



**Universidad
Europea**

Máster en Bioinformática

**Caracterización de una población de
infectada con HBV y pacientes infectados
con HDV y detección del infradiagnóstico
de HDV.**

Autor: Gonzalo Zarzosa Pérez

Tutor: Pablo Ryan Murúa

Curso 2022-23

AGRADECIMIENTOS

Quiero dejar constancia en este documento de mi total agradecimiento a mi familia, especialmente a mis padres, no solo por el necesario esfuerzo económico para hacer posible la realización de este Máster, sino también porque después de un año tan complicado hayan seguido apoyándome cada día de mi vida para finalizar con éxito mis estudios. Nunca resultó ser una meta fácil. No quiero por menos dejar pasar esta oportunidad para expresar mi agradecimiento eterno hacia mis abuelos, en especial Alfonso e Irene, habéis sido mis segundos padres y desde muy pequeño me habéis ayudado en mis estudios, aunque fuera con los cuadernillos Rubio, sin vosotros tampoco estaría aquí.

RESUMEN

Es conocido que los pacientes infectados con HDV tienden a tener una mayor proporción de eventos hepáticos y una progresión más rápida a estadios más avanzados de enfermedades hepáticas que la población infectada solamente con HBV, pero existe una falta de datos de la prevalencia de HDV. Este estudio retrospectivo se centró en el uso de datos provenientes de pacientes infectados con HBV y tratados en el Hospital Universitario Infanta Elena.

Objetivos:

Los objetivos de este estudio son la estimación tanto del infradiagnóstico de HDV como también hallar la prevalencia de HDV en una población de pacientes que padecen de HBV que han sido atendidos en consultas de infectología y hepatología. Y además estudiar las características demográficas y clínicas de este grupo de pacientes.

Material y métodos:

Este estudio es un estudio retrospectivo se ha recogido información procedente de la historia clínica electrónica de pacientes infectados por Hepatitis B (VHB). Los datos se recogieron a través de REDCap. Se hizo un análisis estadístico descriptivo de los pacientes tanto de la población de pacientes infectados con Hepatitis B como con Hepatitis D.

Resultados:

Se incluyeron a 446 pacientes HBsAg positivos. De estos pacientes 80 pacientes tenían una serología positiva para HDV (17,5%). Con respecto al infradiagnóstico, no se le realizó la prueba de VHD a 61 pacientes (13,2%). La media de edad de la población infectada con HDV era de 52,9 años, el 63,8% eran varones y el 62% de los pacientes eran españoles. Referentemente a los niveles de fibrosis hepática de los pacientes con hepatitis B crónica, 7,5% presentaba fibrosis avanzada y 48,75% presentaban cirrosis hepática. Según los criterios de Child-Pughel 22,9% de los pacientes tenían una enfermedad compensada, el 37,1% presentaba cierto compromiso funcional y el 40% exhibía una enfermedad descompensada.

Conclusiones:

Dentro de nuestra población de pacientes con hepatitis B crónica existe un infradiagnóstico de 13,20%, una seropositividad para HDV de 20,2% y una prevalencia de en nuestra población de infección activa era de 5,2%. Los pacientes con HDV muestran un mayor grado de daño hepático, en comparación con los pacientes mono infectados por hepatitis B.

Palabras clave:

Hepatitis viral, Hepatitis B, Hepatitis Delta, Bioestadística, infradiagnóstico, epidemiología, prevalencia, Virus.

Abstract

It is known that patients infected with HDV tend to have a higher proportion of hepatic events and a more rapid progression to more advanced stages of liver disease than the population infected with HBV alone, but there is a lack of data on the prevalence of HDV. This retrospective study focused on the use of data from patients infected with HBV and treated at the Infanta Elena University Hospital.

Objectives:

The objectives of this study are to estimate both the underdiagnosis of HDV and also to find the prevalence of HDV in a population of patients suffering from HBV who have been treated in infectious disease and hepatology clinics. And also to study the demographic and clinical characteristics of this group of patients.

Material and methods:

This study is a retrospective study that collected information from the electronic medical records of patients infected with Hepatitis B (HBV). Data were collected through REDCap. A descriptive statistical analysis of patients was performed in both the population of patients infected with Hepatitis B and Hepatitis D.

Results:

A total of 446 HBsAg-positive patients were included. Of these patients, 80 patients had positive serology for HDV (17.5%). Regarding underdiagnosis, 61 patients (13.2%) did not perform the HDV test. The mean age of the population infected with HDV was 52.9 years, 63.75% were male and 62% of patients were Spanish. Regarding the levels of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B, 7.5% had advanced fibrosis and 48.75% had liver cirrhosis. According to the Child-Pughel criteria, 22.9% of the patients had a compensated disease, 37.1% had some functional compromise, and 40% had a decompensated disease.

Conclusions:

Within our population of patients with chronic hepatitis B, there is an underdiagnosis of 13.20%, a seropositivity for HDV of 20.2% and a prevalence of 5.2% in our population of active infection. Patients with HDV show a higher degree of liver damage, compared to patients monoinfected with hepatitis B.

Keywords:

Viral Hepatitis, Hepatitis B, Delta Hepatitis, Biostatistics, Underdiagnosis, Epidemiology, Prevalence, Viruses.

INDICE

<u>INTRODUCCION</u>	6
Hepatitis y hepatitis virales	6
Virus hepatitis B	7
Virus hepatitis C	9
Virus hepatitis Delta	10
<u>HIPOTESIS Y OBJETIVOS</u>	13
<u>METODOLOGIA</u>	14
Diseño	14
Criterio de inclusión y exclusión	14
Cálculo del tamaño muestral	14
Variables	14
Aspectos éticos	16
Método de recogida de datos y preprocesamiento de datos	16
Análisis estadístico	17
<u>RESULTADOS</u>	20
Población general de infectados de HBV	20
Población de HDV	29
Resultados estadísticos de asociaciones y diferencias significativas	34
<u>DISCUSION</u>	38
<u>CONCLUSIONES</u>	40
<u>REFERENCIAS</u>	41
<u>ANEXOS</u>	43

1. Introducción

Hepatitis y hepatitis virales

La hepatitis es una enfermedad que se caracteriza por la inflamación del hígado, esta inflamación puede ser causada por múltiples tipos de agentes: algunos fármacos, consumo crónico de alcohol, toxinas, enfermedades autoinmunes, pero la mayoría de los casos de hepatitis se deben a infecciones provocadas por virus. La hepatitis aparte de ser clasificadas dependiendo de su origen, también pueden ser categorizadas dependiendo del tiempo de duración del cuadro clínico; en hepatitis agudas o crónicas (Mehta & Reddivari, 2021). Existe la posibilidad de que una hepatitis aguda pueda evolucionar hasta provocar un fallo hepático fulminante. Las hepatitis crónicas tienden a provocar lesiones en el hígado debido a la continua “agresión” o inflamación derivando en el desarrollo de fibrosis y progresando hasta una cirrosis con la formación de nódulos en el hígado derivando así en una menor actividad del hígado debido al aumento de tejido cicatrizal en este, también hay que mencionar que la presencia de una hepatitis crónica aumenta significativamente la posibilidad de desarrollar un hepatocarcinoma (CHC) (El-Serag, 2012a).

Para poder evaluar el grado de fibrosis hepática y diagnosticar a una persona de cirrosis hepática, se utiliza la biopsia hepática como gold standard. Sin embargo, esta es una prueba invasiva que puede generar complicaciones. En los últimos años, se vienen utilizando otros métodos para evaluar la fibrosis hepática de forma indirecta, y que se correlacionan muy bien con la biopsia hepática.

Una prueba para poder diagnosticar la fibrosis hepática sin la necesidad de tener que realizar una biopsia es el uso de la elastografía de transición o Fibroscan®, este dispositivo tiene la capacidad de detectar el grado de fibrosis en el hígado del paciente mediante el uso de ultrasonidos. Dependiendo de la rigidez del hígado las ondas se propagarán por el hígado a mayor o menor velocidad, siendo más rápidas si el hígado presenta una mayor rigidez. Esta mayor rigidez está relacionada con el daño en el tejido hepático y los resultados de esta prueba se da en kilopascales (kPa) (Afdhal, 2012).

Actualmente, las hepatitis virales están adquiriendo una creciente relevancia y captando una mayor atención por parte de organismos sanitarios tanto nacionales como internacionales. Según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS): WHO Global Hepatitis Report del 2017, se estima que 1,34 millones de personas fallecieron debido a estas enfermedades en todo el mundo (*Global Hepatitis Report 2017*). Entre estas muertes, se atribuyen que 720,000 casos son debidos a cirrosis hepáticas y 470,000 casos de hepatocarcinoma (CHC), ambas son consecuencia de la cronificación de la enfermedad. De la mortalidad registrada, el 96% de los casos se pueden identificar con infecciones provocadas por el virus de la hepatitis B (HBV) y el virus de la hepatitis C (HCV), aunque es reseñable que el virus de la hepatitis delta (HDV) puede actuar como

un cofactor en las muertes asociadas a HBV, tal como se ha mencionado en el informe de la OMS (*Global Hepatitis Report 2017*).

Es relevante destacar que el número total de muertes por hepatitis supera incluso a las ocasionadas por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV) (Organization, 2008) y se acerca al número de muertes por tuberculosis, que asciende a 1.6 millones de defunciones (*Global Tuberculosis report 2022*).

Esta preocupante situación epidemiológica y la falta de tratamientos efectivos para combatir la enfermedad hace imperativa la identificación de pacientes afectados y el desarrollo de fármacos eficaces. Se estima que 257 millones de personas viven con una infección crónica de HBV y 71 millones con una infección crónica de HCV (*Global Hepatitis Report 2017*). Por otro lado, la prevalencia global de HDV se estima en un 4.5% entre los pacientes con hepatitis B crónica, esto es con HBsAg positivo (Stockdale et al., 2020).

Virus de la hepatitis B.

El virus de Hepatitis B es un virus que pertenece a la familia *Hepadnaviridae* y se encuentra catalogado dentro de la clase VII de Baltimore. Como tal es un virus con doble cadena de ADN circular incompleto y se replica mediante el uso de una hebra monocatenaria de RNA, que posteriormente sufrirá un proceso de transcripción inversa para generar ADN. El virus de hepatitis B una vez haya reparado el ADN circular dará como resultado una molécula de cccDNA que le permitirá persistir en los hepatocitos del paciente. Dentro del cccDNA existen 4 Open Reading Frames (ORFs) que codificarán el gen de la proteína core; las proteínas de superficie; el gen X que se encarga de mantener la expresión de cccDNA y por último el gen de la polimerasa.

Este virus presenta una nucleocápside donde se encuentra el antígeno central o core (HBcAg) y el antígeno E (HBeAg). En la envoltura se encontrará el antígeno S (HBsAg) (*Orthohepadnavirus.*).

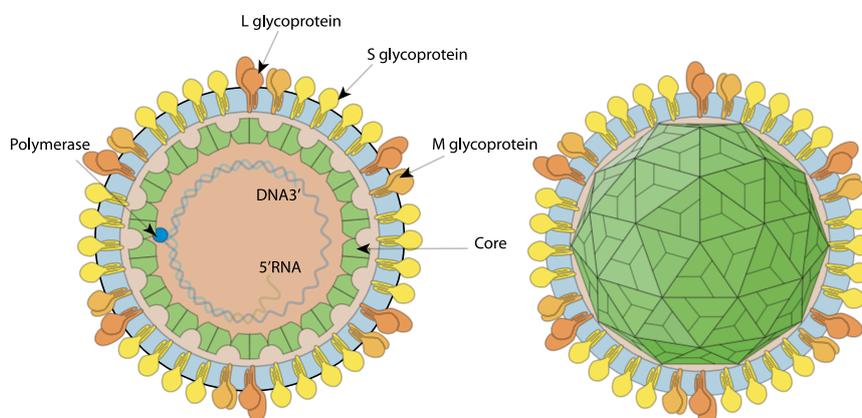


Figura 1. Diagrama de virión de HBV cortesía de ViralZone, Swiss Institute of Bioinformatics.

La transmisión se produce mediante la exposición a fluidos corporales o sangre de personas infectadas. Esta exposición se puede dar por contacto con sangre contaminada (transfusiones o nosocomial), por vía sexual, transmisión vertical de madre a hijo o en usuarios que usan drogas mediante vía parental (UDVP). Existen diferencias en la proporción de los modos de transmisión, se puede observar en zonas endémicas del virus una mayor transmisión del virus de forma vertical, mientras que en aquellos países que no son endémicos del virus se muestra una mayor infección mediante transmisión sexual y consumo de drogas (El-Serag, 2012b).

Existe una vacuna para HBV que está relacionada con la disminución del número de casos de HBV en países desarrollados donde esta vacuna se suele administrar previamente a la exposición del virus en la población general (Chen et al., 1996; Odenwald & Paul, 2022a). Además, existen numerosos medicamentos antivirales para el tratamiento de la infección de VHB, pero la tasa de curación es baja, aunque sí son capaces de paralizar la replicación activa del virus (Odenwald & Paul, 2022a).

La infección de VHB en los pacientes perinatales tiene una mayor posibilidad de cronificación, siendo esta probabilidad de riesgo de cronificación cercana al 90% en aquellos pacientes menores de 6 meses de edad y en aquellos pacientes menores de 5 años el riesgo se reduce entre el 20-60% (Schweitzer et al., 2015). El riesgo de cronificación en adultos sanos y con un sistema inmune intacto es aproximadamente de un 5-10% (El-Serag, 2012b; Odenwald & Paul, 2022b).

La infección crónica de hepatitis B muestra cuatro fases características: la primera es una fase de tolerancia inmune con altos niveles de HBV. En la segunda fase se observa la activación inmune con niveles bajos de partículas víricas pero elevados niveles de transaminasas (hepatitis crónica), que de no tratarse la enfermedad, esta puede quedarse bloqueada provocando un daño continuo en el tejido hepático induciendo así una progresión a cirrosis hepática o incluso carcinoma hepatocelular o incluso una descompensación hepática. En la tercera fase o fase de portador inactivo, los niveles de transaminasas vuelven a la normalidad y los niveles de HBV son indetectables, este estado se puede mantener a lo largo del tiempo o puede desencadenar la cuarta fase. La cuarta fase es la reactivación de la infección que se puede dar por fármacos inmunosupresores o puede desarrollarse de forma espontánea. El riesgo de desarrollar HCC en pacientes con infecciones crónicas de HBV está entre el 10% y el 25% (McGlynn et al., 2021).

La medicación que más se suele prescribir para tratar una infección de HBV se basan en el uso de inhibidores de transcripción inversa análogos de nucleótidos (NRTIs), dentro de estos medicamentos existen fármacos como adefovir (ADV), entecavir (ETV), tenofovir (TDF), etc. Otra pauta farmacológica que también se suele prescribirse conlleva el uso de interferón ya que tiene un efecto de estimulación del sistema inmune y tiene efectos antivirales, pero presenta más efectos secundarios que los NRTIs (Niro et al., 2021a).

La presencia del antígeno de superficie, HBsAg, es señal inequívoca de infección de HBV (aguda y crónica). Mientras que el antígeno HBeAg es considerado un marcador de replicación activa de HBV.

Por lo tanto, para poder diagnosticar a una persona de infección aguda o crónica por hepatitis B, se utiliza el HBsAg que arrojará un resultado positivo y para poder clasificar la fase de infección en la que se encuentra el paciente se utiliza la carga viral en sangre y el nivel de transaminasas.

Virus hepatitis C

El virus de hepatitis C es un miembro perteneciente a la familia de virus *Flaviviridae*. Dicha familia consta de partículas virales envueltas que tienen como material genético una molécula monocatenaria de RNA lineal positivo, y se encuentra clasificada como grupo IV dentro de la clasificación de Baltimore con solo un único ORF (*Hepacivirus* .).

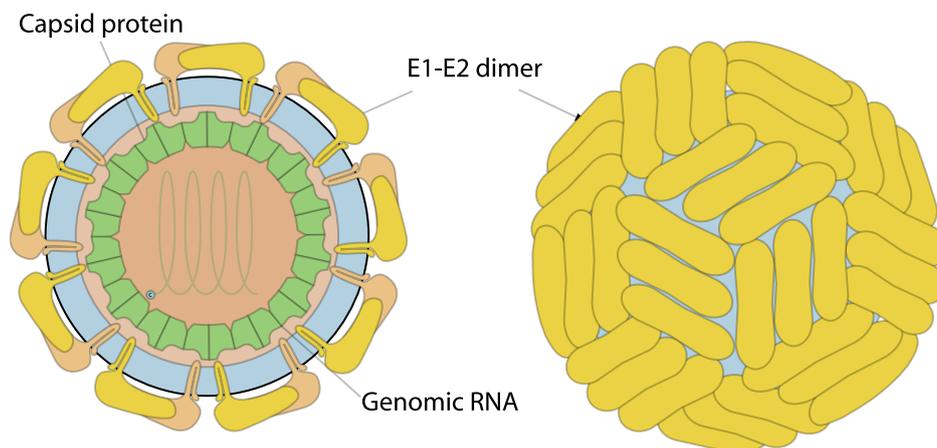


Figura 2. Diagrama de virión de HCV cortesía de ViralZone, Swiss Institute of Bioinformatics.

Las infecciones producidas por HCV tienen una mayor probabilidad de producir una infección crónica en comparación con HBV teniendo la posibilidad de desarrollarse esta infección crónica en el 82% de los casos de infecciones agudas (Razavi et al., 2013). La prevalencia mundial de personas que se encuentran infectadas por HCV es de un 1% (*Global Hepatitis Report 2017*). Las infecciones agudas de HCV suele ser asintomáticas, debido a ello los propios pacientes no se percatan de que se encuentran infectados con este virus.

El diagnóstico de esta infección se hace generalmente gracias a pruebas serológicas que detectan la presencia de anticuerpos contra HCV. El resultado positivo de las pruebas serológicas de HCV se debe confirmar con la realización de una prueba donde se analice el RNA de HCV o con una prueba de antígeno contra el núcleo o core de HCV (Roger et al., 2021).

Una infección crónica de HCV aumenta entre un 10-20 veces la posibilidad de padecer HCC en comparación con la población no infectada. El mecanismo que provoca este aumento de la probabilidad de padecer HCC es debido al daño que se da de forma recurrente en el hígado, sumado a la regeneración del tejido y la formación de fibrosis (McGlynn et al., 2021).

Actualmente no existe una vacuna efectiva contra HCV, pero existen fármacos de administración oral que son altamente efectivos en el tratamiento de dicha infección, consiguiendo su remisión en poco tiempo. Además, presentan una baja toxicidad para el paciente (Roger et al., 2021).

Virus de hepatitis delta.

El virus de la hepatitis D (HDV) es un virus envuelto, perteneciente a la familia *Kolmioviridae*, que posee una molécula de ARN monocatenario en sentido negativo y pertenece a la clase V dentro de la clasificación de Baltimore. Codifica solo una proteína, llamada antígeno delta (HDAg) que presenta dos isoformas una pequeña (S-HDAg) y una grande (L-HDAg).

El HDV es un virus patogénico que depende de la presencia de HBV para completar su ciclo vital. Para la formación de partículas infecciosas, el HDV depende de diversos componentes y de la maquinaria proporcionada por el HBV. Entre estos componentes necesarios de HBV se incluyen los antígenos de superficie pequeños, medianos y largos.

Una vez se ha replicado el HDV en el núcleo del hepatocito gracias a S-HDAg se creará un complejo del ARN de HDV con L-HDAg, una vez este complejo entra en contacto con los antígenos de superficie de HBV inducirá que se envuelva la partícula viral de HDV en estos antígenos y así obteniendo los componentes necesarios para su liberación y así poder entrar en otro hepatocito (*Deltavirus* .).

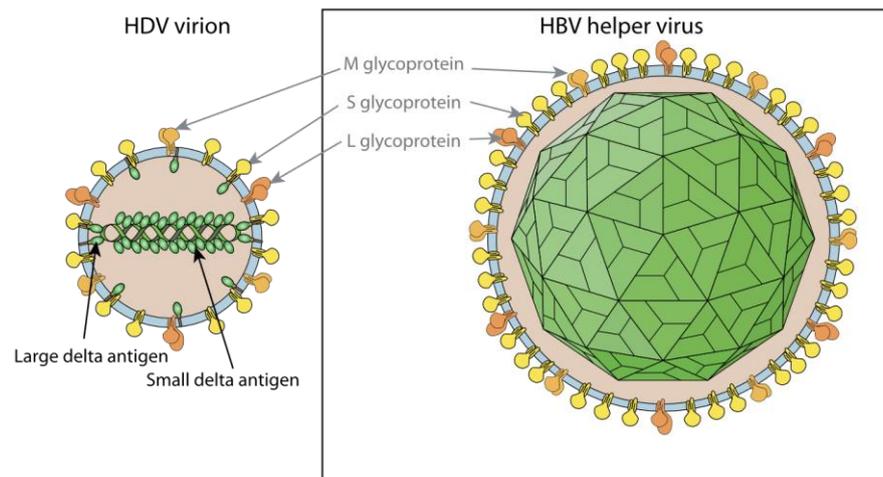


Figura 3. Diagrama de virión de HDV cortesía de ViralZone, Swiss Institute of Bioinformatics.

La prevalencia de HDV en individuos infectados con HBV varía según diversos estudios, con porcentajes que oscilan entre el 4.5% y el 10.58% (Niro et al., 2021b; Sagnelli et al., 2008). No obstante, el último informe de la OMS del año 2017 indica una prevalencia del 5% (*Global hepatitis report 2017*). Algunos países, como Mongolia, han alcanzado niveles del 60% de pacientes con HBV y HDV.

En países desarrollados como Europa occidental o norte América la población infectada con HDV se encontraba más relacionada con usuarios de drogas por vía parental y actividades sexuales de riesgo. Pero debido a la inmigración proveniente desde países donde existe una presencia endémica, tanto de HBV como HDV, se ha observado cierto aumento en la prevalencia en países occidentales (Toy et al., 2020).

En estudios centrados en la población de refugiados existe una frecuencia de infección de hepatitis B del 12%. En el caso de HDV se observó en un estudio realizado en el 2001 en Italia la prevalencia de HDV entre pacientes positivos para HBsAg en la población nativa italiana es del 7,4% y del 12,2% en los inmigrantes. En 2020 la disparidad paso a ser de 6,4% en italianos y 26,4% en inmigrantes (Stroffolini et al., 2020; Toy et al., 2020). Este aumento de la seroprevalencia de HBV como HDV de forma general en las poblaciones occidentales han sido anotadas y relacionadas con los flujos migratorios en otros países como es en Francia, Alemania, Suecia o Reino Unido (Toy et al., 2020).

Una infección crónica de hepatitis delta provoca un aumento de 3 veces el riesgo de sufrir cirrosis y 2 veces la posibilidad de morir en comparación a infecciones de HBV y HCV (Niro et al., 2021a). Aunque es conocida la influencia en el desarrollo de HCC por infecciones virales de HBV y HCV, no se tiene constatado de forma clara y concisa la influencia de HDV en el posible desarrollo de HCC, así como cuantos casos de HCC se pueden explicar por una infección de HDV.

El diagnóstico de la HDV, se realizaba en todos las personas con hepatitis B crónica (HBsAg positivos) que presentaban factores de riesgo (utilización de drogas por vía parenteral, proceder de zonas endémicas, etc). Sin embargo, en los últimos años se ha planteado solicitar cribado de hepatitis delta, a todos los pacientes infectados por hepatitis B.

Por todo ello, es primordial, conocer cuál es la magnitud o la prevalencia de VHD en nuestra área geográfica, para poder guiar intervenciones preventivas en un futuro. Además, es importante disponer datos clínicos de los pacientes coinfectados por hepatitis B y hepatitis delta (grado de fibrosis, función hepática...) para poder ponderar la magnitud de este problema de salud.

2. Hipótesis y Objetivos

El virus de la hepatitis delta es un virus que aparece en los pacientes infectados por el virus de la hepatitis B. La coexistencia de ambos virus hace que la enfermedad hepática evolucione más rápidamente y esto conlleva a un peor pronóstico de las personas coinfectadas por el VHD y VHB.

Nuestra hipótesis es que el virus de la hepatitis delta (HDV) se encuentra infradiagnosticado en las consultas de hepatología o enfermedades infecciosas debido a que el sistema sanitario se ha centrado más en diagnosticar otras infecciones para las que tenemos tratamientos eficaces y son afecciones más frecuentes.

Por consiguiente, nuestros objetivos son los siguientes:

- Estimar el infradiagnóstico de VHD pacientes con Hepatitis B crónica. Esto es, determinar a qué proporción de pacientes con hepatitis B, a los que no se les ha realizado nunca un cribado de VHD.
- Conocer la prevalencia en pacientes que han estado expuestos a VHD (serología positiva) en aquellos pacientes con infección crónica por hepatitis B.
- Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con hepatitis B crónica y aquellos coinfectados por VHB/VHD.

3. Metodología

Diseño

El tipo de estudio realizado es un estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico. Este estudio se realizó durante el año 2023 usando datos del Hospital Universitario Infanta Leonor.

La población de estudio

Personas infectadas con el virus de hepatitis B atendidas en las consultas de hepatología y de enfermedades infecciosas.

Criterio de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión de pacientes en este estudio son: que los pacientes sean mayores de edad (>18 años) presenten una infección de hepatitis B crónica, es decir, HBsAg positivos durante los últimos seis meses.

El criterio de exclusión para este estudio es que todo aquel paciente que por una falta significativa de datos necesarios para cumplimentar el formulario de REDCap será categorizado como que su registro se encuentra incompleto, siendo excluido de ser analizado.

Cálculo del tamaño muestral

No se ha calculado el número del tamaño muestral de la población ya que se incluyeron a todos los pacientes con HBV bajo seguimiento del hospital y que cumplieran los criterios de inclusión.

Variables

Para la elaboración del presente estudio, se procedió a establecer un servidor en la plataforma REDCap. Utilizando las herramientas proporcionadas por REDCap, se procedió a la creación del componente inicial esencial para el servidor, el Diccionario de Datos. Este Diccionario de Datos actuó como un repositorio donde se registraron y se describieron las variables (nombre del campo), incluyendo sus etiquetas y atributos de campo correspondientes. Este paso es fundamental, ya que sienta las bases sobre las cuales se registrarán los datos de cada paciente participante en el estudio.

En el proceso de creación de cada variable, se definió su tipo de campo específico. En el contexto de este estudio, se emplearon varios tipos de campos, entre los que se incluyeron: text box, en estos tipos de campos se podrá insertar tanto un texto breve,

como una fecha o una cifra. Los campos tipo dropdown consisten en una lista desplegable de opciones en la cual solo se puede seleccionar una de las opciones posibles. Un campo de tipo radio es una lista de opciones excluyentes donde solo se puede seleccionar una opción y esta lista de opciones se encuentra en todo momento a la vista del usuario. Los campos estilo checkbox posibilitan la creación de una matriz de opciones disponibles, permitiendo la selección de una o varias de estas opciones e incluso todas. Es fundamental destacar que esta variable requiere especial atención en lo que respecta a su codificación, especialmente cuando se aborda su análisis en un programa estadístico como SPSS. Esto se debe a que, al procesar esta variable, se generarán múltiples variables correspondientes a cada opción posible, indicando si ha sido seleccionada o no (Checked y Unchecked).

Las variables que han sido creadas en REDCap son las siguientes que se pueden observar en la Figura 4 con las posibles opciones que existirán recogidas en cada una de las variables.

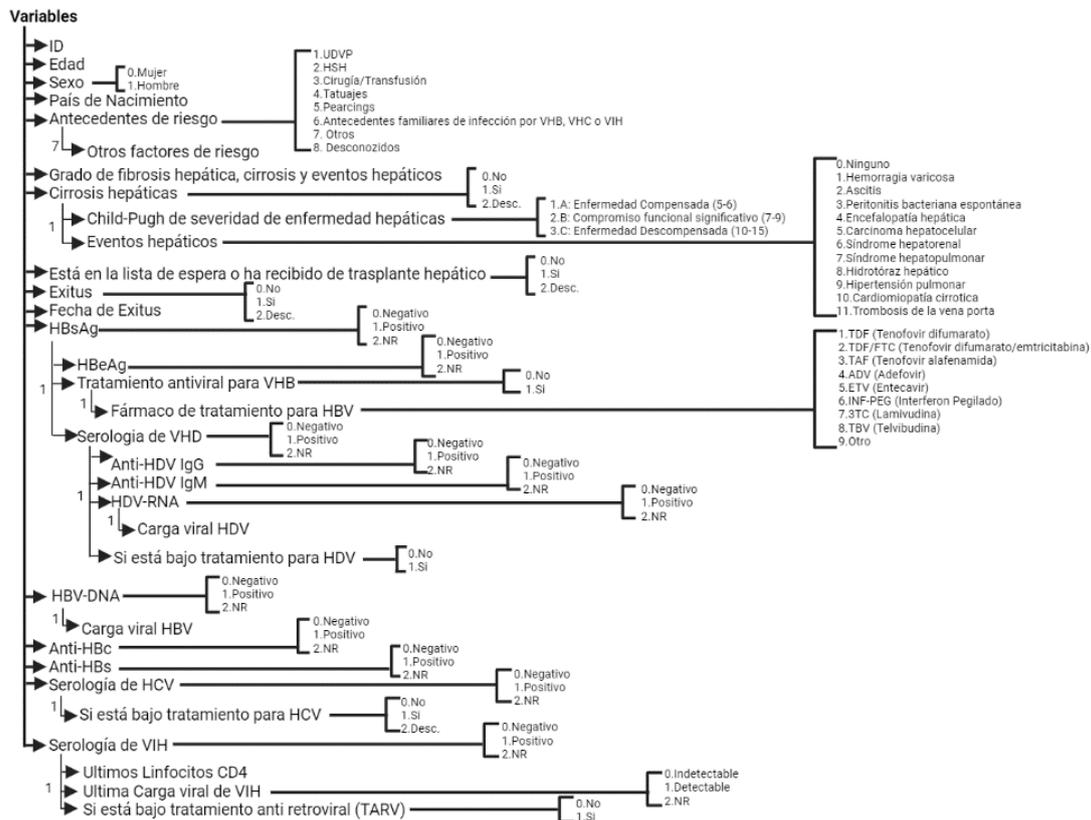


Figura 4. Organigrama de las variables creadas en REDCap y sus atributos disponibles y condicionales.

Ética

El presente estudio se ha realizado siguiendo el acuerdo con las buenas prácticas clínicas (BPC) internacionales los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki (Brasil, octubre de 2013) y de acuerdo con los requisitos reguladores aplicables, en particular las normas armonizadas tripartitas ICH para las buenas prácticas clínicas 1996 y el Real Decreto de ensayos clínicos 1090/2015. El protocolo y los documentos necesarios relacionados con el ensayo fueron revisados por los respectivos centros CEI. La información difundida y obtenida durante el presente estudio fue considerada confidencial y se trató en todo momento como tal. Los pacientes incluidos en el estudio fueron identificados únicamente mediante un código, de tal forma que no se recogieron datos personales identificativos del paciente en la base de datos del estudio del promotor. La confidencialidad de todos los datos personales de los sujetos participantes en el ensayo clínico, según lo dispuesto en la normativa que resulte de aplicación según el Reglamento (UE) 2016/679, de 27 de abril, General de Protección de datos, y su normativa de datos personales de desarrollo tanto a nivel nacional como europeo. Al ser un estudio retrospectivo se exime de la recogida del consentimiento informado de los pacientes. Los datos han sufrido un proceso de anonimización, se han seguido las buenas prácticas y hemos guardado los datos según la LOPD

Método de recogida de datos y preprocesamiento de datos

Una vez que el servidor de REDCap se ha configurado y creado en su totalidad, se procedió a la extracción de los datos necesarios de los pacientes para completar los formularios de REDCap. Para obtener los datos necesarios para cumplimentar los formularios de REDCap se usó el historial clínico electrónico de cada paciente y se analizó y revisó de forma exhaustiva los informes médicos, notas médicas y resultados de las pruebas de laboratorio.

Una vez observado en el historial clínico electrónico que el paciente cumplía los criterios de inclusión del estudio anteriormente reconocidos en este documento, se procedió a recoger los datos del paciente para cumplimentar el formulario creado en REDCap de colección de datos y se fue rellenando cada variable con la información disponible en el historial clínico del paciente.

Para poder hacer el análisis estadístico de los datos recogidos en el servidor de REDCap se ha utilizado el programa de IBM SPSS Statistics 27, antes de hacer la carga de los datos se procede a ejecutar el script, que se encuentra en el Anexo 1. La ejecución del script permitió la importación precisa de los datos desde un archivo en formato .csv, manteniendo los nombres tanto de los campos como de los atributos de cada valor.

Habiéndose realizado el paso anterior se procedió a hacer uso de la herramienta de selección de casos para poder eliminar todos aquellos casos que no tienen el registro

completado, cumpliendo así con nuestro criterio de exclusión, esto ha sido gracias al uso de la variable "datos_complete".

Posteriormente se creó tres nuevas variables usando la herramienta de SPSS de recodificación en distintas variables, estas tres nuevas variables fueron: "HDV_pedido", "HDV_RNA_realizado" e "Infectado_o_no_HDV". La variable "HDV_pedido" se basa en la variable "Serología de VHD" donde las respuestas positivas y negativas se consolidan en un único valor, manteniendo la opción "No realizada" como una categoría independiente, así se podrá diferenciar aquellos pacientes a los que se les ha realizado una serología para HDV de los que no. La variable "HDV_RNA_realizado" fue creada siguiendo un procedimiento similar a la anterior, pero en vez de basarse en la variable "Serología de VHD" se ha usado la variable HDV-RNA. Finalmente, la variable "Infectado_o_no_HDV" se ha basado en la variable "Serología de VHD" pero conservando únicamente los valores positivos y negativos, excluyendo a aquellos a quienes no se les ha realizado la prueba.

Análisis estadístico

Población general de infectados de HBV

Los análisis estadísticos que se han realizado han sido elaborados usando el programa IBM SPSS Statistics 27, el nivel de significación que se ha usado para delimitar las diferencias significativas ha sido de un valor de significancia menor a 0.05 $P_{\text{value}} < 0.05$

El primer análisis estadístico que se ha implementado ha sido un estudio de frecuencias y también se exigió a SPSS que hiciera un gráfico de barras por cada variable analizada. El análisis se realizó sobre las siguientes variables: Sexo; País de nacimiento; Antecedentes de riesgo; Grado de fibrosis; Cirrosis hepática; Child-Pugh de severidad; Eventos hepáticos; Está en la lista de espera o ha recibido trasplante hepático; Exitus; HBsAg; HBeAg; Anti-HBc; Anti-HBs; Tratamiento antiviral para HBV; Fármaco de tratamiento para HBV; HBV-DNA Serología de VHD; Anti-HDV IgG; Anti-HDV IgM; HDV-RNA; Si está bajo tratamiento contra HDV; Serología para HCV; Bajo tratamiento para HCV; Serología para VIH y TARV.

El segundo y tercer análisis estadísticos implementados han sido un análisis de chi cuadrado mediante el uso de la herramienta de tablas cruzadas. La comparación que se realizó fue usando las variables previamente empleadas y utilizando en el segundo análisis la variable "delta_pedido" como variable de clasificación y el tercer análisis se usará la variable "HDV_RNA_realizado".

El cuarto, quinto y sexto análisis estadístico que se ha querido efectuar es un estudio de las frecuencias de las variables correspondientes de: antecedentes de riesgo, eventos hepáticos y fármacos recetados para el tratamiento de HBV. Teniendo en cuenta que estas variables en REDCap son unas variables estilo checkbox, estas variables han sido disociadas en el número de opciones posibles que existe en el formulario de REDCap.

Para poder ejecutar dicho análisis se utilizó la herramienta para respuestas múltiples para definir los conjuntos de respuestas múltiples. Las variables han sido designadas como dicotómicas y que el valor contado es igual a 1. Posteriormente, se empleó la herramienta de frecuencias de respuestas múltiples para calcular los valores de frecuencia y porcentaje, permitiendo la creación de gráficos de barras.

El séptimo análisis estadístico ha consistido en una prueba de chi cuadrado ajustando los valores p de las comparaciones mediante Bonferroni. Esta prueba se ha elaborado mediante una tabla personalizada donde se ha seleccionado como columnas la variable cirrosis y dentro de esta variable se excluyó aquellos casos con valores iguales a dos que es similar a los valores con etiqueta de “desconocidos”. Los estadísticos que se van a analizar será el recuento de los casos, el porcentaje de columnas como también el porcentaje de filas y total de filas, la variable ubicada en las filas fue la Serología para VHD y dentro de esta variable fueron excluidos aquellos casos que no han sido realizados.

El octavo estadístico generado fue por una parte la obtención de la prevalencia de pacientes positivos en una serología para HDV o la prevalencia de HDV en nuestra población, esto se realizó haciendo la siguiente ecuación:

$$\text{Prevalencia HDV} = \frac{\text{N}^{\circ} \text{ de pacientes con serología positiva}}{\text{N}^{\circ} \text{ de pacientes con serología positiva} + \text{N}^{\circ} \text{ de pacientes con serología negativa}}$$

El noveno estadístico fue la prevalencia de pacientes con HDV ARN positivos realizando la siguiente ecuación:

$$\text{Prevalencia HDV RNA} = \frac{\text{N}^{\circ} \text{ de pacientes con HDVRNA positiva}}{\text{N}^{\circ} \text{ de pacientes con HDVRNA negativa} + \text{N}^{\circ} \text{ de pacientes con HDVRNA positiva}}$$

Población de HDV

Para el décimo análisis estadístico fue necesario usar la variable “HDV infectados o no” como una variable de segmentación del archivo para solo analizar aquellos casos positivos de HDV. El análisis producido ha sido un análisis de frecuencias similar al de la población general del principio exceptuando de que se ha excluido de ser analizadas todas aquellas variables específicas de pacientes infectados con HDV, estas variables son: Serología de HDV; Anti-HDV IgG; Anti-HDV IgM; HDV-ARN; Si ha recibido tratamiento específico para HDV; delta_pedido y HDV_RNA_realizado.

El decimoprimer análisis estadístico fue un chi cuadrado gracias a la herramienta de tablas cruzadas, pero no fue necesario usar la segmentación del archivo mediante la variable “HDV infectados o no” ya que se usó dentro de la columna de la herramienta de esta variable, las variables presentes en la sección fueron las mismas que las analizadas en el décimo análisis.

En el decimosegundo, decimotercero y decimocuarto análisis de datos consisten en la realización de un análisis de frecuencias de respuesta múltiples para cada variable checkbox, es decir, para las variables: Antecedentes de riesgo; Eventos hepáticos y

Fármacos, pero usando previamente la capacidad de segmentación de la variable “HDV infectados o no”. Una vez hecho estos análisis se produjo a la obtención de los porcentajes y tablas con las proporciones de las opciones señaladas en cada variable.

4. Resultados

El número de pacientes que fueron registrados dentro del servidor de REDCap fue de 824 individuos, pero ejecutando el criterio de exclusión de que los registros que se consideran no completados, se eliminaron 358 casos, obteniendo una población final de solamente 466 pacientes.

Población general de HBV

Características epidemiológicas de la población general de HBV

Para poder observar las características epidemiológicas de la población general de pacientes infectados con HBV nos surtimos de los resultados de los análisis estadísticos de frecuencias como se podrá observar en las siguientes figuras.

Nuestra población general de los pacientes infectados con HBV era mayoritariamente masculina (63,07%). La edad media de la población analizada es 54,39 años, el paciente más joven tiene una edad de 22 años y el más anciano una edad de 93 años. La nacionalidad más común de nuestros pacientes es la española (65.6%) siendo la segunda más numerosa la rumana (7,6%) y la tercera la china (4,1%), entre otras nacionales se encuentran numerosos países del este de Europa y también países de las costas del noroeste de África como Hispanoamérica (Tabla 1 y Figura 5).

País de nacimiento	Porcentaje (%)
España	65,6
Rumania	7,6
China	4,1
Venezuela	2,3
Marruecos	1,9
Mali	1,8
Guinea ecuatorial	1,6
Colombia	1,6
Ecuador	1,4
Senegal	1,2
Georgia	1,0
Guinea	1,0
Perú	1,0
Bulgaria	0,6
Camerún	0,6
Chile	0,6
Mauritania	0,6
Nigeria	0,6
Ucrania	0,6
Bangladés	0,4
Burkina Faso	0,4
Moldavia	0,4
Pakistán	0,4
República Dominicana	0,4
Brasil	0,2
Costa de Marfil	0,2
Cuba	0,2
Etiopía	0,2
Filipinas	0,2
Gambia	0,2
Guinea-Bisau	0,2
Italia	0,2
Lituania	0,2
Panamá	0,2
Paraguay	0,2
Rusia	0,2
Túnez	0,2
Vietnam	0,2

Tabla 1. Listado de nacionalidades de los pacientes con sus correspondientes proporciones (N=466).

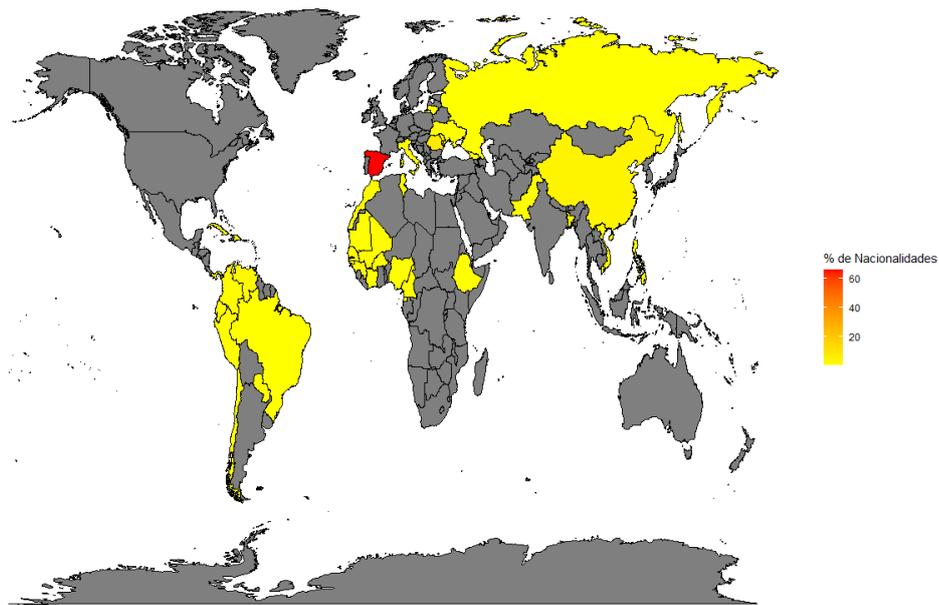


Figura 5. Representación gráfica de las nacionalidades de nuestros pacientes infectados con HBV y con un diagrama de colores para la representación de aquellos países con más pacientes en color rojo hasta aquellos países con menores proporciones de pacientes que estarán en color amarillo.

Como se puede analizar de los resultados obtenidos en la Figura 6 en la inmensa mayoría de los pacientes se desconoce que tengan algún tipo de antecedente de riesgo que pueda conducir a la infección con HBV (74,90%), pero de aquellos pacientes que reconocen algún antecedente de riesgo el más observado es antecedentes familiares de infecciones por HBV, HVC o VIH (8,58%). El siguiente antecedente de riesgo más reportado ha sido en varones que tienen relaciones sexuales con otros varones (HSH) con un 5,44%. Los usuarios de drogas por vía parental son los siguientes más reportados con un 4,60%. El 2,9% de los pacientes han comunicado que han recibido transfusiones o han tenido alguna cirugía. Un 2,09% de los pacientes tienen tatuajes y un 0,21% tienen piercing. Por último, un 1,26% comunican otros antecedentes de riesgo que no están recogidos entre las opciones de REDCap.

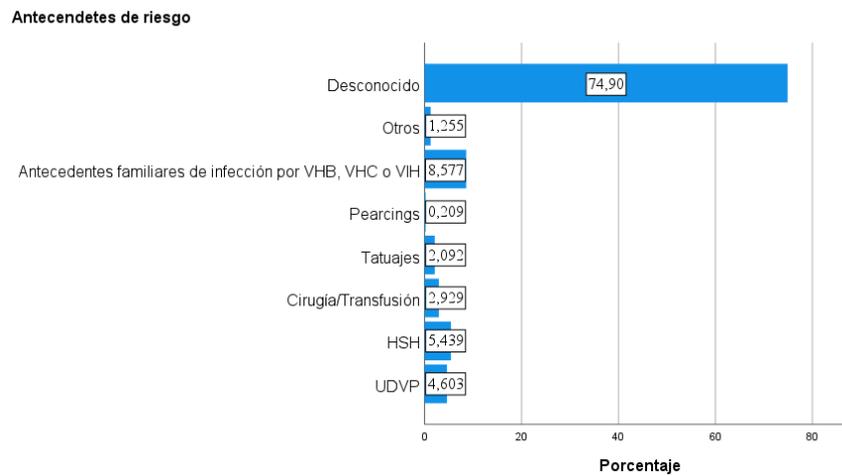


Figura 6. Gráfico de barras con las proporciones de los antecedentes de riesgo reportados en los pacientes (N=456).

Fibrosis hepática, cirrosis y enfermedad hepática.

Dentro de los grados de fibrosis hepáticas que han sido medidos mediante fibroscan en nuestra población de 460 pacientes, el 49,57% de los pacientes no presentaban fibrosis (F0-F1), el 10,22% de ellos presentaban una fibrosis significativa (F2), un 2,83% exhibían una fibrosis avanzada (F3), el 11,74% de la población mostraba cirrosis hepática, pero en nuestra población a un 25,65% no se les evaluó la fibrosis (Figura 7).

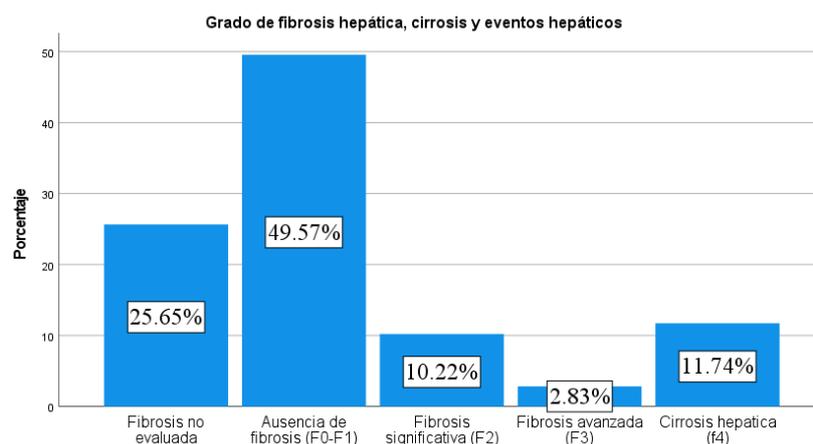


Figura 7. Gráfico de barras con las proporciones de los grados de fibrosis hepáticas, cirrosis y eventos hepáticos (N=460).

En la Figura 8 la población que se analizó es la población que presentaban cirrosis y se les ha examinado la severidad de la enfermedad hepática según la escala de Child-Pugh (N=45). Dentro de nuestra población se observó que el 31,11% de los pacientes tenían una enfermedad compensada, mientras otro 31,11% presentaban un compromiso funcional significativo en el hígado, pero un 37,78% de la población exhibe una enfermedad descompensada.

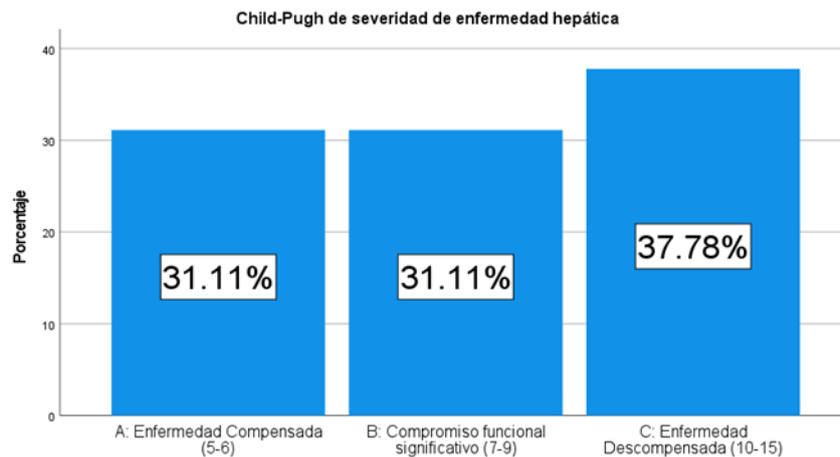


Figura 8. Gráfico de barras con las proporciones de la severidad de la enfermedad hepática según la escala de Child-Pugh (N=45).

Otro análisis que se ha hecho dentro de los pacientes cirróticos es el análisis de los eventos hepáticos presentes en esta población (Figura 9). El 19,3% de la población de pacientes cirróticos no presentan ningún evento hepático. Los eventos hepáticos más presentes en la población la Ascitis como Carcinoma hepatocelular en ambos con un 17,54% de la población afectada. Los siguientes eventos hepáticos que más se exhiben son las encefalopatías hepáticas como la hemorragia varicosa ambas con valores del 15,79%. La trombosis de la vena porta afecta al 7,02% de la población y la peritonitis bacteriana espontanea al 3,51% de la población. Los eventos con menos presencia son la hipertensión pulmonar como el síndrome hepatorenal con una presencia en cada evento de 1,75%.

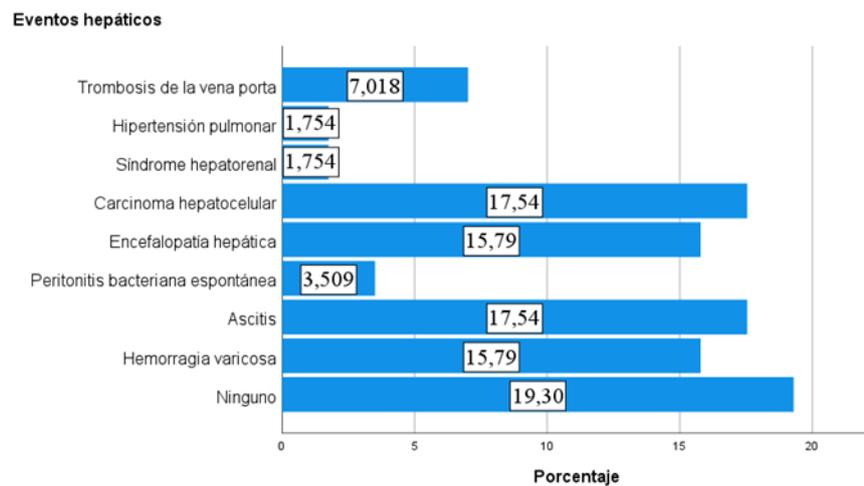
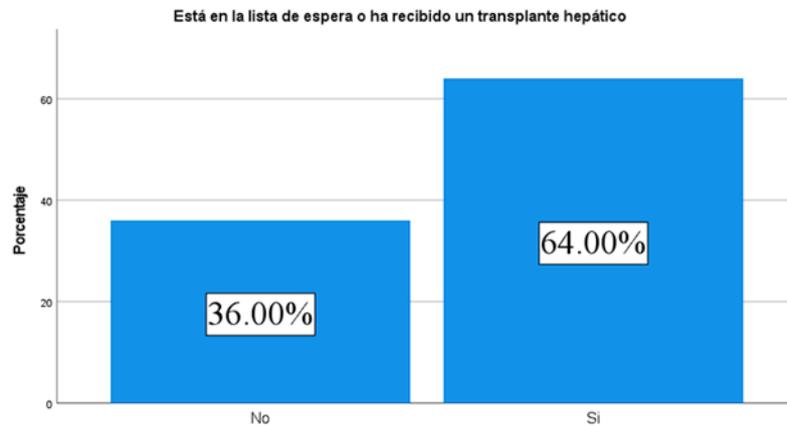


Figura 9. Gráfico de barras con las proporciones de los eventos hepáticos (N=40).

En la Figura 10 se observa que en nuestra población con una N=25 pacientes cirróticos, 16 de ellos (64%) se encontraban en la lista de espera para un trasplante o han recibido un trasplante hepático mientras que 9 pacientes (36%) no se encontraban en la lista para trasplante hepático ni ha recibido uno. En esta población de 25 pacientes no ha habido exitus letalis en el 88% de los casos (22 pacientes) pero si ha habido exitus letalis en el 12% (3 pacientes).

A



B

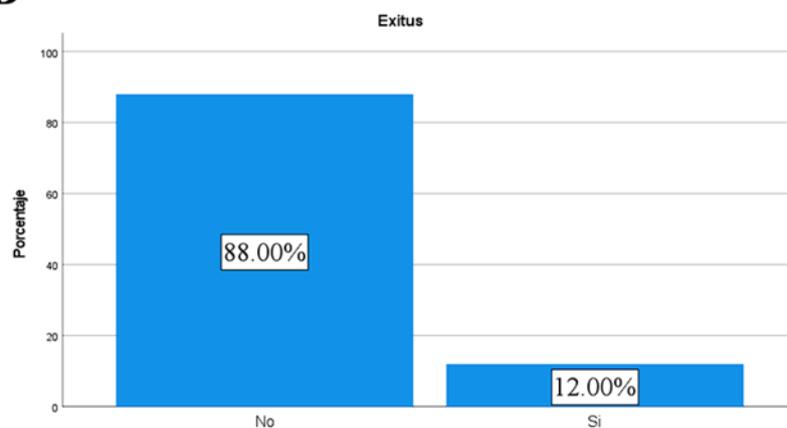


Figura 10. Gráfico de barras con las proporciones de población que está en la lista de espera o ha recibido un trasplante hepático (A) y proporción de la población que ha sufrido exitus letalis (N=25).

Tratamiento.

En nuestra población el 79,59% se encuentra bajo tratamiento para HBV y solo el 20,41% de la población no está bajo tratamiento para el HBV. De la población que está bajo tratamiento (N=155) la pauta farmacológica más común que fue recetada es el tenofovir (TDF) en un 47,13%, el segundo más común fue entecavir (ETV) con un 22,99%, la tercera pauta más recetada fue TDF con entricitabina (FTC) que estaba presente en el 18,97% de los pacientes, la cuarta fueron otros fármacos que no están recogidos entre las opciones de REDCap con un 4,02%, la quinta pauta prescrita fue 3TC con un 2,87%, sexta pauta fue interferón pegilado(INF-PEG) con un 1,72% y las pautas menos recetadas fueron ADV y TAF ambas con un 1,15% de los pacientes (Figura 11).

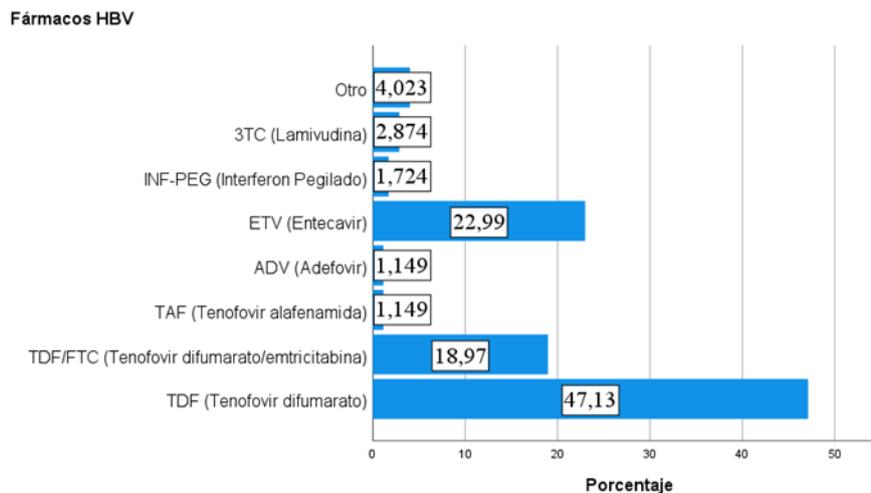


Figura 11. Gráfico de barras con las proporciones de las pautas farmacológicas prescritas para el tratamiento de HBV en la población (N=155).

Características serológicas de la población general infectada por HBV

En nuestra población de pacientes positivos para HBsAg encontramos que el 90,79% de los pacientes son negativos para HBeAg y solo un 6,8% son positivos para este antígeno de HBV mientras que un 2,41% de los pacientes no se les realizó una prueba para detectar HBeAg. El 97,19% de los pacientes presentaban anticuerpos contra HBc y solo 2,60%, el 88,48% de los pacientes no presentaban anticuerpos contra HBs siendo solo el 8,04% de los pacientes lo presentaban.

En nuestra población la positividad de presencia de ADN de HBV es del 50,43% y es negativa la prueba en el 43,29% de los pacientes y no se ha realizado esta prueba en el 6,28% de la población (Figura 12)

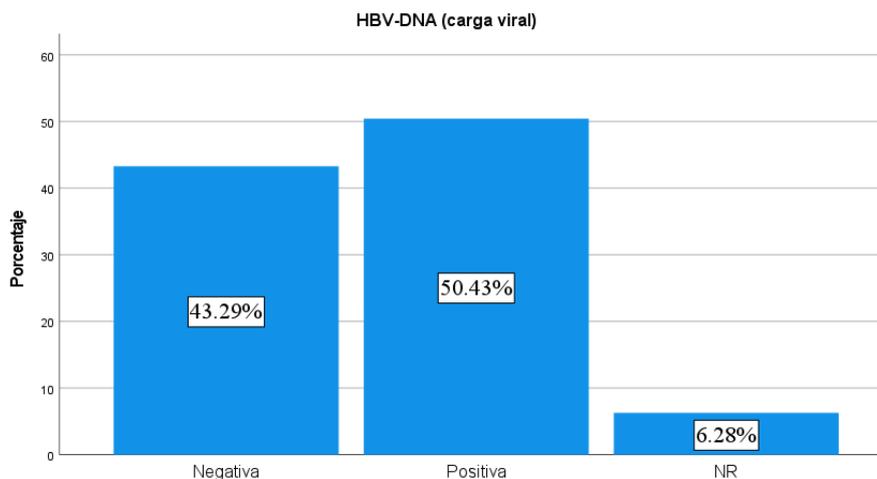


Figura 12. Gráfico de barras con las proporciones de las pautas farmacológicas prescritas para el tratamiento de HBV en la población (N=462).

Mediante un análisis serológico de determinación de hepatitis C se reparó que el 89,83 de la población es negativa para HCV siendo solo un 6,49% de la población es positiva para HCV (30 pacientes). De los pacientes positivos se analizó cuantos estaban bajo tratamiento (N=22) donde el 68,18% estaban tratados por HVC (N=15), el 13,64% no está bajo tratamiento (N=3) y el 18,18% se desconoce si están o no bajo tratamiento (N=4).

De los 462 pacientes infectados con HBV se les realizo una prueba serológica para el HIV donde el 79,65% de los pacientes son negativos para HIV mientras que el 9,52% son positivos para HIV, pero a un 10,82% no se les ha realizado esta prueba. De los pacientes infectados con VIH (N=44) el 75% tenían una carga viral indetectable, el 18,18% tenían una carga viral detectable mientras que a 6,82% no se les realizado la prueba. De nuestros pacientes infectados con VIH el 97,73% de ellos están bajo un tratamiento antirretroviral y solo un paciente (2,27%) no está bajo tratamiento antirretroviral.

Características serológicas de HDV de la población infectada con HBV

Como se puede observar en la Figura 13 de toda nuestra población infectada con HBV el 69,26% de ella son negativos bajo una prueba serológica para identificación de HDV, mientras que el 17,53% de la población es positiva para HDV pero un 13,20% de la población no se le ha sido realizada una serología para detectar HDV, es decir, al 86,8% de la población se le hizo la prueba serología para detectar HDV. La prevalencia de HDV en la población de estudio es de 20,2%.

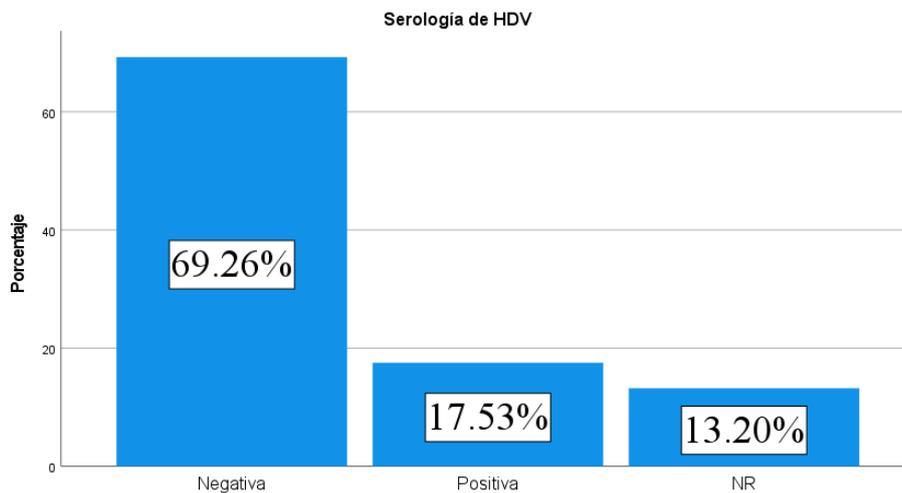


Figura 13. Gráfico de barras con las proporciones del diagnóstico de HDV mediante una serología (N=462).

En la Figura 14 se observa el análisis de la presencia de ARN de HDV en los pacientes infectados con HDV demostró que el 56,25% de ellos eran negativos a la presencia del material genético de HDV, el 32,5% presentaba RNA de HDV positivo y al 11,25% no se

le realizo esta prueba. Lo que significa que al 88,75% se le realizó una prueba para detectar HDV RNA. Se calculó la prevalencia de la detección de ARN de HDV en la población de infectados obteniendo el valor de 36,6% de la población que se le hizo la prueba lo presenta.

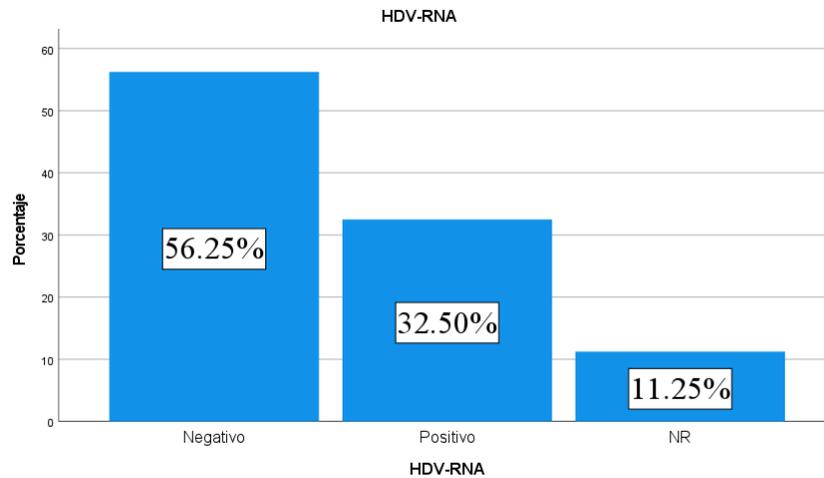


Figura 14. Gráfico de barras de resultados de carga viral para ARN de HDV (N=80)

El 88,46% de una población de 52 pacientes se encuentran bajo tratamiento específico para HDV mientras que 11,54% no están bajo un tratamiento específico para HDV.

Población de HDV

Características epidemiológicas de la población de HDV

Usando la variable “infectado_HDV” se ha conseguido aislar la población de pacientes que se encuentran infectados con HBV y HDV. Esta población es mayoritariamente masculina (63,75%) que femenina (36,25%). La edad media de la edad en la población de pacientes de HDV es de 52,88 años siendo la mediana 54 años, el paciente más joven tiene una edad de 23 y el más anciano una edad de 80 años.

La nacionalidad mayoritaria de la población afectada es la española (62,5%) seguida de la rumana (7,5%) y después la china (3,8%) (Tabla 2). Pero también se encuentran otras nacionalidades de otros países como países de Europa del este como Hispanoamérica o África subsahariana (Tabla 2 y Figura 15).

País de nacimiento	Porcentaje (%)
España	62,5
Rumanía	7,5
China	3,8
Guinea ecuatorial	3,8
Ucrania	3,8
Burkina Faso	2,5
Camerún	2,5
Mali	2,5
Pakistán	2,5
Bulgaria	1,3
Cuba	1,3
Ecuador	1,3
Italia	1,3
Mauritania	1,3
Moldavia	1,3
Venezuela	1,3

Tabla 2. Listado de nacionalidades de los pacientes con sus correspondientes proporciones (N=80).

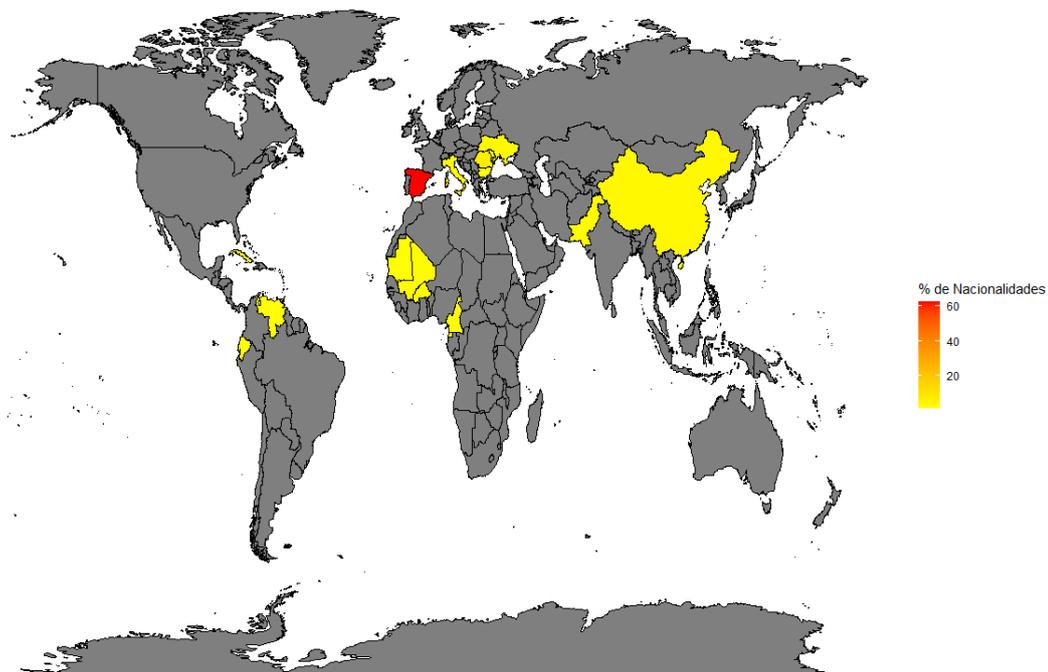


Figura 15. Representación gráfica de las nacionalidades de nuestros pacientes infectados con HBV y HDV. Con un diagrama de colores para la representación de aquellos países con más pacientes en color rojo hasta aquellos países con menores proporciones de pacientes que estarán en color amarillo.

Como se puede analizar de los resultados obtenidos en la Figura 16 el antecedente de riesgo más común en la población de estudio eran antecedentes de familiares infectados con HBV, HCV o VIH (15,12%), seguido a continuación con usuarios de drogas por vía parental (13,95%), el 4,65% responde a otros antecedentes de riesgo que no están recogidos entre las opciones de REDCap, un 3,49% de la población corresponden a HSH, por último, tanto pearcing como tatuajes responden a 1,16% respectivamente cada uno. Pero la inmensa mayoría de los pacientes se desconoce que tengan algún tipo de antecedente de riesgo que pueda conducir a la infección con HBV (60,47%).

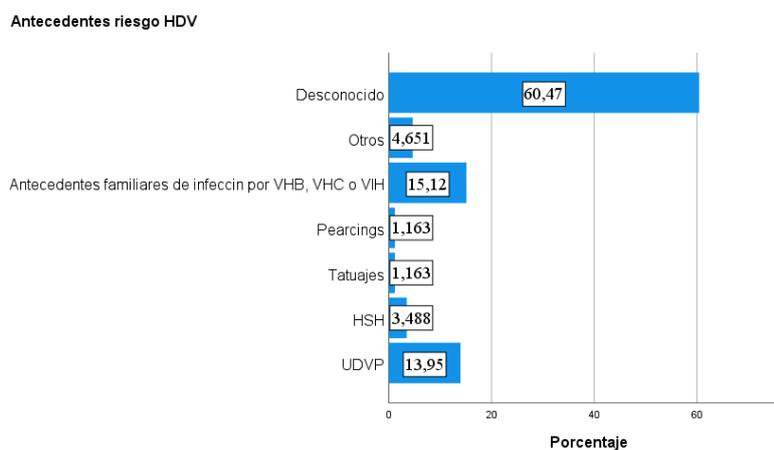


Figura 16. Gráfico de barras con las proporciones de los antecedentes de riesgo reportados en los pacientes (N=86).

Fibrosis hepática, cirrosis y enfermedad hepática.

Dentro de la población infectada con HDV (N=80) un 8,75% no se les evaluó la fibrosis hepática mediante fibroscan, un 32,5% de los pacientes no presentaban fibrosis (F0-F1), solo 2,5% presentaban una fibrosis significativa (F2), el 7,5% exhibían una fibrosis significativa (F3) pero un 48,75% de los pacientes mostraban una cirrosis hepática (F4) (Figura 17).

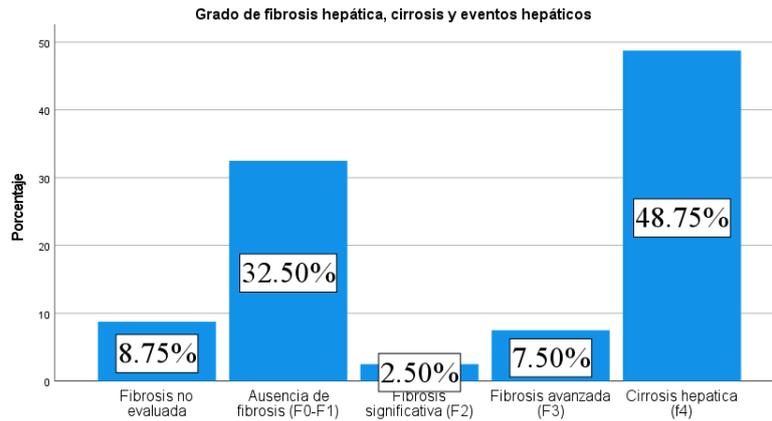


Figura 17. Gráfico de proporciones de fibrosis hepática, cirrosis y eventos hepáticos (N=80).

De los pacientes con cirrosis (N=35) se les valoró la severidad de la enfermedad hepática mediante la escala de Child-Pugh y se encontró que el 22,86% de los pacientes tenían una enfermedad compensada, el 37,14% presentaba cierto compromiso funcional y el 40% exhibía una enfermedad descompensada.

Como se puede observar en la Figura 18 entre los eventos hepáticos más presentes en la población era la Ascitis (23,26%) y carcinoma hepatocelular (18,60%), seguidos de hemorragia varicosa con un 13,95%, un 11,63% de la población presenta encefalopatía hepática, la trombosis de la vena porta está presente en el 6,98% de la población, un 4,66% de la población padece de peritonitis bacteriana espontánea y, por último, la hipertensión pulmonar y el síndrome hepatorenal está presente en 2,33% de la población respectivamente.

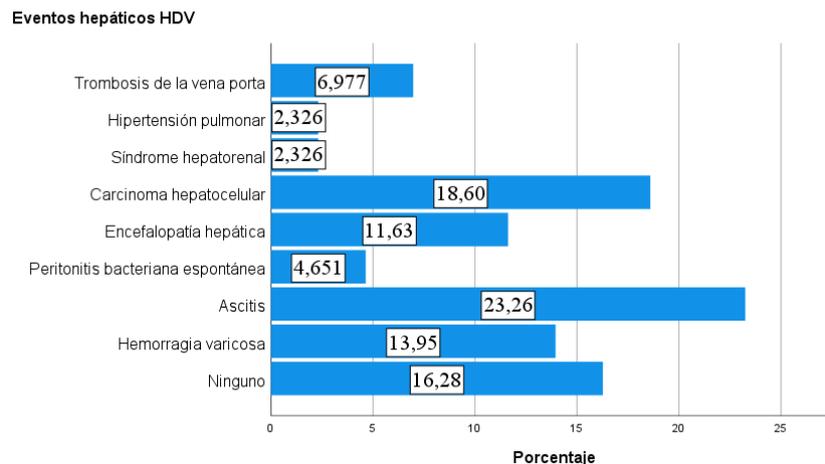


Figura 18. Gráfico de barras con las proporciones de los eventos hepáticos en pacientes con HDV (N=43).

Dentro de la población de pacientes infectados con HDV se investigó cuantos de los 22 pacientes se encuentran en la lista de espera o han tenido un trasplante hepático, siendo el 72,73% (16 pacientes) los que han recibido un trasplante hepático o está en la lista de espera mientras que el 27,27% no están en la lista de espera o no han recibido un trasplante hepático (6 pacientes). Dentro de esta población de 22 pacientes se observó cómo el 86,36% de los pacientes no han sufrido un exitus letalis pero si en un 13,64% (3 pacientes).

Tratamiento.

En nuestra población el 76,12% se encuentra bajo tratamiento para HBV y solo el 23,88% de la población no está bajo tratamiento para el HBV.

En la Figura 19 se puede observar una comparativa de las proporciones de cirróticos o no cirróticos entre pacientes que tienen serología positiva o negativa para HDV, y en la comparativa se observa que la mayoría de los pacientes negativos para HDV no son cirróticos (86,22%) a comparación de los pacientes positivos para HDV que la mayoría si son cirróticos (70,91%).

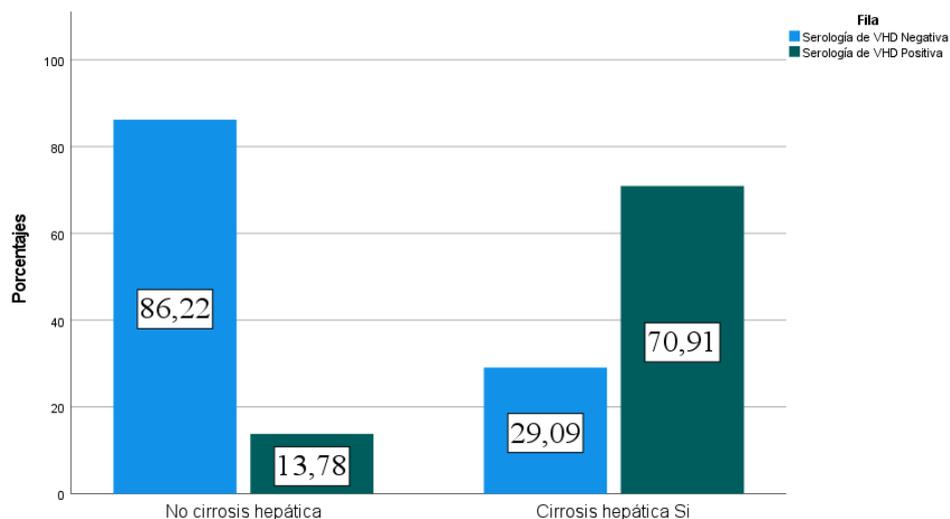


Figura 19. Gráfico de barras de comparativa de pacientes cirróticos y no cirróticos entre la población infectada con HDV y la población no infectada con HDV (N=338).

Características serologías de la población infectada por HDV

El 83,33% de los pacientes infectados con HDV son negativos para HBeAg siendo un 6,41% positivos para HbeAg (N=78). En la prueba para detectar si tienen anticuerpos para la proteína core de HBV (N=80) se reporta que el 97,5% tienen anticuerpos, el 1,25% no tienen anticuerpos contra ella y otro 1,25% no se le ha realizado esta prueba. Dentro del análisis de presencia de anticuerpos contra el antígeno de superficie de HBV

(Anti-HBs) el 80,77% de la población no tiene anticuerpos para el antígeno siendo solo el 6,41% de la población de pacientes infectados con HDV presentan anticuerpos contra la proteína de superficie.

Dentro de los ochenta pacientes infectados con HDV el 48,75% de los pacientes no presentaban ADN de HBV mientras que el 51,25% si presentaban ADN de HBV.

A la población de pacientes infectados por HDV (N=80) se les efectuó una serología para la detección de HCV, siendo el 73,75% de la población negativa para HCV, pero un 16,25% de la población infectada con HDV también se encuentra infectada con HCV, a un 10% de la población no se le realizó esta prueba en búsqueda de HCV. De los pacientes infectados con HCV (N=10) solo 6 de ellos estaban bajo tratamiento, mientras que 2 no estaba bajo tratamiento específico para VHC y los otros 2 pacientes se desconoce si están o no bajo tratamiento.

En los pacientes infectados con HDV (N=80) se les realizó una prueba de detección para HIV y el 70% no se encuentran infectados con VIH, pero si se encontraron infectados un 16,25% de los pacientes con HDV y a un 13,75 de la población de pacientes infectados con HDV no se les realizó esta prueba. De los pacientes infectados con VIH (N=13) todos están bajo tratamiento antirretroviral.

Resultados estadísticos de asociaciones y diferencias significativas

Se realizó un análisis de chi cuadrado para clarificar si las diferencias que existen entre las distintas proporciones son significativas, cuando se ha usado alguna variable de clasificación (“delta_pedido” e “Infectado_o_no_HDV”).

Cuando se usó la variable “delta_pedido” se encontró que había diferencias significativas con las siguientes variables: Edad ($P_{\text{value}}=0,004$); País de nacimiento ($P_{\text{value}}<0.001$); Grados de fibrosis hepáticas ($P_{\text{value}}<0.001$); Cirrosis hepáticas ($P_{\text{value}}<0.001$) (Figura 20); HBV-DNA ($P_{\text{value}}<0.001$); uso del fármaco Tenofovir difumarato (TDF) ($P_{\text{value}}=0.005$); uso de ETV ($P_{\text{value}}=0.01$) y Ultima carga viral del VIH ($P_{\text{value}}<0.001$).

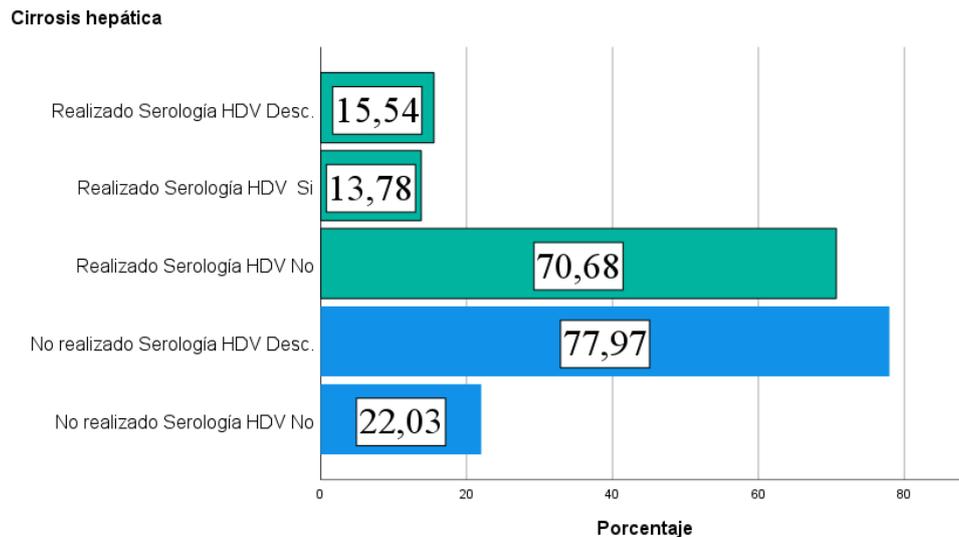


Figura 20. Diagrama de barras de la variable cirrosis hepática representando la diferencia de proporciones entre las poblaciones a las cuales se les ha realizado una serología para detectar HDV y la que no se le ha realizado en distintas variables que presentan diferencias significativas ($N_{\text{No realizado HDV}}=59$ $N_{\text{Realizado HDV}}=399$).

Para corroborar que las diferencias que se observan entre ciertas proporciones en algunas de las variables estudiadas entre las poblaciones que están infectadas solo con HBV y aquella infectada con HBV y HDV, se procede a hacer un análisis de chi cuadrado hallando diferencias significativas en las siguientes variables: País de nacimiento ($P_{\text{value}} < 0.001$); UDVP ($P_{\text{value}} < 0.001$); Pearnings ($P_{\text{value}} < 0.045$); Antecedentes familiares de infecciones por VHB, VHC o VIH ($P_{\text{value}} < 0.021$); Otros antecedentes de riesgo ($P_{\text{value}} < 0.004$); Se desconoce antecedentes de riesgo ($P_{\text{value}} < 0.005$); Grados de fibrosis hepática ($P_{\text{value}} < 0.001$) (Figura 22); Cirrosis hepática ($P_{\text{value}} < 0.001$) (Figura 23); Ningún evento hepático ($P_{\text{value}} < 0.001$); Hemorragia varicosa ($P_{\text{value}} < 0.001$); Ascitis ($P_{\text{value}} < 0.001$); Peritonitis bacteriana espontanea ($P_{\text{value}} < 0.005$); Encefalopatía hepática ($P_{\text{value}} < 0.007$); Carcinoma hepatocelular ($P_{\text{value}} < 0.001$) (Figura 24); Síndrome hepatorenal ($P_{\text{value}} < 0.045$); Hipertensión pulmonar ($P_{\text{value}} < 0.045$); Trombosis de la vena porta ($P_{\text{value}} < 0.006$); Está en la lista de espera o ha recibido un trasplante hepático ($P_{\text{value}} < 0.014$), HBeAg ($P_{\text{value}} < 0.001$), Anti-HBs ($P_{\text{value}} < 0.001$); Tenofivir ($P_{\text{value}} < 0.010$), Entecavir ($P_{\text{value}} < 0.001$); Otro fármaco para tratamiento de HBV ($P_{\text{value}} < 0.001$); serología HCV ($P_{\text{value}} < 0.001$) y serología VIH ($P_{\text{value}} < 0.022$)

Grado de fibrosis hepática, cirrosis y eventos hepáticos

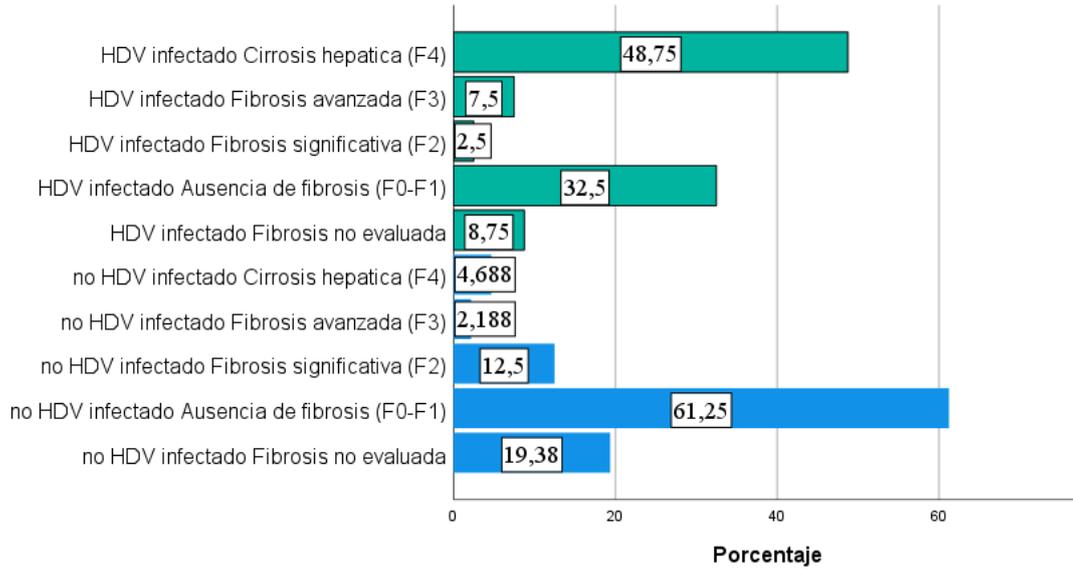


Figura 22. Diagrama de barras de la variable Grado de fibrosis hepática, cirrosis y eventos hepáticos representando la diferencia de proporciones entre las poblaciones de pacientes infectados solo con HBV y pacientes infectados con HBV y HDV. ($N_{No\ infectado}=320$ $N_{Infectado}=80$).

Cirrosis hepática

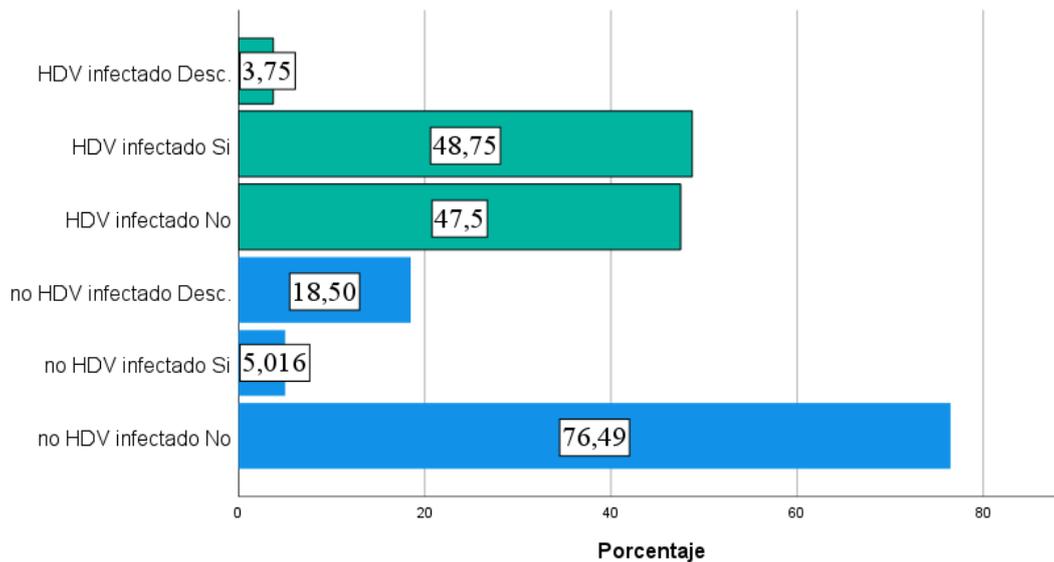


Figura 23. Diagrama de barras de la presencia de Cirrosis hepática representando la diferencia de proporciones entre las poblaciones de pacientes infectados solo con HBV y pacientes infectados con HBV y HDV. ($N_{No\ infectado}=319$ $N_{Infectado}=80$).

Carcinoma hepatocelular

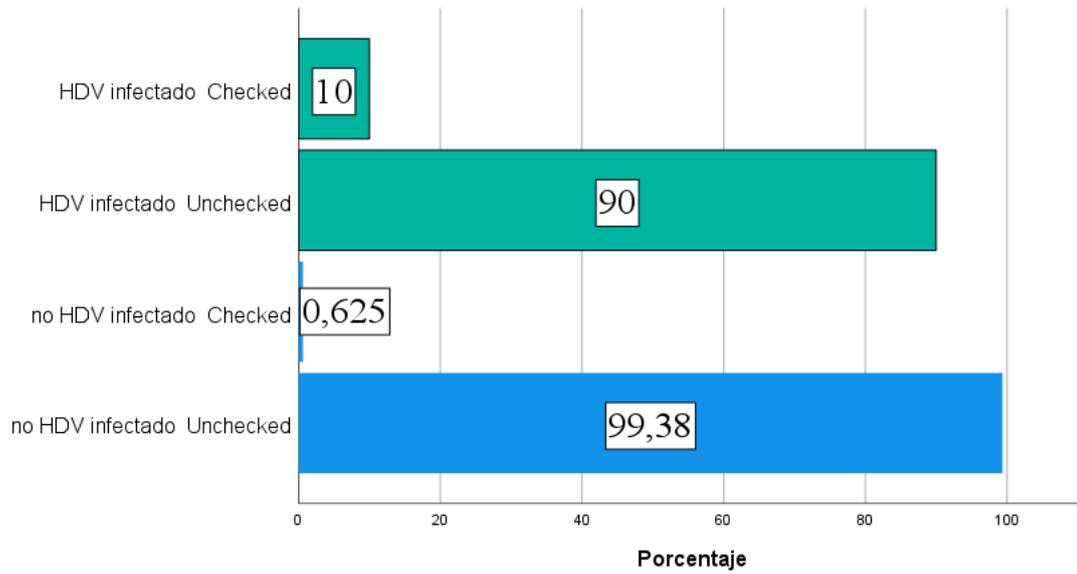


Figura 24. Diagrama de barras de la variable Carcinoma hepatocelular representando la diferencia de proporciones entre las poblaciones de pacientes infectados solo con HBV y pacientes infectados con HBV y HDV. ($N_{\text{No infectado}}=320$ $N_{\text{Infectado}}=80$).

5. Discusión

En este estudio hemos analizado las características de los pacientes infectados por el HBV que realizan un seguimiento en las unidades especializadas de hepatología y enfermedades infecciosas. Mediante una serie de herramientas se ha podido extraer esta información y anonimizarla para ser guardada en un servidor de REDCap y posteriormente hacer una serie de análisis estadísticos mediante el programa IBM SPSS para así aprovechar estos datos que anteriormente no estaban siendo utilizados dentro del sistema de salud.

También en este estudio se ha presentado cómo la prevalencia de serología positiva para HDV en nuestra población estudiada es de 20,2% y de estos presentan una PCR positiva un 32.5% lo que resulta en una prevalencia de infección activa del 5,6%.

Estos datos son muy parecidos a los de otros estudios implementados en otros países en los cuales se reportaron prevalencias parecidas, como puede ser un 6,4% en Italia o 5% por la OMS (*Global Hepatitis Report 2017*; Stroffolini et al., 2020). Las diferencias entre los diferentes estudios deberán ser dilucidadas más detenidamente en el futuro, una manera de determinar la verdadera prevalencia dentro de la población española es aumentando el número de registros. Una explicación de esta prevalencia tan alta es que es una patología con una tasa alta de infradiagnóstico y que también puede existir a un sesgo de selección.

Este hallazgo resalta el infradiagnóstico de la hepatitis delta en el contexto de mono infección por VHB, una situación ya documentada en artículos previos. Resulta preocupante que esta elevada tasa de infradiagnóstico se observe incluso en unidades médicas especializadas.

Hasta ahora, las guías internacionales recomendaban realizar cribado, únicamente en aquellos pacientes con factores de riesgo, sin embargo, con la llegada de nuevos tratamientos antivirales, en las últimas recomendaciones, se aconseja realizar cribado de hepatitis delta a todos los pacientes infectados por hepatitis B.

Las características epidemiológicas de nuestra población de estudio, independientemente de si se encuentran infectados o no con HDV, es una población mayoritariamente masculina, siendo la nacionalidad más común la española, se suele desconocer que tengan algún antecedente de riesgo. Las características de nuestra muestra de pacientes coinciden con las de otras cohortes de pacientes reportada.

En los pacientes cirróticos, el evento hepático más observado es la ascitis, la pauta farmacológica más recetadas son TDF y ETV, la mayoría son negativos para HBeAg y negativos para anti-HBs pero positivos para anti-HBc. La mayoría de los pacientes se encuentran bajo tratamiento antiviral para VHB. La mayoría de la población no es portadora de HCV ni HIV y aquellos pacientes que están afectados por estas dos patológicas se encuentran en su mayoría bajo tratamiento para estas enfermedades.

De las diferencias significativas que se presentan entre las proporciones de las poblaciones de infectados o no con HDV en la cirrosis (Figura 22 y Figura 23) la población infectada con HDV tienen una mayor proporción de cirrosis respecto a no infectados. Otra de las variables que también muestra una mayor proporción de infectados de HDV es la proporción de CHC siendo mayor en infectados con HDV (Figura 24). También cabe notar que se ha reducido de forma sustancialmente las nacionalidades de los pacientes (Tabla1, Tabla2, Figura 5 y Figura 15).

Estos datos coinciden con la literatura. Se sabe que estar infectado por el virus de la hepatitis delta es un factor de peor pronóstico. Los pacientes coinfectados progresan más rápidamente a fibrosis y enfermedad hepática avanzada. La mortalidad por cualquier causa y por causa hepática es mayor en los pacientes con infección activa por virus delta. Además, los pacientes con hepatitis delta presentan un riesgo mayor de presentar hepatocarcinoma que los pacientes mono infectados por hepatitis B.

Perspectivas futuras

Los resultados del estudio respaldan que es crucial caracterizar de forma más detallada a los pacientes con coinfección por hepatitis B y delta para comprender mejor los factores pronósticos que contribuyen a la progresión de la enfermedad hepática. Se c

Debido al infradiagnóstico en la detección de HDV es imperativo llevar a cabo más investigaciones para determinar la prevalencia real de la infección por hepatitis delta en nuestra población e implementar nuestras formas o estrategias de cribado

Este conocimiento es fundamental para el desarrollo de estrategias de tratamiento más efectivas y para la implementación de políticas de salud pública más precisas.

Adicionalmente se debe considerar la implementación de un sistema estandarizado para una mayor facilidad en la accesibilidad y comprensión de la información recogida dentro de los historiales clínicos electrónicos, con esta implementación de estandarización también se permitiría la implementación de algoritmos de machine learning para el aprovechamiento de los datos médicos

Ya que disponemos datos muy dispares en la prevalencia de hepatitis delta y el cambio en las guías sobre el cribado de la hepatitis delta, es preciso implementar en nuestros centros nuevas formas de realizar cribados automáticos como el “doble réflex testing que es una estrategia eficaz para ayudar a los clínicos al diagnóstico de hepatitis delta. Esta estrategia consiste en que a todos los pacientes con una serología positiva para hepatitis B, se les realiza de forma automática en el laboratorio una serología de hepatitis delta y posteriormente una PCR de hepatitis delta.

6. Conclusiones

En este trabajo de fin de máster se ha conseguido:

1. Se ha creado un servidor de REDCap para recoger datos del presente estudio ello y se analizó estadísticamente los datos mediante IBM SPSS
2. En este estudio se ha confirmado que existe un infradiagnóstico de hepatitis delta de 13,2% en los pacientes con hepatitis B que son seguidos en unidades especializadas.
3. También se ha conseguido calcular la prevalencia de pacientes que se ha estado expuesto a Hepatitis D un 20,2% de la cohorte y que están infectados por hepatitis delta un 5,6%.
4. Se ha descrito las características epidemiológicas, demográficas y clínicas de los pacientes infectados con hepatitis B como aquellos pacientes coinfectados con Hepatitis B y Hepatitis D.
5. Se ha comparado a la población monoinfectada por hepatitis B y los que están coinfectados por hepatitis B y hepatitis delta.

7. Referencias

- I. Mehta, P., & Reddivari, A. K. R. (2021, *Hepatitis*.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119436/>
- II. El-Serag, H. B. (2012a). Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology (New York, N.Y. 1943)*, 142(6), 1264-1273.e1. 10.1053/j.gastro.2011.12.061
- III. Afdhal, N. H. (2012). Fibroscan (transient elastography) for the measurement of liver fibrosis. *Gastroenterology & Hepatology*, 8(9), 605-607.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23483859>
- IV. *Global hepatitis report 2017*
- V. Organization, W. H. (2008). *The global burden of disease : 2004 update*. World Health Organization.
- VI. *Global Tuberculosis report 2022*
- VII. Stockdale, A. J., Kreuels, B., Henrion, M. Y. R., Giorgi, E., Kyomuhangi, I., de Martel, C., Hutin, Y., & Geretti, A. M. (2020). The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*, 73(3), 523-532. 10.1016/j.jhep.2020.04.008
- VIII. Swiss Institute of Bioinformatics. (n.d.) *Orthohepadnavirus (taxid:10405)*.
https://viralzone.expasy.org/101?outline=all_by_species
- IX. El-Serag, H. B. (2012b). Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology (New York, N.Y. 1943)*, 142(6), 1264-1273.e1. 10.1053/j.gastro.2011.12.061
- X. Chen, H., Chang, M., Ni, Y., Hsu, H., Lee, P., Lee, C., & Chen, D. (1996). Seroepidemiology of Hepatitis B Virus Infection in Children: Ten Years of Mass Vaccination in Taiwan. *Jama*, 276(11), 906-908. 10.1001/jama.1996.03540110060032
- XI. Odenwald, M. A., & Paul, S. (2022a). Viral hepatitis: Past, present, and future. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 28(14), 1405-1429. 10.3748/wjg.v28.i14.1405
- XII. Schweitzer, A., Horn, J., Mikolajczyk, R. T., Krause, G., & Ott, J. J. (2015). Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *The Lancet*, 386(10003), 1546. 10.1016/S0140-6736
- XIII. Odenwald, M. A., & Paul, S. (2022b). Viral hepatitis: Past, present, and future. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 28(14), 1405-1429. 10.3748/wjg.v28.i14.1405

- XIV. McGlynn, K. A., Petrick, J. L., & El-Serag, H. B. (2021). Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 73(S1), 4-13. 10.1002/hep.31288
- XV. Niro, G. A., Ferro, A., Cicerchia, F., Brascugli, I., & Durazzo, M. (2021a). Hepatitis delta virus: From infection to new therapeutic strategies. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 27(24), 3530-3542. 10.3748/wjg.v27.i24.3530
- XVI. Swiss Institute of Bioinformatics. (n.d). *Hepacivirus (taxid:11102)* . <https://viralzone.expasy.org/37>
- XVII. Razavi, H., ElKhoury, A. C., Elbasha, E., Estes, C., Pasini, K., Poynard, T., & Kumar, R. (2013). Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 57(6), 2164-2170. 10.1002/hep.26218
- XVIII. Roger, S., Ducancelle, A., Le Guillou-Guillemette, H., Gaudy, C., & Lunel, F. (2021). HCV virology and diagnosis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 45(3), 101626. 10.1016/j.clinre.2021.101626
- XIX. Swiss Institute of Bioinformatics. (n.d.). *Deltavirus (taxid:39759)* . [ViralZone. https://viralzone.expasy.org/175](https://viralzone.expasy.org/175)
- XX. Niro, G. A., Ferro, A., Cicerchia, F., Brascugli, I., & Durazzo, M. (2021b). Hepatitis delta virus: From infection to new therapeutic strategies. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 27(24), 3530-3542. 10.3748/wjg.v27.i24.3530
- XXI. Sagnelli, E., Stroffolini, T., Mele, A., Imperato, M., & Almasio, P. L. (2008). Chronic Hepatitis B in Italy: New Features of an Old Disease—Approaching the Universal Prevalence of Hepatitis B e Antigen—Negative Cases and the Eradication of Hepatitis D Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 46(1), 110-113. 10.1086/524074
- XXII. Toy, M., Ahishali, E., & Yurdaydin, C. (2020). Hepatitis Delta Virus Epidemiology in the Industrialized World. *AIDS Reviews*, 22(4), 203-212. 10.24875/AIDSRev.20000056
- XXIII. Stroffolini, T., Ciancio, A., Furlan, C. C., Vinci, M., Fontana, R., Russello, M., Colloredo, G., Morisco, F., Coppola, N., Babudieri, S., Ferrigno, L. L., Sagnelli, C., & Sagnelli, E. (2020). *Migratory flow and hepatitis delta infection in Italy: A new challenge at the beginning of the third millennium*. Wiley. 10.1111/jvh.13310

8. Anexos

Tanto la resolución del Comité de Ética en Investigación (CEI), el Libro de códigos del diccionario de datos de REDCap, los scripts empleados para la carga de datos en SPSS, como el script destinado a la creación de los mapas ilustrados en las Figuras 5 y 15, están disponibles en la siguiente carpeta de [Google Drive](#).