

**EVOLUCIÓN DEL GRADO DE FIBROSIS HEPÁTICA EN
PACIENTES CON SEROLOGÍA POSITIVA DE HEPATITIS B NO
INVESTIGADA**

Trabajo Fin de Grado 2018-2019

Jorge J. Castro Martín – Marcial Lobato González

Tutores: Dr. M. Hernández- Guerra y Dra. D. Morales Arráez

Departamento de Medicina Interna, Psiquiatría y Dermatología

Servicio de Digestivo - Hospital Universitario de Canarias

Contenido

| | |
|--|----|
| Resumen..... | 3 |
| Abstract | 4 |
| Palabras clave:..... | 4 |
| Introducción , hipótesis del trabajo y objetivos..... | 5 |
| Pacientes y métodos | 6 |
| Diseño del estudio y pacientes..... | 6 |
| Análisis estadístico | 7 |
| Aspectos éticos..... | 8 |
| Resultados..... | 9 |
| Sujetos del estudio | 9 |
| Características de los pacientes | 9 |
| Evolución de la fibrosis hepática | 10 |
| Discusión | 14 |
| Conclusiones | 16 |
| ¿Qué hemos aprendido durante la realización del TFG? | 17 |
| Bibliografía | 18 |

Resumen

Introducción: La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) puede evolucionar hacia cirrosis hepática descompensada y carcinoma hepatocelular, especialmente sin tratamiento. Actualmente, se diagnostican menos del 10% de los pacientes infectados a nivel mundial y sólo una minoría recibe tratamiento. El objetivo del estudio fue evaluar la evolución de la fibrosis hepática en pacientes HBsAg positivo sin solicitud de carga viral, y por tanto con diagnóstico subóptimo.

Pacientes y métodos: Se evaluaron las solicitudes de serologías de AgHBs de un área poblacional de 380.000 habitantes, durante los años 2008-2013. Se identificaron las serologías AgHBs positivo, y se clasificaron en función de la solicitud y resultado de la carga viral. La estimación de la fibrosis hepática se realizó con los scores serológicos APRI, FIB_4 y Forns.

Resultados: De un total de 119.811 serologías solicitadas en los años 2008-2013, 564 (0,47%) pacientes tenían AgHBs positivo. Después de una mediana de seguimiento de 112 meses (rango 62-132), 346 (61,3%) pacientes no disponían de solicitud de DNA. Estos pacientes AgHBs positivo sin solicitud de DNA presentaron un incremento significativo en el porcentaje de pacientes con fibrosis \geq F2 al final del seguimiento comparado con el grupo de referencia (pacientes con infección crónica HBeAg negativo) (basal 15,2 vs. Final 17,2% y basal 15,7 vs. Final 7,8% respectivamente) y un mayor riesgo de progresión hacia \geq F2 durante el seguimiento (log rank 8,73, p= 0,003).

Conclusiones: Más de la mitad pacientes con AgHBs positivo no tienen solicitud de carga viral. Estos pacientes están en riesgo de progresión de fibrosis sin tratamiento. Por tanto, se debe mejorar el diagnóstico de estos pacientes para facilitar la evaluación y el acceso al tratamiento, evitando así el desarrollo de complicaciones.

Abstract

Introduction: Chronic infection with hepatitis B virus (HBV) can progress to decompensated liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, especially without treatment. Nowadays, less than 10% of patients infected worldwide are diagnosed and only a minority receive treatment. The objective of the study was to evaluate the evolution of liver fibrosis in HBsAg positive patients without requesting viral load, and therefore with suboptimal diagnosis.

Patients and methods: We evaluated the applications of HBsAg serology from a population area of 380,000 inhabitants, during the years 2008-2013. The positive AgHBs serologies were identified, and they were classified according to the request and result of the viral load. The estimation of liver fibrosis was made with the serological scores APRI, FIB₄ and Forns.

Results: From a total of 119,811 serologies requested in the years 2008-2013, 564 (0.47%) patients had positive HBsAg. After a median follow-up of 112 months (range 62-132), 346 (61.3%) patients did not have a DNA application. These positive AgHBs patients without DNA request, showed a significant increase in the percentage of patients with \geq F2 fibrosis at the end of the follow-up compared with the reference group (patients with chronic HBeAg negative infection) (baseline 15.2 vs. Final 17.2% and baseline 15.7 vs. Final 7.8% respectively) and an increased risk of progression towards \geq F2 during follow-up (log rank 8.73, p = 0.003).

Conclusions: More than half of patients with positive HBsAg do not have a viral load request. These patients are at risk of progression of fibrosis without treatment. Therefore, the diagnosis of these patients should be improved to facilitate the evaluation and access to treatment, avoiding in this way the development of complications.

Palabras clave: *Virus Hepatitis B, infección crónica por VHB, fibrosis hepática, carga viral VHB*

Introducción , hipótesis del trabajo y objetivos

La Hepatitis B es una de las infecciones más frecuentes a nivel mundial, se estima que entre 350-400 millones de personas son portadoras crónicas del antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (HBsAg). En España existe una prevalencia aproximada del 1% (1-4) y se estima que si este grupo de pacientes no recibiese tratamiento, en 10 años los eventos de morbilidad y mortalidad ascenderían a 60.000, y habría 40.000 fallecimientos relacionados con la enfermedad. (5)

La evolución natural de la infección consta de varias etapas. Si la fase aguda de la infección no se resuelve, puede evolucionar hacia hepatitis crónica activa, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (CHC). (6, 7) Tras la fase inicial de inmunotolerancia (carga viral elevada, HBeAg positivo y sin lesión histológica), acontece la fase de inmuoactividad o inmuoeliminación (descenso de carga viral, y aumento de la actividad histológica/transaminasas). Al final de esta fase se produce la seroconversión a antiHBe, se normalizan las transaminasas y remite la inflamación hepática entrando en fase no replicativa conocida como de portador asintomático o inactivo. Finalmente, puede tener lugar la fase replicativa o de reactivación en la que aumenta la carga viral y la actividad necroinflamatoria hepática. Por tanto, para conocer en qué fase nos encontramos, es fundamental disponer de la carga viral, transaminasas, HBeAg/HBeAc y grado de fibrosis. (8-13)

Sin embargo, existen evidencias de que las guías clínicas no se aplican en países de nuestro entorno, (14-21) o los pacientes no completan la evaluación que se les solicita, de forma que existe un porcentaje de pacientes en los que se desconoce el estado de infección por no disponer de carga viral, niveles de transaminasas, estudio del grado de fibrosis, o el estatus de HBeAg/HBeAc, tal y como recomiendan las guías clínicas. Son enfermos en claro riesgo de progresión sin tratamiento, lo cual contrasta con el hecho de que actualmente se dispone de un tratamiento eficaz que suprime la replicación viral y frena la progresión de la enfermedad, evitando sus complicaciones. (11)

Los estudios que evalúan la evolución natural de los pacientes con infección crónica por el VHB sin tratamiento, indican que tras el diagnóstico, la incidencia al año de cirrosis hepática oscila entre un 1 y un 3% y a los 5 años entre un 5 y un 20%. (22)

Por este motivo, el objetivo de nuestro estudio consistió en evaluar la evolución del grado de fibrosis hepática, estimada mediante métodos no invasivos (scores analíticos), en una cohorte retrospectiva de pacientes con HBsAg positivo, sin solicitud de DNA, y comprobar si este grupo de paciente con diagnóstico subóptimo, es decir sin un estudio adecuado de su estado de infección y sin tratamiento, presenta un mayor grado de fibrosis hepática después de años de seguimiento.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio y pacientes

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo, evaluando todas las solicitudes de serologías de HBsAg, de un área poblacional de 380.000 habitantes, que fueron remitidas al Laboratorio Central del Hospital Universitario de Canarias durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2013. De los pacientes con HBsAg positivo, se hizo un seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2018. Posteriormente, los pacientes fueron clasificados en función de la solicitud y el resultado del DNA en dos grupos: pacientes sin solicitud de DNA y pacientes con infección crónica HBeAg negativo (DNA<2000 IU/mL, y valor normal de alanina – aminotransferasa) con solicitud como grupo de control para evaluar el riesgo de progresión de fibrosis hepática.

Los pacientes con HBsAg negativo en la última determinación y sin datos analíticos para el cálculo de los scores serológicos para la estimación de la fibrosis hepática fueron excluidos.

Se revisó la historia clínica electrónica de los pacientes HBsAg positivo, para obtener las siguientes variables: sexo, edad, raza, hábitos tóxicos (antecedentes de consumo de drogas, alcohol y tabaco), vivo/exitus, performance status, especialidad solicitante de la serología, seguimiento por digestivo/infecciones/otras, situación social (buena o mala), revisando además si los pacientes habían sido evaluados para VHC y VIH, así como la existencia de serología positiva previa, DNA solicitado si/no, carga viral (UI/ml) fase de la infección para el grupo con DNA solicitado, biopsia hepática si/no y resultado, fibroscan si/no y resultados, tratamientos si/no y fecha y tipo. También se registraron las comorbilidades del paciente, que permitieron calcular el Índice de Charlson ajustado por edad y variables que pudieran influir en la evolución de la fibrosis hepática (fármacos como inmunosupresores, metotrexato, ácido valproico, amiodarona, inhibidores de angiotensina, estatinas, síndrome metabólico y hábitos tóxicos y coinfecciones citadas anteriormente). Por último, se recogieron variables bioquímicas y hematológicas basales y consecutivas al diagnóstico y última disponible para estimar el grado de fibrosis según el Índice Forns, Índice APRI e Índice FIB_4, así como al final del seguimiento con APRI para evaluar la progresión de la fibrosis hepática por ser el único score que no tiene en cuenta la edad de los pacientes para su cálculo (23).

Índice Forns: $7,811 - 3,131 \times \ln(\text{plaquetas}) + 0,781 \times \ln(\text{GGT}) + 3,467 \times \ln(\text{edad}) - 0,014 \times (\text{colesterol})$

Puntos de corte: fibrosis significativa: $\geq 4,2$; F2-F3: $\geq 4,2 \leq 6,9$; F4: $> 6,9$

Índice APRI: $\text{AST (}/\text{ULN)} / \text{plaquetas (109/L)} \times 100$

Puntos de corte: fibrosis significativa: $> 0,5$; F2-F3: $> 0,5 \leq$; F4: > 2

Índice FIB_4: $\text{edad (años)} \times \text{AST [U/L]} / (\text{plaquetas [109/L]} \times (\text{ALT [U/L]})$

Puntos de corte: fibrosis significativa: $\geq 1,45$; F2-F3: $\geq 1,45 \leq 3,25$; F4: $> 3,25$

Análisis estadístico

Se utilizó el test Chi-cuadrado para evaluar aquellas variables de carácter cualitativo. En el análisis de variables continuas se empleó la t-Student, a excepción de aquellas variables que no cumplieran con los criterios de normalidad. En este caso, se utilizó la U-

Mann Whitney. El test de McNemar se utilizó para la comparación entre grupos. Las curvas de Kaplan-Meier y el log Rank se utilizaron para evaluar el riesgo de progresión de fibrosis hepáticas durante el seguimiento. Se estableció como valor de significación estadística una $p < 0.05$. Todos los cálculos estadísticos se realizaron con el programa informático SPSS versión 15.0.

Aspectos éticos

El estudio se realizó en conformidad con los principios éticos de la Declaración de Helsinki de Octubre de 2013, y se obtuvo autorización por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias, en cuanto a aspectos éticos, legales y metodológicos.

Los datos recogidos se manejaron de forma confidencial en una base de datos encriptada a las que solo accedieron los investigadores involucrados, según la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter personal 15/1999.

Resultados

Sujetos del estudio

Durante los años 2008 a 2013 se registraron un total de 119.811 serologías para la determinación de HBsAg (Figura 1). Del total de serologías solicitadas, 564 (0,47%) pacientes fueron positivos. Después de una mediana de seguimiento de 112 meses (rango 62-132), 346 (61,3%) pacientes no tenían DNA solicitado. Se excluyeron 51 pacientes con última determinación de HBsAg con resultado negativo y 277 pacientes porque no se disponía de datos analíticos para el cálculo del índice APRI. Finalmente, se incluyeron para el análisis 116 pacientes sin DNA y 51 pacientes con infección crónica HBeAg negativo (grupo control) para estudiar el riesgo de progresión de fibrosis hepática (Figura 1).

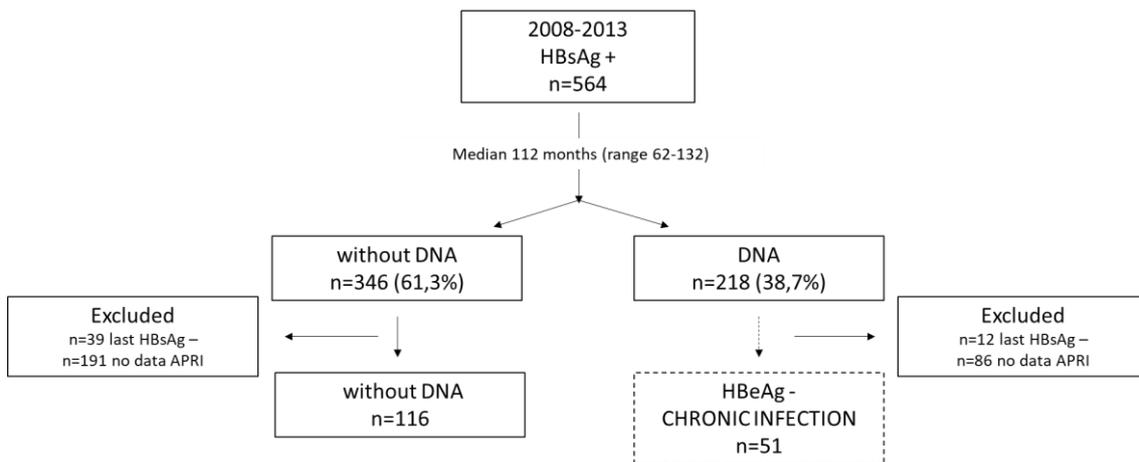


Figura 1. Flowchart del estudio.

Características de los pacientes

De los 564 pacientes HBsAg positivo, la mayoría eran hombres (68,4%) y presentaban una edad media de $51,2 \pm 14,0$.

En la Tabla 1 se registran las características de los pacientes sin DNA y con infección crónica HBeAg negativo. Los pacientes sin DNA comparados con los pacientes con infección crónica HBeAg negativo eran más frecuentemente hombres (69,8 vs 47,1 % $P= 0,009$), más jóvenes ($48,9 \pm 14,6$ vs. $55,8 \pm 11,7$ años $p=0,002$), con menor comorbilidad (índice de Charlson ≥ 2 : 29,3 vs. 41,1% $p=0,034$) y presentaban un menor consumo de estatinas (9,5 vs 23,5% $p = 0,026$). No hubo diferencias significativas en

otros variables que pudieran haber influido en la evolución de fibrosis hepática como el porcentaje con infección por VIH y VHC, entorno social, consumo de drogas, consumo de alcohol, hábito tabáquico, obesidad, diabetes e hipertensión arterial.

| | Without DNA n=116 | HBeAg- Chronic infection n=51 | p |
|--------------------------------|----------------------|----------------------------------|-------|
| Age (mean±SD) | 48.9±14.6 | 55.8±11.7 | 0.002 |
| Sex (male, %) | 69.8 | 47.1 | 0.009 |
| VIH (yes, %) | 2.6 | 7.8 | 0.203 |
| Hepatitis C (yes, %) | 12.2 | 7.8 | 0.590 |
| Social support (lack, %) | 17.2 | 17.6 | 0.999 |
| Drug use (yes, %) | 15.7 | 13.7 | 0.815 |
| Alcohol use (yes, %) | 30.2 | 35.3 | 0.589 |
| Smoker (yes, %) | 44.0 | 56.9 | 0.134 |
| Obesity IMC >30 (yes, %) | 11.2 | 23.5 | 0.058 |
| Arterial hypertension (yes, %) | 17.2 | 27.5 | 0.147 |
| Diabetes (yes, %) | 7.8 | 11.8 | 0.394 |
| Statins (yes, %) | 9.5 | 23.5 | 0.026 |
| Charlson Index (≥2, %) | 29.3 | 47.1 | 0.034 |

Tabla 1. Características de los pacientes sin DNA y con infección crónica HBeAg negativo.

Evolución de la fibrosis hepática

En la Tabla 2 se muestran los porcentajes de pacientes en cada grupo con fibrosis ≥F2 y cirrosis tanto basalmente como el final del seguimiento.

| | | Without DNA | HBeAg- Chronic infection |
|-------|-----------------|-------------|--------------------------|
| APRI | ≥F2 inicial (%) | 15.2 | 15.7 |
| | ≥F2 final (%) | 17.2 | 7.8 |
| | F4 inicial (%) | 0.9 | 2.0 |
| | F4 final (%) | 3.4 | 0.0 |
| FIB_4 | ≥F2 inicial (%) | 12.1 | 21.6 |
| | ≥F2 final (%) | 26.7 | 27.5 |
| | F4 inicial (%) | 3.0 | 3.9 |
| | F4 final (%) | 6.0 | 3.9 |
| Forns | ≥F2 inicial (%) | 27.4 | 35.3 |
| | ≥F2 final (%) | 44.6 | 49.0 |
| | F4 inicial (%) | 4.4 | 5.9 |
| | F4 final (%) | 10.7 | 9.8 |

Tabla 2. Porcentaje de pacientes con fibrosis \geq F2 y cirrosis en pacientes sin DNA y pacientes con infección crónica HBeAg negativo.

El seguimiento para valorar la evolución de la fibrosis hepática (tiempo entre la primera y última determinación analítica) era diferente en los dos grupos, siendo menor en el grupo de pacientes sin solicitud de DNA ($68,3 \pm 43,2$ meses) frente al grupo control ($112 \pm 46,7$ meses), $p < 0,001$.

Tras el seguimiento, el grupo de pacientes sin solicitud de DNA presentó un incremento significativo en el porcentaje de pacientes con fibrosis \geq F2 según APRI comparado con el grupo de pacientes con infección crónica HBeAg negativo (basal 15,2 vs. Final 17,2% y basal 15,7 vs. Final 7,8%, respectivamente $p < 0,001$). En el grupo de pacientes sin solicitud de DNA también se aprecia un aumento en el porcentaje de pacientes con cirrosis hepática con respecto al grupo control en el que disminuye (basal 0,9 vs. Final 3,4% y basal 2,0 vs final 0,0%, respectivamente, ns). Con el índice FIB₄ y Forns se observan resultados similares.

Los pacientes sin solicitud de DNA, comparado con el grupo control presentaron un mayor riesgo de desarrollar fibrosis \geq F2 durante el seguimiento (log Rank 8,73 $P=0,003$) (Figura 2).

Comparaciones globales

| | Chi-cuadrado | gl | Sig. |
|-----------------------|--------------|----|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 8,735 | 1 | ,003 |

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de DNA.

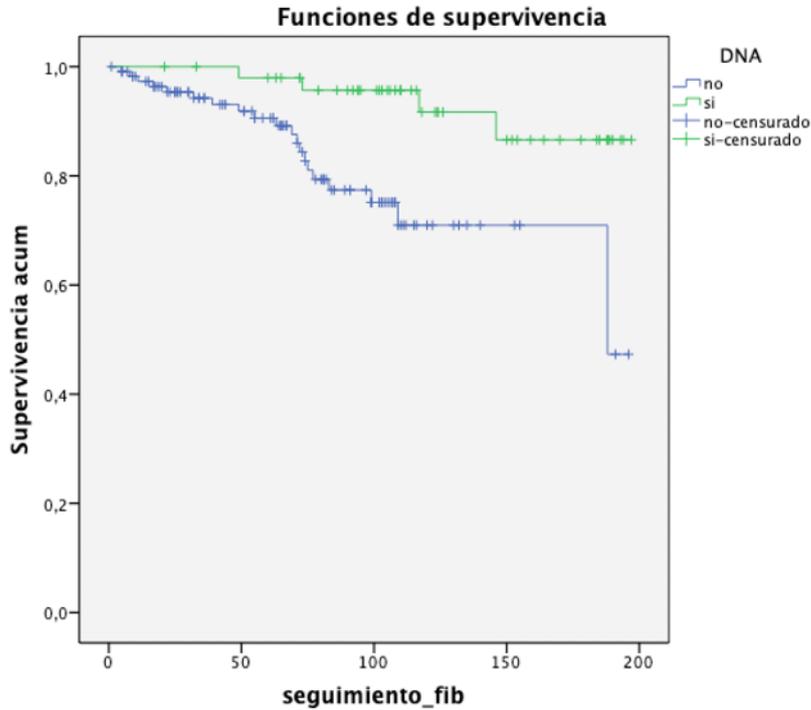


Figura 2. Riesgo de desarrollar fibrosis \geq F2 durante el seguimiento según APRI en los pacientes HBsAg positivo sin solicitud de DNA y con infección crónica HbeAg negativo.

Igualmente, cuando se valora el riesgo de desarrollar cirrosis durante el seguimiento, los pacientes sin solicitud de DNA comparado con el grupo control presentaron un mayor (log Rank 3,26 p=0,071) (Figura 3).

Comparaciones globales

| | Chi-cuadrado | gl | Sig. |
|-----------------------|--------------|----|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 3,260 | 1 | ,071 |

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de DNA.

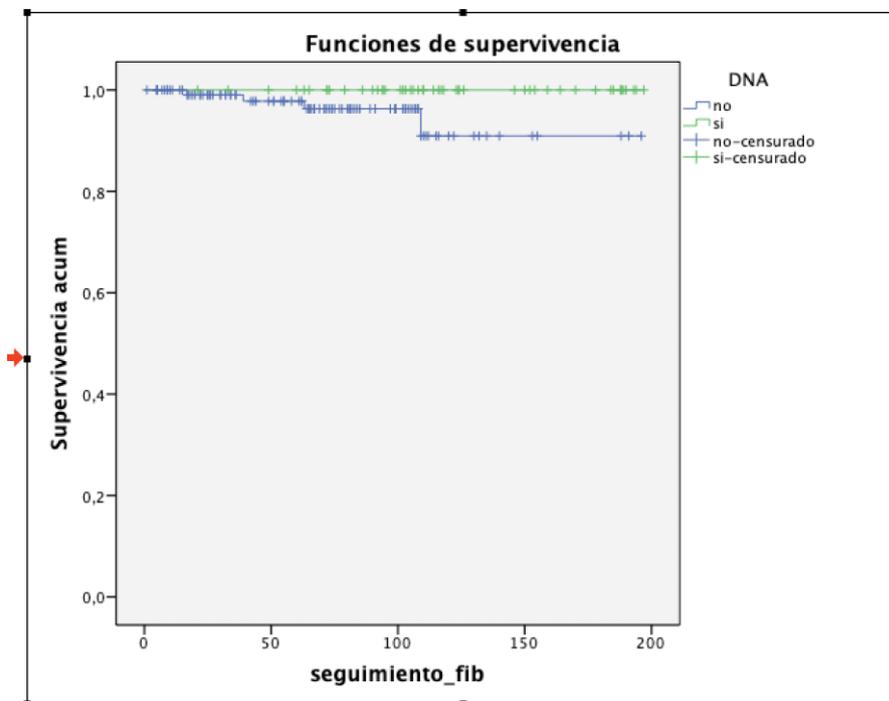


Figura 3. Riesgo de desarrollar cirrosis durante el seguimiento según APRI en los pacientes HBsAg positivo sin solicitud de DNA y con infección crónica HBeAg negativo.

Discusión

Los resultados de nuestro estudio ponen en evidencia que existe un gran porcentaje de pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B, que se encuentran sin un adecuado estudio y sin seguimiento, por tanto, sin diagnóstico y en claro riesgo de progresión y desarrollo de complicaciones.

En nuestra cohorte de pacientes HBsAg positivo, en más de la mitad de los pacientes después de un largo periodo de seguimiento no se dispone de carga viral ni antes ni durante el seguimiento. Este porcentaje de no solicitud de carga viral demuestra la baja adherencia a las guías clínicas en un Sistema de Salud sin restricciones al acceso para el diagnóstico y tratamiento en caso de precisarlos. En estos pacientes, se carece de la información necesaria para saber en qué fase de la infección se encuentran, el riesgo de contagio, así como el riesgo de progresión de la enfermedad y su pronóstico, y por tanto el tipo de seguimiento y la indicación de tratamiento. (24) Por tanto, son pacientes que han de ser remitidos al especialista para completar el diagnóstico, valorar la necesidad de tratamiento y el control de otros factores de riesgo para la evolución de la fibrosis hepática como el consumo de alcohol o el síndrome metabólico.

Atendiendo a las características de los pacientes de nuestra cohorte, son pacientes en su mayoría jóvenes, de sexo masculino y sin comorbilidad, por lo que no habría razones para no completar el estudio en estos pacientes.

Llama la atención el número de exclusiones del estudio por falta de datos para el cálculo de la fibrosis hepática mediante los scores APRI, FIB_4 y Forns. Con este dato se pone de manifiesto que los pacientes no tenían determinaciones analíticas básicas para el control de la infección como las transaminasas, lo que refleja la falta de seguimiento y la no determinación sistemática del grado de fibrosis hepática tras el diagnóstico de la infección. El hecho de que no sean pacientes con comorbilidades y con diferencias en cuanto a variables sociales sugiere que es probable que existan otras razones dependientes del médico responsable de la falta de estudio, derivación y seguimiento del paciente.

Se registró la existencia de otros factores que pudieran influir en el grado de evolución de la fibrosis hepática (25) además de la infección por VHB como el sexo, la edad, el síndrome metabólico, consumo de alcohol, tabaco u otras drogas, coinfecciones con el VHB y VIH, así como la toma de fármacos. Cuando se evaluaron estas características

en los dos grupos de pacientes (solicitud de carga viral y grupo control), se observó que en un grupo de pacientes tenían una edad media mayor y con mayor comorbilidad, mientras que en el grupo de pacientes sin solicitud de DNA presentaban un mayor porcentaje de varones y menor consumo de estatinas que va en concordancia con la menor comorbilidad de este grupo. No se apreciaron otras diferencias significativas entre otros factores, dando bastante apoyo a que los datos obtenidos de evolución de fibrosis dependían en gran medida de la infección por VHB.

Cuando analizamos la evolución de la fibrosis hepática en los pacientes sin solicitud de carga viral, se aprecia un incremento progresivo de la misma durante los más de 10 años de seguimiento. El porcentaje de pacientes con fibrosis significativa ($\geq F2$) se incrementa durante el seguimiento de forma clara, observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, a pesar de tener en el grupo sin solicitud de DNA un menor tiempo de seguimiento respecto al grupo control, y existiendo un mayor riesgo de progresión hacia la fibrosis $\geq F2$ durante el seguimiento. En cuanto al porcentaje de pacientes que evolucionan a cirrosis (F4), si bien es cierto que no se alcanza la significación estadística, sí que se aprecia una tendencia hacia un mayor grado de evolución a fibrosis en el grupo sin solicitud de carga viral. Para confirmar esta tendencia sería necesario un tamaño muestral mayor o un tiempo de seguimiento más prolongado, puesto que hay que tener en cuenta que la historia natural de aquellos pacientes que han desarrollado fibrosis significativa, es su posterior evolución hacia la cirrosis. Esto demuestra que se trata de un grupo de riesgo, infradiagnosticado y sin seguimiento, que con el tiempo puede evolucionar hacia cirrosis hepática y el desarrollo de carcinoma hepatocelular, (6) agravado por la nula o poca sintomatología de la infección hasta etapas finales de la misma.

Se pueden proponer diferentes estrategias para evitar el diagnóstico subóptimo. Una de ellas podría ser la implementación de una alerta automática en el sistema informático del área de salud, en el programa de laboratorio o en la historia clínica electrónica del paciente, que actúe a modo de recordatorio para el médico solicitante de la serología en caso de que esta sea positiva de derivar a un facultativo especialista, ya que los sistemas de alerta ya han demostrado eficacia en mejorar el diagnóstico subóptimo en la hepatitis C (Morales Arraez D et al, Journal of Viral Hepatitis, In Press). Otras estrategias podrían ser que tras una serología positiva, el laboratorio contacte con el médico solicitante para informar y derivar al paciente, la revisión de registros de laboratorio

para identificar a los pacientes con serología positiva sin estudio y seguimiento para remitirlos a un facultativo especialista, impartir charlas educativas especialmente a nivel de Atención Primaria y utilizar vías que faciliten el contacto entre Atención primaria y las especialidades hospitalarias como la consulta virtual para dudas diagnósticas o para la derivación de los pacientes.

Como consecuencias del diseño retrospectivo de nuestro estudio, hay que señalar algunas limitaciones. Primero, citar el escaso número de pacientes que finalmente se incluyó en el análisis, ya que era necesario realizar las exclusiones señaladas para obtener una evolución de la fibrosis estrictamente durante el periodo de seguimiento de aproximadamente 10 años, por eso se excluyeron pacientes en los que constara una última determinación de HBsAg negativo y los pacientes sin datos analíticos para el cálculo de los scores de fibrosis, que como hemos comentado anteriormente resalta el pobre seguimiento de estos pacientes. Segundo, no se puede descartar que los pacientes HBsAg positivo presentaran seguimiento por otro hospital o centro privado. Y por último, no se dispuso de biopsia hepática y/o de fibroscan para la comprobación de la fibrosis estimada por los scores serológicos dado el carácter retrospectivo del estudio y porque el grupo de pacientes con HBsAg positivo sin solicitud de carga viral se caracteriza por la falta del adecuado diagnóstico y seguimiento.

Conclusiones

Por tanto, como conclusiones, cabe señalar que se deben instaurar estrategias para mejorar la adherencia a las guías clínicas en la infección por el virus de la hepatitis B, ya que los pacientes con diagnóstico subóptimo presentan un riesgo elevado de progresión de la fibrosis hepática y de desarrollo de complicaciones sin un adecuado diagnóstico y seguimiento.

¿Qué hemos aprendido durante la realización del TFG?

1. La importancia de delimitar correctamente la pregunta que se trata de responder durante la realización del proyecto. Unos objetivos concisos permiten establecer una meta hacia la que orientar el pensamiento crítico y los esfuerzos investigadores. Igual de necesario es establecer todas las variables que se desean medir o que puedan tener un efecto final para eliminar así posibles sesgos de confusión. En nuestro proyecto, por ejemplo, se recogen los datos de numerosos factores que generan daño hepático y favorecen la progresión a fibrosis que podrían interferir en la correcta interpretación de los datos finales, por lo que se estudian y posteriormente analizan estadísticamente para comprobar que no existen diferencias significativas entre ambos grupos
2. La consideración de aspectos éticos dentro de los estudios clínicos, que en nuestro caso, al tomar como fuente de datos las historias clínicas de los pacientes, requiere de una escrupulosa confidencialidad. Para ello se han tomado medidas como la encriptación de los nombres de los pacientes empleando códigos numéricos.
3. Búsqueda de la bibliografía más reciente con respecto al tema a estudiar, para conocer el punto desde el que partimos.
4. Utilización de herramientas estadísticas como los test de Chi-cuadrado, t-Student, U-Mann Whitney, McNemar, curvas de Kaplan-Meier y log Rank, así como su interpretación y manejo informático de los datos mediante el Software SPSS.

Bibliografía

1. Gomez RR, Guardiola AA, Gomez Moreno AZ, Garcia VA, Gomez HC, Rodriguez MR, et al. [Characteristics of patients with chronic hepatitis B virus infection. analysis of a series of 474 patients]. *Gastroenterol Hepatol* 2013 Apr;36(4):243-253.
2. Gutierrez D, I, Pascasio Acevedo JM, Alcalde VA, Ramos CA, Ferrer Rios MT, Sousa Martin JM, et al. Prevalence of hepatitis B and A virus markers and vaccination indication in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation in Spain. *Transplant Proc* 2012 Jul;44(6):1502-1504.
3. Rodriguez C, Castilla J, Del RJ, Lillo A, Puig ME, Garcia S. [Prevalence of hepatitis B virus infection and needs of vaccination in high risk populations]. *Med Clin (Barc)* 2003 Nov 22;121(18):697-699.
4. Sola R, Cruz De CE, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jordi R, et al. [Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: cross-sectional study]. *Med Clin (Barc)* 2002 Jun 22;119(3):90-95.
5. Garcia-Fulgueiras A, Garcia-Pina R, Morant C, Garcia-Ortuzar V, Genova R, Alvarez E. Hepatitis C and hepatitis B-related mortality in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009 Aug;21(8):895-901.
6. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004 Mar 11;350(11):1118-1129.
7. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007 Apr;45(4):1056-1075.
8. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012 Jul;57(1):167-185.
9. Azmi AN, Tan SS, Mohamed R. Practical approach in hepatitis B e antigen-negative individuals to identify treatment candidates. *World J Gastroenterol* 2014 Sep 14;20(34):12045-12055.
10. Buti M, Garcia-Samaniego J, Prieto M, Rodriguez M, Sanchez-Tapias JM, Suarez E, et al. [Consensus document of the Spanish Association for the Study of the Liver on the treatment of hepatitis B infection (2012)]. *Gastroenterol Hepatol* 2012 Aug;35(7):512-528.

11. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009 Sep;50(3):661-662.
12. Uribe LA, O'Brien CG, Wong RJ, Gish RR, Tsai N, Nguyen MH. Current treatment guidelines for chronic hepatitis B and their applications. *J Clin Gastroenterol* 2014 Oct;48(9):773-783.
13. You CR, Lee SW, Jang JW, Yoon SK. Update on hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2014 Oct 7;20(37):13293-13305.
14. Burman BE, Mukhtar NA, Toy BC, Nguyen TT, Chen AH, Yu A, et al. Hepatitis B management in vulnerable populations: gaps in disease monitoring and opportunities for improved care. *Dig Dis Sci* 2014 Jan;59(1):46-56.
15. Giannini EG, Torre F, Basso M, Feasi M, Boni S, Grasso A, et al. A significant proportion of patients with chronic hepatitis B who are candidates for antiviral treatment are untreated: A region-wide survey in Italy. *J Clin Gastroenterol* 2009 Nov;43(10):1001-1007.
16. Gill US, Kennedy PT. Chronic hepatitis B virus in young adults: the need for new approaches to management. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014 Sep;12(9):1045-1053.
17. Han SH, Jing W, Mena E, Li M, Pinsky B, Tang H, et al. Adherence, persistence, healthcare utilization, and cost benefits of guideline-recommended hepatitis B pharmacotherapy. *J Med Econ* 2012;15(6):1159-1166.
18. Jung CW, Tan J, Tan N, Kuo MN, Ashok A, Eells SJ, et al. Evidence for the insufficient evaluation and undertreatment of chronic hepatitis B infection in a predominantly low-income and immigrant population. *J Gastroenterol Hepatol* 2010 Feb;25(2):369-375.
19. Kim LH, Nguyen VG, Trinh HN, Li J, Zhang JQ, Nguyen MH. Low treatment rates in patients meeting guideline criteria in diverse practice settings. *Dig Dis Sci* 2014 Sep;59(9):2091-2099.
20. Wu Y, Johnson KB, Roccaro G, Lopez J, Zheng H, Muir A, et al. Poor adherence to AASLD guidelines for chronic hepatitis B Management and treatment in a large academic medical center. *Am J Gastroenterol* 2014 Jun;109(6):867-875.

21. Zhang S, Ristau JT, Trinh HN, Garcia RT, Nguyen HA, Nguyen MH. Undertreatment of Asian chronic hepatitis B patients on the basis of standard guidelines: a community-based study. *Dig Dis Sci* 2012 May;57(5):1373-1383.
22. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009 May;49(5 Suppl):S45-S55.
23. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015 Jul;63(1):237-264.
24. Tran TT, Ocampo LH, Jr. The patient, the doctor, and the system: underdiagnosis and undertreatment of hepatitis B. *Hepatology* 2012 Aug;56(2):776-777.
25. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2003 Mar;38(3):257-265.