemos la siguiente ecuación lineal ($y = 0,0131x + 2,3105$) con los siguientes datos:

- Pendiente = 0,0131
- Ordenada al origen = 2,3105
- R-Cuadrado (R²) = 0,0399

- Coeficiente de correlación de Pearson ($r = 0,199723934$)

El valor 0,0131 (pendiente) significa que por cada incremento unitario del nivel de transaminasas se multiplica por 0,0131 el valor logarítmico de la carga viral. La ordenada al origen implica que para un paciente que presenta un nivel de transaminasas igual a 0 el valor logarítmico para la carga viral es 2,3105.

De estos valores podemos extraer que a mayor logaritmo de carga viral el paciente presentará niveles de transaminasas cada vez más elevados. Sin embargo, no parece un modelo confiable de predicción dado que presenta un índice de variabilidad muy alto representado por $R^2=0,0398$ y una relación representada por el coeficiente de correlación de Pearson ($r=0,1997$) muy próxima a cero que sugiere que no existe asociación entre ellos.

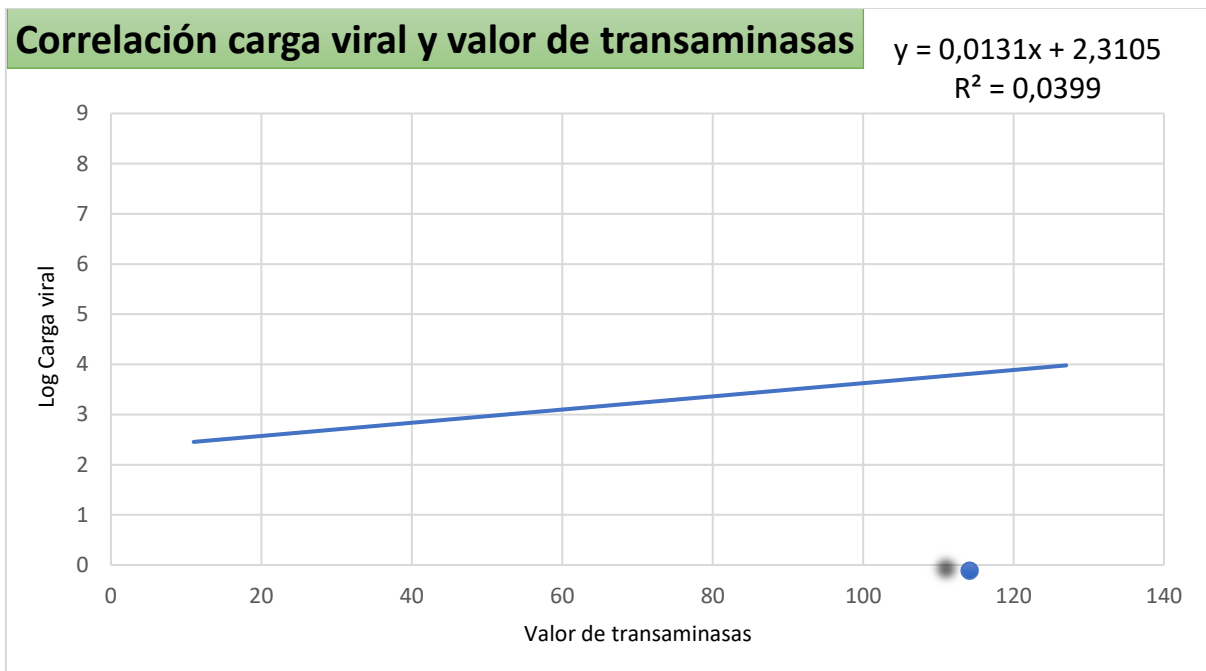


Figura 21: Correlación lineal entre el Log carga viral y transaminasas.

A continuación, en los 45 pacientes en los que se había estudiado el daño hepático medido a través de fibrosis en el FibroScan se calculó el logaritmo de la carga viral y se hizo un estudio de correlación lineal simple; ver Figura 21.

En un modelo de regresión lineal simple donde “y” corresponde al logaritmo de carga viral y el valor “x” corresponde al valor del Fibroscan obtenemos la siguiente ecuación lineal ($y = 0,2599x + 1,7797$) con los siguientes datos:

- Pendiente = 0,2599
- Ordenada al origen = 1,7797
- R-Cuadrado (R^2) = 0,3805
- Coeficiente de correlación de Pearson (r) = 0,616884655

El valor 0,2599 (pendiente) significa que por cada incremento unitario del nivel de fibrosis medido en Fibroscan se multiplica por 0,2599 el valor logarítmico de la carga viral. La ordenada al origen implica que para un paciente que presenta un nivel de fibrosis medido en Fibroscan igual a 0 el valor logarítmico para la carga viral es 1,7797.

De estos valores podemos extraer que a mayor logaritmo de carga viral el paciente presentará un grado de rigidez hepática cada vez más elevados. Sin embargo, no parece un modelo confiable de predicción dado que presenta un índice de variabilidad muy alto representado por $R^2=0,3805$ y una relación representada por el coeficiente de correlación de Pearson ($r=0,6168$) muy próxima a cero que sugiere que no existe asociación entre ellos.

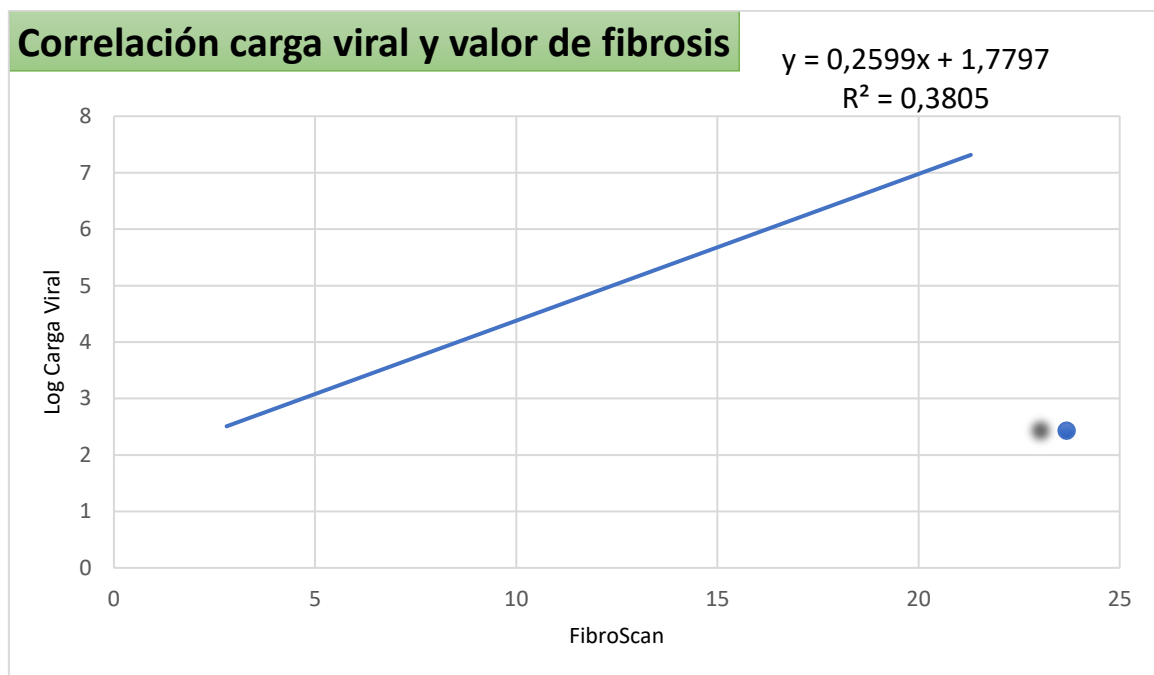


Figura 22: Correlación lineal entre el Log carga viral y rigidez hepática (Fibroscan).

5.2.9. Interpretación de las pruebas de detección de infección por VHB

Recuerda Tabla 5. Interpretación de las pruebas de detección de VHB según la AASLD (34).

Resultados test Screening					
HBsAg	Anti-HBc	Anti-HBs	Interpretación	Manejo	Vacunación
+	+	-	Hepatitis B crónica	Necesidad de estudio adicional	No
-	+	+	Infección VHB pasada, resuelta	No manejo adicional salvo inmunocomprometidos o en tratamiento inmunosupresor o quimioterápico	No
-	+	-	Infección VHB pasada, resuelta o falso positivo	Estudio del DNA del VHB si paciente inmunocomprometido	Si, si no es de área con intermedia o alta prevalencia
-	-	+	Inmune	No estudio adicional	No
-	-	-	No infectado o no inmune	No estudio adicional	Si

De los 17.790 pacientes testados inicialmente, recordamos que 115 pacientes tuvieron un cribado positivo para infección por el VHB (**0,64%**).

En la figura 23 se representa la clasificación de los pacientes según la prueba de cribado. De los 115 pacientes encontramos que el 89,56% (n=103) presentan hepatitis B crónica que viene determinada por anti-HBc positivo, HBsAg positivo y anti-HBs negativo. Un 4,34% presentan infección por VHB pasada/resuelta (anti-HBc positivo, anti-HBs positivo y HBsAg negativo) (n=5). Finalmente, en la tabla 21 se representan un 6,08% (n=7) de los pacientes con cribado positivo que no pueden ser clasificados en los grupos anteriores.

Tabla 21. Marcadores serológicos de los pacientes no clasificables.

Caso	Ac anti-HBc	HBsAg	Ac anti-HBs	HBeAg	Ac anti HBe
1	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
2	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
3	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
4	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
5	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
6	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
7	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo

Entre estos 7 pacientes no clasificables, dos de ellos presentaron marcadores serológicos negativos en una segunda determinación solicitada para confirmar resultado discordante con los previos, mientras que los 5 casos restantes presentaban una tasa de Ac anti-HBs positiva muy próxima al punto de corte (10mUI/ml) (esta situación puede darse en algunos pacientes).

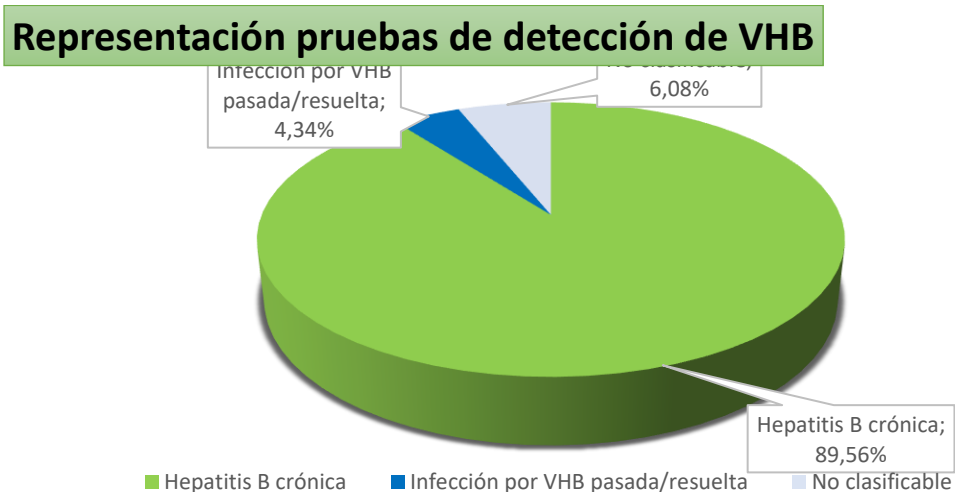


Figura 23. Representación de las pruebas de detección de VHB.

Para poder estudiar cual es la fase de infección crónica por VHB mayoritaria entre nuestros pacientes, se van a estudiar las distintas fases de infección crónica entre los 103 pacientes diagnosticados como tal. Se clasificaron de acuerdo a la fase evolutiva de la infección crónica por VHB que se muestra en la tabla 4 de materiales y métodos; ver tabla 4: Fases de la hepatitis B crónica (1).

El diagnóstico de infección crónica parte de la base de un resultado en test de cribado anti-HBc positivo, HBsAg positivo y anti-HBs negativo. Una vez diagnosticados, es necesario estudiar el estado de HBeAg, anti-HBe, cuantificación del ADN y el grado de daño hepático medido por transaminasas y Fibroscan.

De los 103 pacientes con infección crónica por VHB un 3,88% se encuentra en la fase inmunotolerante (N=4) que se caracterizan por presentar HBeAg positivo. De ellos, 98 pacientes presentaron positividad para Ac anti-HBe por lo que se tuvo en cuenta la cuantificación de carga viral y transaminasas para clasificarlos. Por un lado, 17 pacientes (16,50%) del total de pacientes con infección crónica presentó, junto a anti-HBe negativo, una baja carga viral (<20 UI/ml) y por ello se clasifican en la fase de baja replicación que cursa con niveles de ADN del VHB bajos. Por el contrario, 81 pacientes (78,64%) de casos de infección crónica presentaron carga viral intermedia o alta y se clasificaron como fase inmunoactiva. Por último, un paciente (Ac anti-HBc+/ HBsAg+/ Ac anti-HBsAg-/ HBeAg-/ Ac anti-HBe-) no pudo ser clasificado bajo estos criterios. La figura 23 muestra la clasificación de los pacientes en base a las fases de la hepatitis B crónica.

Tabla 22. Distribución de los pacientes con infección crónica por VHB en sus distintas fases.

Fase	Nº. Casos	%
Inmunotolerante	4	3,88%
Baja replicación	17	16,50%
Inmunoactiva	81	78,64%
No clasificable	1	0,98%

Fases Hepatitis B crónica

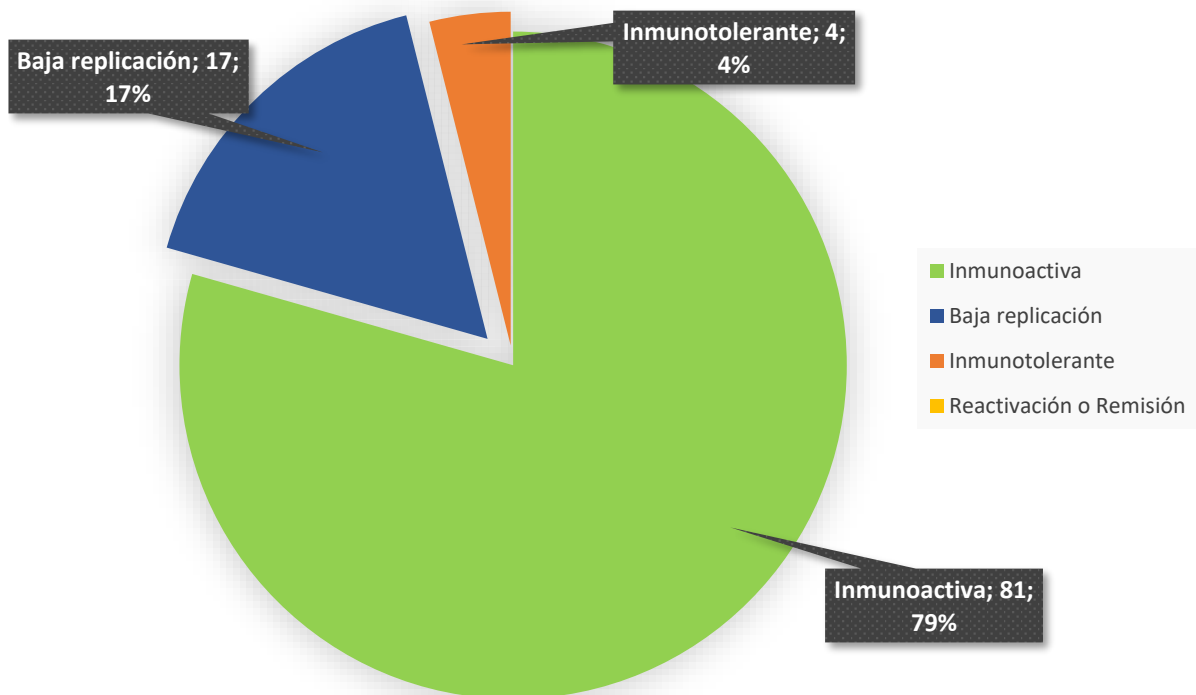


Figura 24: Distribución gráfica en las distintas fases de la hepatitis B crónica.

5.2.10. Candidatos a recibir tratamiento según las últimas directrices de práctica clínica.

Finalmente, vamos a determinar los pacientes candidatos a tratamiento según las últimas guías clínicas (10,34). En términos generales se dará tratamiento siempre que encontremos niveles elevados de ADN del VHB (>2.000 UI/ml) con fibrosis estado 2 o superior (>7,7 kPa) o un nivel de transaminasas (ALT) mayor al límite superior de normalidad. En la EASL el ULN se fija en 40 U/litro mientras que en la AASLD lo fijamos en 25 U/litro que es el límite superior de normalidad para mujeres; ver figura 24.

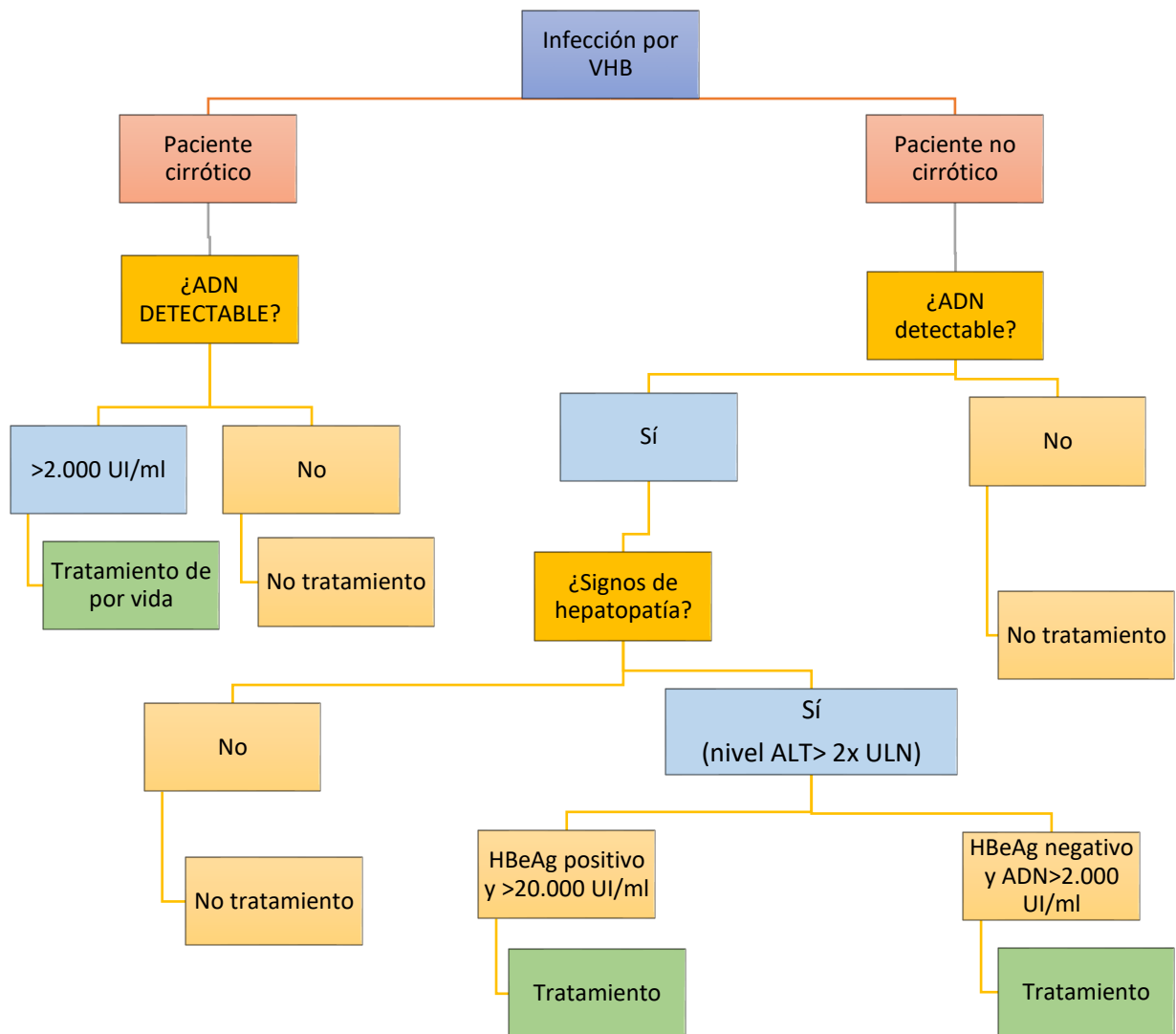


Figura 25. Algoritmo de tratamiento AASLD (34)

Teniendo en cuenta la guía de práctica clínica americana (AASLD), encontramos que de los 115 pacientes con cribado positivo para VHB, 97 presentan ADN detectable; entre estos, 4 casos presentan HBeAg positivo con carga viral >20.000 UI/ml y niveles de ALT >2x ULN. Estos 4 casos son candidatos a tratamiento (n=4). Entre los sujetos HBeAg negativo, 3 pacientes presentan carga viral > a 2.000 UI/ml y elevación de transaminasas (ALT) que superan el criterio para tratamiento de > 2 x ULN (n=3).

En resumen, de los 115 pacientes con cribado positivo para VHB, según la guía clínica AASLD, serían candidato a tratamiento el 6,08% (n=7); ver figura 25.

Guía clínica AASLD

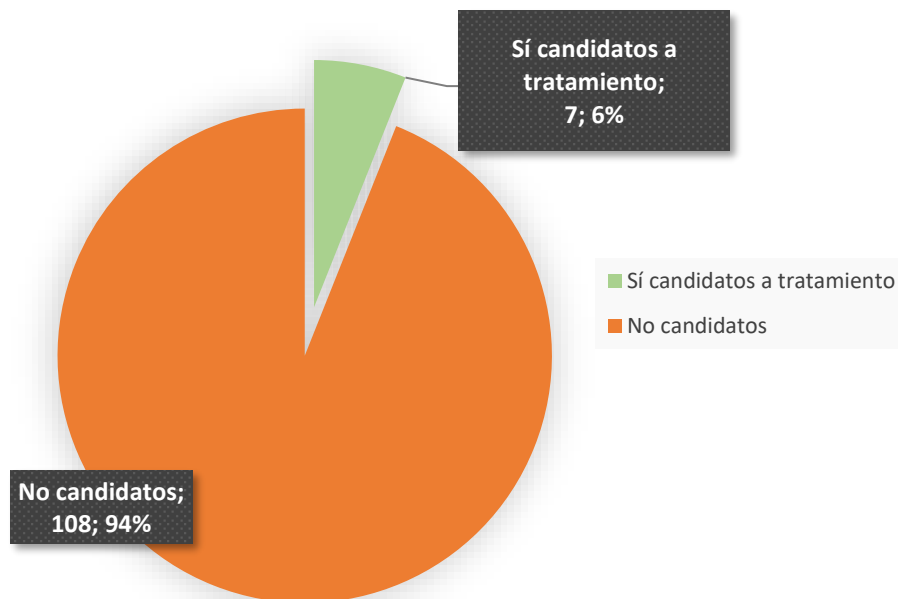


Figura 26. Candidatos a tratamiento según AASLD

Teniendo en cuenta la guía de práctica clínica EASL, encontramos que entre los 115 pacientes con cribado positivo para VHB, 98 casos presentan ADN del virus detectable. Entre estos, 4 casos presentan HBeAg positivo con carga viral >20.000 UI/ml y edad superior a 30 años. Estos casos son candidatos a tratamiento (n=4).

Entre los sujetos HBeAg negativo, 18 presentan carga viral > a 2.000 UI/ml y 3 de ellos presentan un valor de ALT>ULN y/o inflamación hepática o fibrosis. Estos 3 pacientes serían candidato a tratamiento (n=3); ver figura 26.

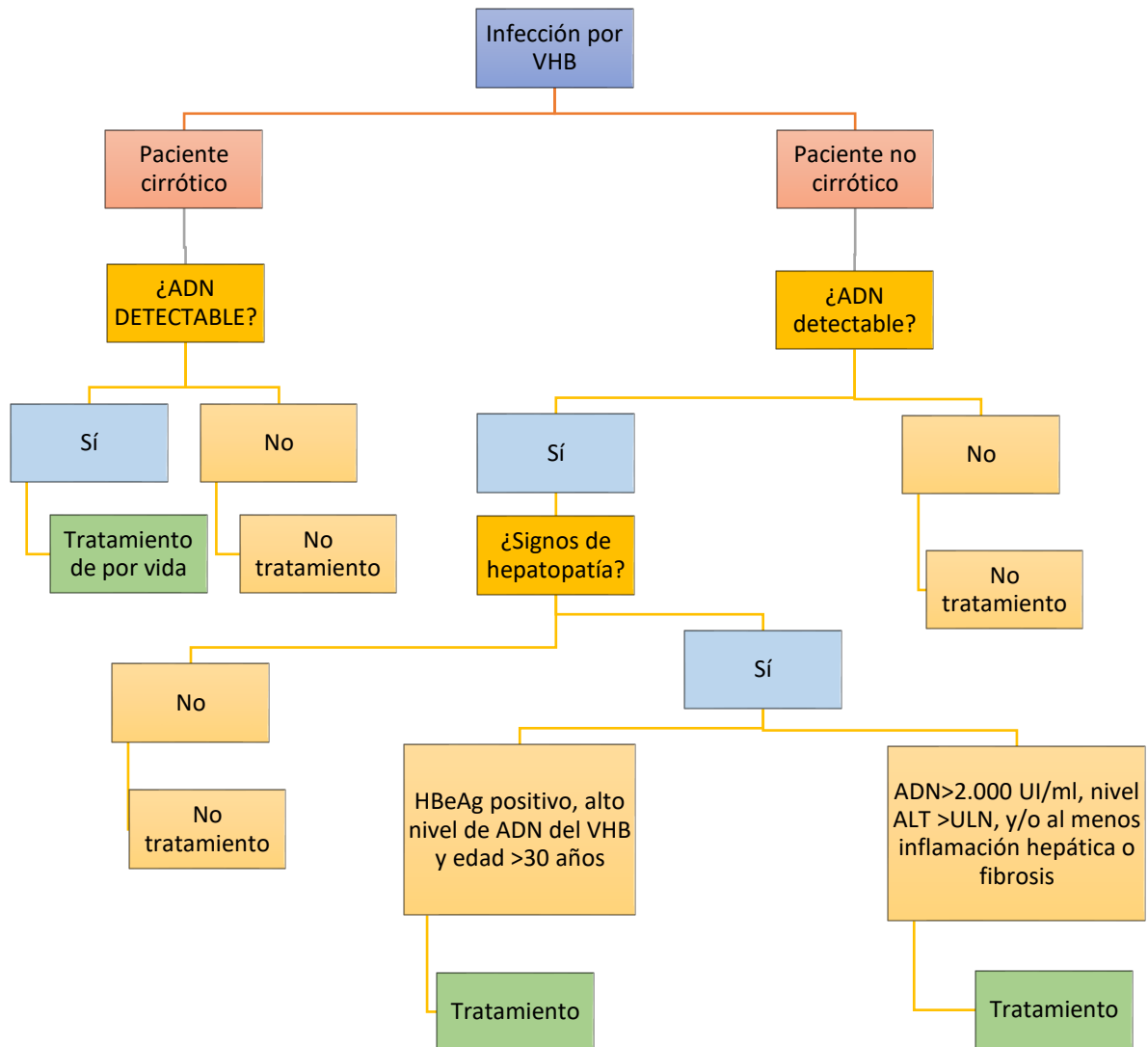


Figura 27. Algoritmo de tratamiento EASL (10)

En resumen, de los 115 pacientes con cribado positivo para VHB, según la guía clínica EASL, serían candidato a tratamiento el 6,08% (n=7); ver figura 27.

Guía clínica EASL

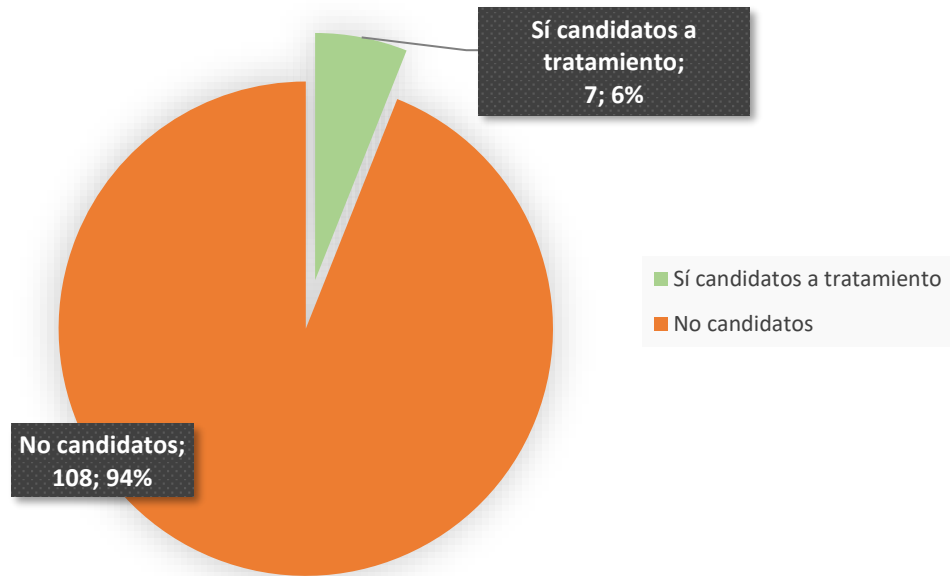


Figura 28. Candidatos a tratamiento según EASL.

Tabla 23. Candidatos a recibir tratamiento según la EASL Y AASLD.

	Nº casos	Porcentaje
Candidatos a tratamiento	7	6,03%
No candidatos a tratamiento	109	93,97%

VI. Discusión

El virus de la hepatitis B es una causa importante en el desarrollo de enfermedades hepáticas como la cirrosis o el cáncer de hígado. Sería recomendable implantar un programa de cribado eficaz para detectar la prevalencia real de la infección crónica por VHB. Este trabajo es un estudio epidemiológico, que se llevo a cabo sobre 17.790 pacientes del área sanitaria Hospital General de Valencia.

En primer lugar, los resultados obtenidos del conjunto de pacientes que fueron sometidos al cribado serológico para VHB durante los años 2019 y 2020 ponen de manifiesto, que la **línea de tendencia actual** en cuanto a la realización de pruebas para la detección de VHB es notoriamente negativa. Esto probablemente sea debido a la situación de pandemia por la COVID 19 vivida durante el transcurso del año 2020, en el cuál hubo un confinamiento nacional y se restringió el acceso a los hospitales y centros de salud, salvo situaciones excepcionales. Una vez superada la pandemia, debería ser un objetivo recuperar las cifras de cribado previas ya que de este modo conseguiremos detectar un mayor número de casos positivos para VHB y acercarnos a los objetivos marcados por la OMS para el año 2030 (4).

En cuanto a los resultados del cribado, se ha objetivado entre los 17.790 pacientes testados una **prevalencia** de **0,64%** de casos positivos para VHB, a pesar de ser asintomáticos y desconocer de su estado de infección. Esta cifra se acerca al “Análisis de la evolución de la hepatitis B aguda en España, 2008-2018” (60). Esta cifra pone de manifiesto la alta prevalencia de la infección crónica por VHB en nuestra sociedad en individuos asintomáticos que perpetúan el estado de infección imposibilitando alcanzar la erradicación de la enfermedad.

En cuanto a las **características demográficas** de los pacientes cribados para VHB, relacionado al **sexo**, existe un mayor número de mujeres testadas respecto a los hombres. Sin embargo, en nuestra población un mayor número de hombres resultó positivo en el cribado para VHB representando el 59,13% total de la muestra contra el 40,86 % representado por mujeres. Estos datos concuerdan con los datos obtenidos en distintos estudios (60,61) en los que se ha objetivado que las tasas

de hepatitis B aguda notificadas son más altas entre los hombres que entre las mujeres. Cabe puntualizar que los estudios citados hacen referencia a la infección aguda por VHB. Estos estudios son de utilidad para contrastar las características demográficas en nuestra población como la mayor tasa de infección en hombres respecto a mujeres y la distribución por grupos etarios (60,61). No se encontraron artículos de prevalencia de infección crónica por VHB que hicieran mención a la distribución por grupos etarios ni a las diferencias de prevalencia entre hombres y mujeres.

En el total de pacientes testados para VHB, el **grupo etario** con mayor porcentaje de pacientes testados fue el grupo etario 3 comprendido entre los 36 y los 50 años con un 34,91% de individuos. Seguido de los grupos etarios 2 y 4 con un 28,22% y 24,19% respectivamente.

Los datos de este trabajo exponen que entre los pacientes con cribado positivo para VHB un **36,52%** pertenecían al **grupo etario 3**. Esta cifra concuerda con los datos obtenidos en otros estudios en los que se pone de manifiesto que el cribado en este rango de edad es eficiente (60,62). Teniendo en cuenta los resultados de estudios anteriores y de este estudio, también sería rentable reforzar el cribado en pacientes entre 51 y 65 años (grupo etario 4) que teniendo una participación en el cribado general del 24,19% han obtenido un 34,78% de representación en la muestra final de pacientes con cribado positivo para VHB (62).

Estos datos, tiene sentido si tenemos en cuenta que la vacunación contra la hepatitis B comenzó en España en los años 90, primero en adolescentes y después en los recién nacidos, a partir de los 6 meses. Esta circunstancia consiguió reducir de forma significativa la prevalencia de esta enfermedad en el país, reduciendo su presencia a pacientes de mayor edad, en torno a los 40 años, cuya generación no recibió esta vacuna (60). Por tanto, se observa un desplazamiento de las tasas hacia grupos de edad superiores en los últimos años analizados, tanto de forma global como por sexo. Esto, también explicaría que entre los pacientes menores de 20 años (grupo etario 1) que tenían un 2,93% de representación en el cribado poblacional no se haya detectado ningún caso positivo para VHB.

Por otro lado, en el rango de edad comprendido entre los 20 y 35 (grupo etario 2) en el que a pesar de contar con una representación del 28,22% en el cribado poblacional, el número de sujetos positivos detectados sólo se traduce a un 18,26% de la muestra. Estos resultados concuerdan con otros estudios y ponen de manifiesto que las tasas de hepatitis B han disminuido entre las personas de 20 a 35 años de edad, probablemente explicadas, en parte, debido a la implementación de las recomendaciones de la vacuna contra la hepatitis B infantil (62). No obstante, en este rango de edad debemos tener en cuenta otros factores como la inmigración o el sexo con múltiples parejas, por eso no debemos bajar la guardia contra la hepatitis B e insistir a los jóvenes en la importancia de cumplir el tratamiento a pesar de ser asintomáticos, porque así se gana en eficacia, se evita la aparición de resistencias y se reduce de transmisión del VHB. (51,52)

En cuanto a la **distribución geográfica** de la muestra, no se disponía del país de origen de todos los sujetos con cribado positivo para VHB, lo que podría contribuir a la aparición de sesgos de interpretación, por tanto, estos datos deben ser valorados con precaución. De los 115 sujetos con resultado positivo en las pruebas de cribado un 41,73% eran nacidos en España mientras que un 32,17% eran extranjeros, no se conocía el país de origen en el 26,08%. Entre las distintas nacionalidades extranjeras en la muestra, destacan China y Rumania. Estos países presentan un prevalencia alta-intermedia 5-7% de VHB (25). Pakistán, Senegal, Mali, Ghana y Guinea son los siguientes con más representación. Estos datos pueden deberse a una mayor inmigración por parte de estos países en los cuáles la prevalencia de VHB es mayor, cabe destacar que China es el país del mundo con mayor carga mundial de infección por el VHB (25,63). Según los datos del INE, entre los principales países de origen de los inmigrantes que llegan a España, Rumania y China son dos de los cuatro países principales. (64)

El **estudio de marcadores del VHB**, se realizó sobre los 115 pacientes que tuvieron un cribado positivo para VHB. Se objetivó que el anticuerpo core (anti-HBc) fue positivo en el 100% de los pacientes motivo por el cuál es el principal indicador de infección crónica por VHB. El estudio del antígeno de superficie (HBsAg) tuvo un 95,65% de resultados positivos mientras que el anticuerpo anti-HBs fue negativo en el 89,56% de casos. Por otro lado, también se estudió la capacidad de

replicación del virus a través del HBe Ag, el cuál es negativo para el 96,52% de los pacientes, y el anti-HBe Ag, el cuál es positivo en el 93,91% de los casos. Estos datos se alejan de los resultados de un estudio realizado sobre 121 pacientes egipcios con hepatitis crónica B donde el porcentaje de sujetos HBeAg positivos fue mayor. (65).

A continuación, en la **interpretación de las pruebas de detección** de infección por VHB encontramos que un 4,34% presentan infección por VHB pasada/resuelta (anti-HBc positivo, anti-HBs positivo y HBsAg negativo). En cambio, el 89,56% de pacientes detectados en el cribado presentan hepatitis B crónica determinada por anti-HBc positivo, HBsAg positivo y anti-HBs negativo. De los pacientes con infección crónica por VHB un 3,88% se encuentra en la fase inmunotolerante, un 16,50% se clasifican en la fase de baja replicación que cursa con niveles de ADN del VHB bajos y un 78,64% de casos de infección crónica presentaban intermedia o alta carga viral y se clasifican como fase inmunoactiva.

Respecto al estado de infección crónica por VHB en nuestra población, se encontró que la mayoría de los pacientes estuvieron en fase inmunoactiva que se caracteriza por presentar anti-HBc+, HBsAg+, anti-HBsAg-, HBe Ag- y anti-HBe Ag+ y respecto a la carga viral presentaron carga viral intermedia o alta.

En el **estudio de la carga viral**, se ha visto como un **77,39%** de los individuos con resultado positivo en el cribado para VHB presentaban una carga viral > 20 UI/ml. Los pacientes que tenían un resultado de infección crónica replicativa (anti-HBc+/HBsAg+/HBeAg+) tuvieron los valores de carga viral más altos. Estos pacientes alcanzaron valores de ADN de VHB detectable superior a 5 log (nº de copias >100.000 UI/ml). En cambio, entre los casos HBe Ag negativos el 56,60% presentaban valores de carga viral comprendidos entre >20 UI/ml y <1.000 UI/ml y solo un 24,53% presentaron valores >1.000 UI/ml. Estos datos, coinciden con el estudio sobre egipcios, y ponen de manifiesto que los pacientes con positividad para el marcador HBe Ag presentan un mayor grado de replicación y mayor número de copias de ADN del VHB y por ello serán candidatos a recibir tratamiento (10,34,65).

Los datos del estudio revelan que un 59,09% de pacientes con resultado positivo en el cribado para VHB presentaron un nivel de transaminasas mayor o igual a 25 U/litro. Este dato justifica que a pesar de que el paciente permanezca asintomático existe daño hepático desde los primeros estadios de la infección crónica por VHB (57,58). En el **estudio de la afectación hepática**, no se encontró correlación entre el valor de la viremia (valorada por la carga viral plasmática) y el valor de las transaminasas, comportándose como variables independientes. Sin embargo, encontramos una correlación débil con el nivel de fibrosis medido en Fibroscan.

Finalmente, analizamos los **candidatos a tratamiento** según las últimas directrices de práctica clínica EASL y AASLD. Siguiendo ambas guías y, a pesar de la variabilidad del ULN de transaminasas, el número final de pacientes seropositivos candidatos al tratamiento fue de 7.

En ambas se considera el tratamiento de por vida si el paciente es cirrótico con carga viral detectable; en este estudio al tratarse de un cribado poblacional sobre personas asintomáticas no se han detectado pacientes cirróticos candidatos a tratamiento. En ambas guías, la positividad para el HBe Ag junto a una elevada carga viral son indicación de tratamiento (10,34). En nuestro estudio, se ha comprobado que los pacientes con positividad al HBe Ag presentaban valores de ADN del VHB superior a 5 log (nº de copias >100.000 UI/ml), y por tanto son candidatos a tratamiento. Las diferencias de indicación de tratamiento entre las dos guías de práctica clínica varían cuando se estudia la necesidad de tratamiento sobre el paciente HBe Ag negativo. En la AASLD, los pacientes HBeAg negativos son candidatos a tratamiento si presentan carga viral > a 2.000 UI/ml y elevación de transaminasas (ALT) que superan el criterio para tratamiento de > 2 x ULN (35 U/litro para los hombres y 25 U/litro para las mujeres) (34). Mientras que, en la EASL, los sujetos HBeAg negativo, son candidatos a tratamiento si presentan carga viral > a 2.000 UI/ml y presentan un valor de ALT > ULN (40 U/litro) y/o inflamación hepática o fibrosis (10).

Podemos ver como los criterios para iniciar tratamiento son igualmente estrictos en ambas guías clínicas ya que solo un **6,08%** de sujetos con un resultado positivo en el cribado para VHB son candidatos a tratamiento. No obstante, las nuevas terapias

antivirales con análogos de núcleos(t)idos y peg-interferón han demostrado reducir tanto las nuevas tasas de infección como el desarrollo de enfermedades hepáticas. Concretamente, varios estudios han declarado que el tratamiento antiviral con análogos de nucleos(t)ide (AN) podría retrasar la progresión de la enfermedad hepática, así como, el riesgo de desarrollo y recurrencia del HCC (51,52).

Para alcanzar el objetivo de la OMS del fin de las hepatitis víricas es importante conocer los pacientes que presentan infección activa pero que son asintomáticos, para lo que es necesario realizar estudios de cribado. Los datos analizados del cribado realizado en el área sanitaria del Hospital General muestran que existe una prevalencia (0,64%) moderada de pacientes asintomáticos con infección por VHB, los grupos de edad más afectados fueron el de 36-50 y 51-65 años y se encontró que el 32,17% de casos fueron extranjeros. Respecto a la situación clínica de los pacientes positivos, la mayoría (78,64%) presentaron infección crónica en fase inmunoactiva con detección de carga viral en rango intermedio alto, siendo candidatos al tratamiento, de acuerdo con las últimas guías solo el 6,08% de los pacientes seropositivos. De acuerdo con nuestros datos, la realización de estrategias de cribado en los grupos de edad con mayor prevalencia son adecuadas para alcanzar la eliminación de las hepatitis víricas.

6.1. Limitaciones del estudio:

Antes de citar las conclusiones, es importante considerar las posibles limitaciones del estudio. En primer lugar, al no tratarse de un diseño experimental en el cuál controlamos todas las variables desde el inicio del estudio, es posible la existencia de sesgos inadvertidos a la hora de analizar a nuestra muestra. Además, hay que destacar que al tratarse de un estudio de prevalencia de corte transversal el factor tiempo no es medible por falta de secuencia temporal. De este modo, no sustenta inferencia de causalidad y sólo permite establecer asociaciones generales. Tampoco permite establecer riesgos relativos y es sabido que este diseño de estudio, pueden llegar a sobrestimar la representación real de una enfermedad crónica como lo es la infección por VHB. Los estudios de prevalencia, a su vez, están condicionados por un buen diseño de instrumentos de recolección y trabajo

de terreno (fieldwork). Finalmente, la recolección de datos durante el periodo de estudio no fue homogénea y puede no ser acorde a la prevalencia real de la infección crónica por VHB. De este modo, este estudio puede estar sujeto a sesgos por eventuales cambios en la población, en periodos previos al estudio, así como durante el transcurso del estudio ya que en el año 2020 tuvo lugar la pandemia por la COVID-19.

VII. Conclusiones

- 1.- La prevalencia de la infección crónica por el VHB en la población que ha participado en el programa de cribado es del **0,64%**.
- 2.- Los grupos de edad más afectados fueron el de 36-50 años y 51-65 años.
- 3.- La prevalencia de la infección por virus de la hepatitis B fue ligeramente superior en hombres que en mujeres.
- 4.- Se encontró una prevalencia elevada de infección por VHB en pacientes extranjeros, siendo los países de origen más frecuentes China, Rumania y Pakistan.
- 5.- El estado de infección crónica por VHB mayoritario en nuestra población, es la fase inmunoactiva que se caracteriza por presentar anti-HBc+, HBsAg+, anti-HBsAg-, HBe Ag- y anti-HBe Ag+ y respecto a la carga viral presentaron carga viral intermedia o alta (20- >1.000UI/ml)
- 6.- Los pacientes con infección crónica por VHB candidatos a recibir tratamiento según las últimas directrices de las guías de práctica clínica fueron el **6,08%** de sujetos con un resultado positivo en el cribado para VHB.

VIII. Bibliografía

1. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B virus: Advances in prevention, diagnosis, and therapy. Vol. 33, *Clinical Microbiology Reviews*. American Society for Microbiology; 2020.
2. Liu A, Le A, Zhang J, Wong C, Wong C, Henry L, et al. Increasing co-morbidities in chronic hepatitis B patients: experience in primary care and referral practices during 2000–2015. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2018 Mar 1 ;9(3):e141.
3. Nguyen MH, Burak Ozbay A, Liou I, Meyer N, Gordon SC, Dusheiko G, et al. Healthcare resource utilization and costs by disease severity in an insured national sample of US patients with chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*. 2019 Jan 1;70(1):24–32.
4. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021, hacia el fin de las hepatitis víricas. 2016.
5. Kao JH. Hepatitis B vaccination and prevention of hepatocellular carcinoma. Vol. 29, *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. Bailliere Tindall Ltd; 2015. p. 907–17.
6. Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lai MW, Wu TC, et al. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. *Gastroenterology*. 2016 Sep 1;151(3):472-480.e1.
7. Wen WH, Lai MW, Chang MH. A review of strategies to prevent mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection. Vol. 10, *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 317–30.
8. Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *New England Journal of Medicine*. 2016 Jun 16;374(24):2324–34.

9. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *THE STUDY OF LIVER DISEASES AMERICAN ASSOCIATION FOR PRACTICE GUIDANCE | HEPATOLOGY*. 2018;67(4).
10. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017 Aug 1;67(2):370–98.
11. Mitchell AE, Colvin HM, Palmer Beasley R. Institute of Medicine recommendations for the prevention and control of hepatitis B and C. *Hepatology*. 2010 Mar 1 ;51(3):729–33.
12. Foster T, Hon H, Kanwal F, Han S, Spiegel B. Screening high risk individuals for hepatitis B: Physician knowledge, attitudes, and beliefs. *Digestive Diseases and Sciences*. 2011 Dec 15 ;56(12):3471–87.
13. Uribe LA, Nguyen N, Kim L, Trinh HN, Wong C, Wong C, et al. Rates of Treatment Eligibility in Follow-Up of Patients with Chronic Hepatitis B (CHB) Across Various Clinical Settings Who Were Initially Ineligible at Presentation. *Digestive Diseases and Sciences*. 2016 Feb 1 ;61(2):618–25.
14. Zhang S, Garcia RT, Ristau JT, Nguyen HA, Trinh HN, Nguyen MH. Undertreatment of Asian chronic hepatitis B patients on the basis of standard guidelines: A community-based study. *Digestive Diseases and Sciences*. 2012 May 31 ;57(5):1373–83.
15. Ha NB, Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Chung KT, Nguyen HA, et al. Medication nonadherence with long-term management of patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Digestive Diseases and Sciences*. 2011 Aug 17 ;56(8):2423–31.
16. Lin CL, Kao JH. Hepatitis B virus genotypes and variants. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2015 May 1 ;5(5).

17. Trastoy Pena R. Epidemiología molecular del virus de la hepatitis B en el área sanitaria de Santiago de Compostela (España). 2019.
18. Aguilera Guirao A, Alonso Fernández R, Córdoba Cortijo J, Fuertes Ortiz de Urbina A. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis víricas. 50. Alonso Fernández R. Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2014.
19. Orito E, Ichida T, Sakugawa H, Sata M, Horiike N, Hino K, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology*. 2001 Sep 1;34(3):590–4.
20. Chan HL-Y. Significance of hepatitis B virus genotypes and mutations in the development of hepatocellular carcinoma in Asia. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011 Jan 1 ;26(1):8–12.
21. Lin CL, Kao JH. Hepatitis B viral factors and treatment responses in chronic hepatitis B. Vol. 112, *Journal of the Formosan Medical Association*. Elsevier; 2013. p. 302–11.
22. Chan HLY, Wong GLH, Tse CH, Chim AML, Yiu KKL, Chan HY, et al. Hepatitis B Virus Genotype C Is Associated With More Severe Liver Fibrosis Than Genotype B. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009 Dec 1;7(12):1361–6.
23. Wong GL-H, Chan HL-Y, Yiu KK-L, Lai JW-Y, Chan VK-K, Cheung KK-C, et al. Meta-analysis: the association of hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013 Mar 1 ;37(5):517–26.
24. Kao JH, Chen PJ, Chen DS. Recent advances in the research of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. Epidemiologic and molecular biological aspects. In: *Advances in Cancer Research*. Academic Press Inc.; 2010. p. 21–72.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Informe de vigilancia de Hepatitis virales 2019. Hepatitis B - Capítulo 4 - Libro Amarillo 2020.

26. McMahon BJ, Alward WLM, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, et al. Acute Hepatitis B Virus Infection: Relation of Age to the Clinical Expression of Disease and Subsequent Development of the Carrier State. *Journal of Infectious Diseases*. 1985 Apr 1 ;151(4):599–603.
27. Chen C, Lee W, Yang H, Chang H, Jen C, Iloeje UH, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2011 Oct 1;141(4):1240-1248.e2.
28. Jaroszewicz J, Serrano BC, Wursthorn K, Deterding K, Schlue J, Raupach R, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: A European perspective. *Journal of Hepatology*. 2010 Apr 1;52(4):514–22.
29. Lik-Yuen Chan H, Lai-Hung Wong G, Tse C-H, Chan H-Y, Wai-Sun Wong V. Viral Determinants of Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance in Hepatitis B e Antigen–Negative Chronic Hepatitis B Patients. *The Journal of Infectious Diseases*. 2011 Aug 1 ;204(3):408–14.
30. Lee M-H, Yang H-I, Liu J, Batrla-Utermann R, Jen C-L, Iloeje UH, et al. Prediction models of long-term Cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: Risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology*. 2013 Aug 1 ;58(2):546–54.
31. Chan HLY, Wong VWS, Tse AML, Tse CH, Chim AML, Chan HY, et al. Serum Hepatitis B Surface Antigen Quantitation Can Reflect Hepatitis B Virus in the Liver and Predict Treatment Response. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007 Dec 1;5(12):1462–8.
32. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia J-D, Zeuzem S, Gane E, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology*. 2013 Sep 1 ;58(3):872–80.


33. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. Vol. 384, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2014. p. 2053–63.
34. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018 Apr 1 ;67(4):1560–99.
35. Sarin SK, Kumar • M, Lau • G K, Abbas • Z, Chan • H L Y, Chen • C J, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2017;10:1–98.
36. Fried MW, Piratvisuth T, Lau GKK, Marcellin P, Chow W-C, Cooksley G, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2008 Jan 7 ;47(2):428–34.
37. Honda M, Shirasaki T, Terashima T, Kawaguchi K, Nakamura M, Oishi N, et al. Hepatitis B Virus (HBV) Core-Related Antigen During Nucleos(t)ide Analog Therapy Is Related to Intra-hepatic HBV Replication and Development of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Infectious Diseases*. 2016 Apr 1 ;213(7):1096–106.
38. Van Bömmel F, Bartens A, Mysickova A, Hofmann J, Krüger DH, Berg T, et al. Serum hepatitis B virus RNA levels as an early predictor of hepatitis B envelope antigen seroconversion during treatment with polymerase inhibitors. *Hepatology*. 2015 Jan 1 ;61(1):66–76.
39. Wong GLH, Wong VWS, Choi PCL, Chan AWH, Chim AML, Yiu KKL, et al. Evaluation of alanine transaminase and hepatitis B Virus DNA to predict liver cirrhosis in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B using transient elastography. *American Journal of Gastroenterology*. 2008 Dec ;103(12):3071–81.
40. Amarapurkar D, Amarapurkar A. Indications of Liver Biopsy in the Era of Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2015 Dec 1;5(4):314–9.

41. Wong GL-H. Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan). *Gastroenterology Report*. 2013 Jul 1 ;1(1):19–26.
42. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, Goodman ZD, Garcia-Tsao G, Rubin J, et al. Elastography assessment of liver fibrosis: Society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. *Radiology*. 2015 Sep 1 ;276(3):845–61.
43. Wagner M, Besa C, Ayache JB, Yasar TK, Bane O, Fung M, et al. Magnetic resonance elastography of the liver: Qualitative and quantitative comparison of gradient echo and spin echo echoplanar imaging sequences. *Investigative Radiology*. 2016 Aug 23 ;51(9):575–81.
44. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Aug 1;38(2):518–26.
45. Bonnard P, Sombié R, Lescure FX, Bougouma A, Guiard-Schmid JB, Poynard T, et al. Comparison of Elastography, Serum Marker Scores, and Histology for the Assessment of Liver Fibrosis in Hepatitis B Virus (HBV)-Infected Patients in Burkina Faso. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010 Mar 5 ;82(3):454–8.
46. Calès P, Boursier J, Oberti F, Hubert I, Gallois Y, Rousselet MC, et al. FibroMeters: a family of blood tests for liver fibrosis. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. 2008 Sep 1;32:40–51.
47. Wong GL-H, Chan HL-Y, Choi PC-L, Chan AW-H, Yu Z, Lai JW-Y, et al. Non-invasive algorithm of enhanced liver fibrosis and liver stiffness measurement with transient elastography for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014 Jan 1 ;39(2):197–208.
48. Zheng X, Wang J, Yang D. Antiviral therapy for chronic hepatitis B in China. Vol. 204, *Medical Microbiology and Immunology*. Springer Verlag; 2015 . p. 115–20.
49. Chan HLY, Chan CK, Hui AJ, Chan S, Poordad F, Chang TT, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of

- alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA. *Gastroenterology*. 2014 May 1;146(5):1240–8.
50. Buster EHCJ, Hansen BE, Lau GKK, Piratvisuth T, Zeuzem S, Steyerberg EW, et al. Factors That Predict Response of Patients With Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B to Peginterferon-Alfa. *Gastroenterology*. 2009 Dec 1;137(6):2002–9.
 51. Liaw YF. Impact of hepatitis B therapy on the long-term outcome of liver disease. *Liver International*. 2011 Jan ;31:117–21.
 52. Lai CL, Yuen MF. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma with antiviral therapy. Vol. 57, *Hepatology*. *Hepatology*; 2013. p. 399–408.
 53. Nassal M. HBV cccDNA: Viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut*. 2015 Dec 1 ;64(12):1972–84.
 54. Wong DKH, Seto WK, Cheung KS, Chong CK, Huang FY, Fung J, et al. Hepatitis B virus core-related antigen as a surrogate marker for covalently closed circular DNA. *Liver International*. 2017 Jul 1 ;37(7):995–1001.
 55. Honda M, Shirasaki T, Terashima T, Kawaguchi K, Nakamura M, Oishi N, et al. Hepatitis B virus (HBV) core-related antigen during nucleos(t)ide analog therapy is related to intra-hepatic HBV replication and development of hepatocellular carcinoma. *Journal of Infectious Diseases*. 2016 Apr 1 ;213(7):1096–106.
 56. Jung KS, Park JY, Chon YE, Kim HS, Kang W, Kim BK, et al. Clinical outcomes and predictors for relapse after cessation of oral antiviral treatment in chronic hepatitis B patients. *Journal of Gastroenterology*. 2016 Aug 1 ;51(8):830–9.
 57. Kennedy PTF, Sandalova E, Jo J, Gill U, Ushiolumb I, Tan AT, et al. Preserved T-cell function in children and young adults with immune-tolerant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2012 ;143(3):637–45.
 58. Tseng TC, Kao JH. Treating immune-tolerant Hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis*. 2015 Feb 1 ;22(2):75–82.

59. Mason WS, Gill US, Litwin S, Zhou Y, Peri S, Pop O, et al. HBV DNA Integration and Clonal Hepatocyte Expansion in Chronic Hepatitis B Patients Considered Immune Tolerant. *Gastroenterology*. 2016 Nov 1 ;151(5):986-998.e4.
60. Hernando V, Ruíz Alguero M, Díaz A. Análisis de la evolución de la hepatitis B aguda en España, 2008-2018. Victoria Hernando. Centro Nacional de Epidemiología. Boletín epidemiológico semanal.
61. Centers for Disease Control and Prevention. Vigilancia de la hepatitis B en los Estados Unidos. Figura 2.5 del informe de vigilancia de hepatitis virales de 2019.
62. Centers for Disease Control and Prevention. Vigilancia de la hepatitis B en los Estados Unidos. Figura 2.4 del informe de vigilancia de hepatitis virales de 2019.
63. Liu J, Liang W, Jing W, Liu M. Countdown to 2030: Eliminating hepatitis B disease, China. *Bulletin of the World Health Organization*. 2019 Mar 1 ;97(3):230–8.
64. Instituto Nacional de Estadística. Población extranjera por país de nacionalidad, edad (grupos quinquenales) y sexo.
65. Fouad R, Musa S, Sabry D, Salama A, Alem SA, Atef M, et al. Analysis of clinical and virologic features in hepatitis b e antigen (Hbeag)-negative and hbeag-positive egyptian chronic hepatitis b patients. *African Health Sciences*. 2020 Jun 1 ;20(2):649–55.

IX. Anexos

 <p>Consorcio Hospital General Universitario de Valencia Comité Ético de Investigación con medicamentos</p>			
Este CEIm tras evaluar en su reunión de 12 de febrero de 2021		Modificación Relevante	
Título:	Proyecto Gilead CRIVALVIR-FOCUS: Cribado de la población del Departamento Valencia Hospital General. Proyecto de investigación MR3		
I.P.:	Dr. Miguel García Deltoro	Servicio/Unidad	Servicio Enfermedades Infecciosas
Acuerda respecto a esta documentación:			
<p>MR3: Solicitud de cambio de Consentimiento Informado por escrito a oral anotado en historia clínica ante situación especial de "nueva normalidad"</p> <p>El CEIm CHGUV ha decidido emitir un DICTAMEN FAVORABLE, a la Modificación Relevante nº3 consistente solicitud de exención de Hoja de Información al Paciente/Consentimiento Informado por escrito.</p> <p>La entrada en vigor el pasado 2 de enero de 2021, del Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano, permite sustentar la evaluación de esta modificación relevante.</p> <p>Concretamente, en el Artículo 5. Consentimiento informado y protección de los datos personales de los sujetos participante, se explicita:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Los estudios observacionales con medicamentos que conlleven entrevistar al sujeto participante, requerirán su consentimiento informado. No obstante, siguiendo las disposiciones aplicables de la normativa vigente y los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, se podrá eximir de solicitar el consentimiento informado, siempre que el CEIm considere que la investigación observacional tiene un valor social importante, que su realización no sería factible o viable sin dicha dispensa, y que entraña riesgos mínimos para los participantes</u> <p>Este Comité entiende que esta norma, propia de estudios de mayor exigencia regulatoria, puede extrapolarse al proyecto CRIVALVIR-FOCUS al tratarse de una investigación con carácter estratégico desde el punto de vista de la salud pública, basada en el cribado de los tres virus transmitidos por la sangre (VIH, VHB y VHC), sin riesgos adicionales para los pacientes, y asumiendo la dificultad que entraña la obtención del consentimiento informado por escrito en el contexto actual.</p> <p>Por los motivos anteriormente expuestos, se aprueba la exención del consentimiento informado por escrito.</p>			
Anexo II		1	CEIm - CHGUV



Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Comité Ético de Investigación con medicamentos

COMPOSICIÓN DEL CEIm

Presidente: Dr. LOPEZ ALCINA, EMILIO (Especialista en Urología)

Vicepresidente: Dr. GARCIA DEL TORO, MIGUEL (Especialista en Enfermedades Infecciosas)

Vocales:

Dr. ALVAREZ PITI, JULIO (Especialista en Pediatría)
Dr. ANTON GARCIA, FRANCISCO (Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria)
Dra. LOPEZ ALARCON, DOLORES (Especialista Anestesia y Reanimación)
Dra. MARCAIDA BENITO, GOITZANE (Especialista en Análisis Clínicos)
Dr. MARTORELL ARAGONES, ANTONIO (Especialista en Alergología)
Dra. MIR SANCHEZ CAROLINA (Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria)
Dra. OCETE MOCHON DOLORES (Especialista en Microbiología Clínica)
Dr. QUESADA DORADOR, AURELIO (Especialista en Cardiología)
Dra. SAFONT AGUILERA, M^a JOSE (Especialista en Oncología)
Dr. PAYA SERRANO, RAFAEL (Especialista en Cardiología)
Dr. SANCHEZ CARAZO, JOSÉ LUIS (Especialista en Dermatología)
Dr. SANCHEZ JUAN, CARLOS (Especialista en Endocrinología)
Dr. PÉREZ SILVESTRE, JOSE. (Especialista en Medicina Interna)
Dra. OISHI KONARI, MIRIAM NATSUKI. (Especialista en Otorrinolaringología)
Dr. RUIZ ROJO, ELIAS (Farmacéutico de Atención Primaria. Vocal Comisión Bioética)
Dra. PEDROS CHOLVI, CONSUELO (Especialista en Farmacología clínica)
Dr. CORTIJO GIMENO, JULIO (Especialista en Farmacia)
Don GRACIA PEREZ FRANCISCO JAVIER (Enfermero)
Dña. MARTÍ MONROS, ANNA (Enfermera)
Dofia DOMINGUEZ GARCIA, CONCEPCIÓN (Licenciada en Derecho)
Dofia SARMIENTO CABAÑES, M^a DEL CARMEN (Miembro independiente del centro)
Secretaría Técnica: Dr. BERNALTE SESE, ALEJANDRO (Especialista en Farmacia Hospitalaria)

El CEIm del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) tanto en su composición como en sus procedimientos y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico

Lo que comunico a efectos oportunos:

Valencia a 17 de febrero de 2021



ESTUDIO DE PREVALENCIA: VIRUS DE LA HEPATITIS B EN LA PROVINCIA DE VALENCIA

Autor: José Semper Pont. **Directora:** María Dolores Ocete Mochón



INTRODUCCIÓN

El VHB causa importantes enfermedades hepáticas como la cirrosis o el cáncer de hígado. Debido a su naturaleza asintomática pasa desapercibida entre la población.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El cribado poblacional permite diagnosticar pacientes asintomáticos los cuáles inconscientemente perpetúan la diseminación de la infección por VHB entre la población sana. El objetivo de este estudio fue analizar la evolución de la hepatitis B en el área sanitaria del Hospital General de Valencia entre 2019-2020. Definir la prevalencia, el estado mayoritario de infección y detectar a los pacientes candidatos a recibir tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis descriptivo a partir de los casos de hepatitis B detectados en un cribado poblacional de 17.790 pacientes en el área sanitaria del Hospital general.

RESULTADOS

Se diagnosticó de infección crónica al 0,64% de pacientes cribados. El porcentaje en hombres (59,13%) fue más elevada que en mujeres (40,86%) y los rangos de edad más prevalentes fueron entre los 36-50 y los 51-65 años. El 32,17% de casos fueron extranjeros, el estado de infección mayoritario fue la fase inmunoactiva (78,64%) y el 6% de los pacientes con cribado positivo para VHB fueron candidatos a recibir tratamiento.

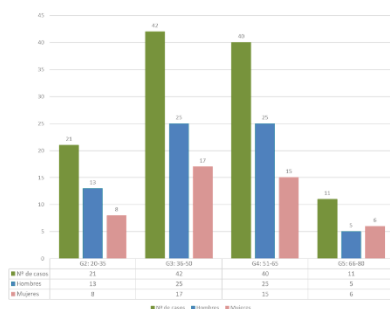


Tabla 1. Distribución por fases de infección crónica por VHB.

Fase	Nº. Casos	%
Inmunitolerante	4	3,88%
Baja replicación	17	16,50%
Inmunoactiva	81	78,64%
No clasificable	1	0,98%

Figura 1. Distribución por sexo y año.

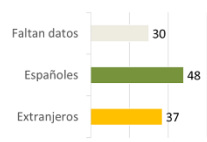


Figura 2. Distribución por país de origen.

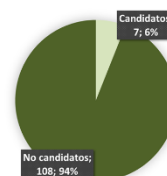


Figura 4. Pacientes candidatos a recibir tratamiento.

CONCLUSIONES

La prevalencia de infección crónica por VHB en la población estudiada fue del 0,64%, El estado de infección crónica mayoritario en nuestra población, es la fase inmunoactiva (anti-HBc+, HBsAg+, anti-HBsAg-, HBe Ag-, anti-HBe Ag+ y carga viral intermedia o alta), siendo candidatos al tratamiento según las guías un 6,08% fueron candidatos al tratamiento.