

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**“Impacto de la realización de sesiones interniveles en la  
detección, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis B”**

TESIS DOCTORAL

**María Ángeles Otero Fernández**

Servicio de Cartera y Oferta de Servicios a UGCs

Subdirección de Accesibilidad y Continuidad Asistencial

Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud

Octubre 2015



**D. MANUEL ROMERO GÓMEZ,  
CATEDRÁTICO DE MEDICINA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que lleva por título: “Impacto de la realización de sesiones interniveles en la detección, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis B”, presentada por Dra María Ángeles Otero Fernández para optar al grado de Doctor, ha sido realizada en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

Revisado el texto, doy mi conformidad para su presentación y defensa para optar la grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

Fdo. Prof. Manuel Romero Gómez  
Director de la Tesis  
5 de Octubre de 2015



**D. JOSÉ VILLAR ORTIZ,  
CATEDRÁTICO DE MEDICINA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que lleva por título: “Impacto de la realización de sesiones interniveles en la detección, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis B”, presentada por Dra María Ángeles Otero Fernández para optar al grado de Doctor, ha sido realizada en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

Revisado el texto, doy mi conformidad para su presentación y defensa para optar la grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

Fdo. José Villar Ortiz  
Tutor de la Tesis  
5 de Octubre de 2015

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
<b>ETIOLOGIA</b> .....	<b>11</b>
<b>HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS B</b> .....	<b>13</b>
<b>EPIDEMIOLOGIA</b> .....	<b>20</b>
<b>LA FORMACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA</b> .....	<b>26</b>
<b>JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO</b> .....	<b>33</b>
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>35</b>
<b>METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO</b> .....	<b>36</b>
SESIONES FORMATIVAS EN CENTRO DE SALUD .....	38
DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS Y VIROLÓGICAS.....	38
PROCESADO DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	39
CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL .....	40
<b>PRESENTACIÓN DEL PROGRAMA FORMATIVO EN HEPATITIS B: CONCIENCIACIÓN Y FORMACIÓN. DETECCIÓN Y DERIVACIÓN</b> .....	<b>41</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>51</b>
DETECCIÓN DE AgHBs EN LA POBACIÓN ATENDIDA: IMPACTO DE LAS SESIONES INTERNIVELES .....	51
DERIVACION DE PACIENTES DESDE ATENCION PRIMARIA A CONSULTAS HOSPITALARIAS .....	59
TASA DE DERIVACIÓN EFECTIVA: PACIENTES DERIVADOS Y ATENDIDOS EN CONSULTAS HOSPITALARIAS.....	66
PERFIL DEL PACIENTE CON AGHBs POSITIVO .....	70
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>78</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>91</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>93</b>

## RESUMEN

**Objetivos:** Conocer el impacto de la realización de sesiones interniveles entre atención primaria y atención hospitalaria en hepatitis B sobre la tasa de detección de hepatitis B, la tasa de derivación y la tasa de derivación efectiva.

**Métodos:** Se incluyeron los 26 centros de salud o consultorios del área del Hospital Universitario de Valme, se realizaron sesiones interniveles de hepatitis B en 14 centros y no participaron 12 de ellos. Las sesiones consistieron en una discusión de 45 minutos sobre hepatitis B durante la formación continuada en los centros de salud. Se analizó la tasa de detección de casos de AgHBs por población atendida y año, la tasa de derivación y la tasa de derivación efectiva. Se realizó análisis univariante y multivariante de los factores que influenciaron la tasa de detección, derivación y derivación efectiva mediante regresión logística.

**Resultados:** Entre 2008 y 2012 se solicitaron 32203 serologías y resultaron positivas en centros sin participación (n=29;0,6%), en centros con una sesión (n=120;0,78%) y con dos o más sesiones (n=134;1,07%);p<0.001. Los factores que influyeron en la tasa de derivación fueron la adicción activa y la existencia de datos de hepatopatía crónica. Las sesiones interniveles fueron la variable independiente de predicción de derivación efectiva (O.R. 1,93;IC95%:1.002-3.699);p=0,049. El perfil del paciente con AgHBs positivo es varón de edad entre 45 y 60 años, AgHBe negativo y con datos de enfermedad hepática con indicación de tratamiento en una cuarta parte de los pacientes. Se indicó tratamiento en el 60% de los casos con datos sugestivos de enfermedad hepática y replicación viral significativa.

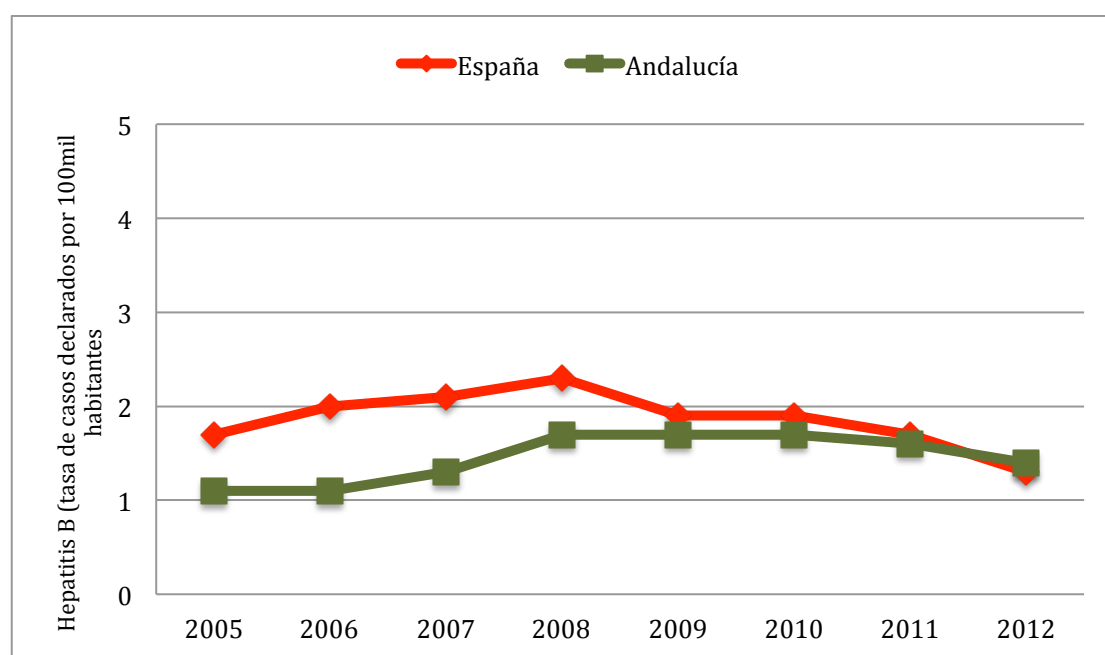
**Conclusiones:** Las sesiones interniveles de hepatitis B mejoran la tasa de detección de casos y la tasa de derivación efectiva. La implementación de este tipo de sesiones podría redundar en mejores resultados en salud.

## INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) constituye en la actualidad la causa más común de hepatitis crónica en el mundo. La organización mundial de la salud estima que unos 2.000 millones de personas han tenido contacto con el virus y más de 350 millones de personas son portadoras del AgHBs, lo que supone un 5% de la población mundial. La enfermedad hepática por virus B abarca un amplio espectro clínico que va desde el estado de portador inactivo a la hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC). Se estima que las complicaciones de la hepatitis B son responsables de más de un millón de muertes cada año en el mundo<sup>1</sup>. En España, la prevalencia estimada de portadores de AgHBs está por debajo del 1% (0,80%-0,90%), de forma que se asume que unas 80.000 personas padecen hepatitis crónica por virus B, constituyendo la cuarta causa de enfermedad hepática tras la hepatitis C, la esteatohepatitis no alcohólica y la enfermedad hepática crónica etílica.

Según datos del Ministerio de Sanidad en su última revisión de Indicadores de Salud 2013, la incorporación de la declaración de los diferentes tipos de hepatitis a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica tuvo lugar en la segunda mitad de los años 90. Desde entonces, la declaración de casos de hepatitis B permite comprobar una tendencia descendente hasta 2004, incrementándose el número de casos declarados de hepatitis B hasta 2008 y a partir de ese año se aprecia de nuevo una tendencia descendente. En España, de 2008 a 2012 el número de casos de hepatitis B declarados pasó de 2,3 a 1,3 casos por 100.000 habitantes y año. En Andalucía, la tasa se incrementó ligeramente desde 2004 a 2008 (de 1,1 a 1,7 casos/100.000 hab/año), observándose igualmente un descenso paulatino de 1,7 a 1,4 casos/100.000 hab/año en el año 2012. La siguiente figura refleja los cambios en la tasa de

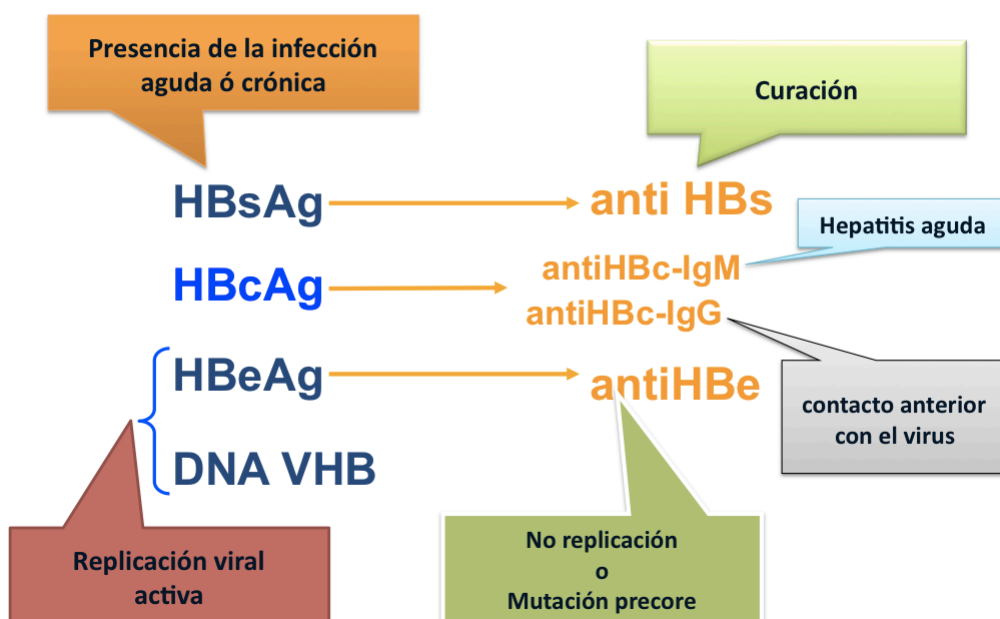
declaración de hepatitis B en España y en Andalucía<sup>2</sup>. Fuente: Información y Estadísticas Sanitarias 2014. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.



El correcto diagnóstico serológico de la hepatitis B se basa en la detección del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgHBs), de forma que su positividad debe poner en marcha un estudio de valoración de la replicación viral (medición de la carga viral por PCR) y del daño hepático (valoración de la inflamación y la fibrosis) encaminados a seleccionar la mejor opción terapéutica antiviral, como tenofovir o entecavir, que aunque no consiguen la curación completa de la enfermedad, permiten el control persistente de la viremia en la práctica totalidad de los pacientes<sup>3</sup>, así como una menor progresión de la fibrosis hepática, evitando el desarrollo de cirrosis y disminuyendo el riesgo de desarrollar un cáncer de hígado<sup>4</sup>. En cambio, en los pacientes con AgHBs negativo se descarta la existencia de infección crónica por virus B. Así también, en pacientes portadores de anticuerpos frente al antígeno de superficie (anti-HBs) podemos confirmar la curación de la infección. La otra proteína viral que genera la aparición de anticuerpos es la proteína

del core, que se expresa en el núcleo de los hepatocitos pero no se secreta, aunque permite la síntesis de anticuerpos con alta utilidad diagnóstica, de tipo IgM (antiHBc-IgM) que confirman la existencia de hepatitis aguda por virus B o en casos excepcionales un episodio de reactivación inflamatoria en pacientes con hepatitis crónica por virus B. Los anticuerpos de tipo IgG, en cambio, son marcadores de contacto pasado con el virus B, independientemente del resultado de esa infección, ya que está presente tanto en pacientes que alcanzan la curación como en casos de enfermedad crónica. El antígeno e del virus de la hepatitis B (AgHBe) no es más que un conformación tridimensional diferente de la proteína del core que expone diferentes áreas antigénicas y permite la síntesis de anticuerpos anti-Hbe, característicos de la hepatitis crónica B AgHBe-negativo y también de los pacientes en fase de resolución de la enfermedad, en los que tras el cese de la replicación viral se produce la seroconversión-e, es decir la aparición de antiHBe al tiempo que se negativiza el AgHBe.

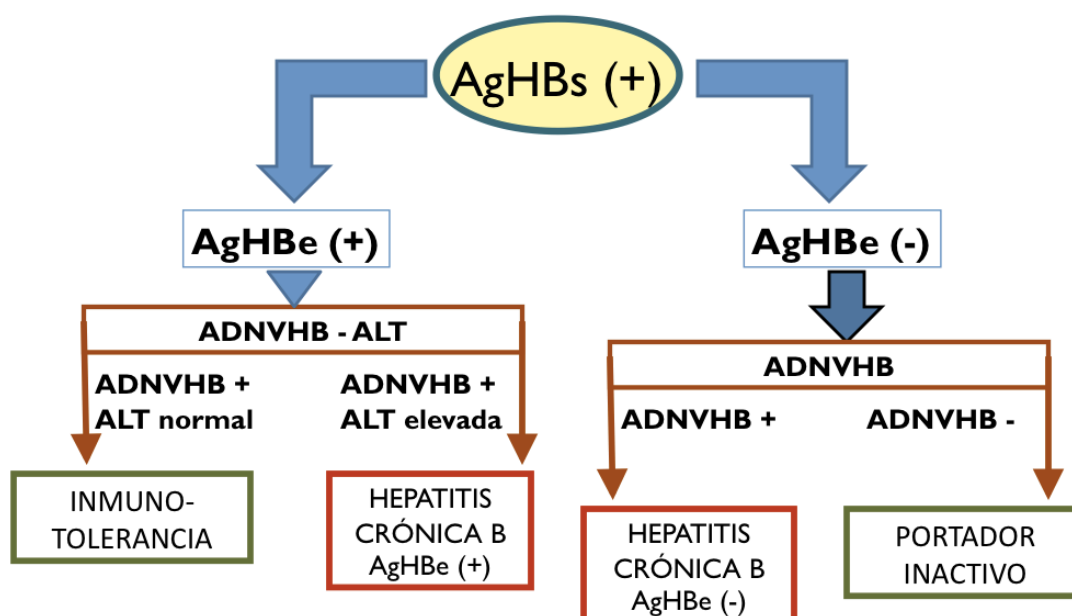
Figura 1.- MARCADORES SEROLÓGICOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B





Es por ello, y por la importancia que la detección de la infección tiene en el ulterior desarrollo de la enfermedad, que en el presente estudio abordaremos el análisis del impacto de la celebración de seiones interniveles atención primaria-atención hospitalaria en formación continuada en los centros de salud y la búsqueda activa de la hepatitis B en las consultas de atención primaria.

Figura 2.- Diagnóstico serológico de Hepatitis crónica B



En el Anexo I se incluye el Protocolo de Vigilancia de Hepatitis B de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica<sup>5</sup> que incluye la descripción de la enfermedad, vigilancia, medidas de Salud Pública incluida la vacunación y la interpretación de la serología básica que se expone en la siguiente tabla.

Interpretación de la serología de la Hepatitis B

Pruebas básicas	valor	INTERPRETACIÓN y pruebas opcionales.
AgHBs Anti-HBc total Anti-HBc IgM Anti-HBs	(-) (-) (-) (-)	Susceptible / No se ha infectado.
AgHBs Anti-HBc total Anti-HBc IgM Anti-HBs	(+) (-) (-) (-)	Infección aguda en fase muy temprana ó Periodo transitorio (hasta 18 días) después de la vacunación ó Si es edad perinatal: puede ser compatible con la infección, ya que la infección puede inducir situación de inmunotolerancia que puede retrasar mucho la aparición de anti-HBc).
AgHBs Anti-HBc total Anti-HBc IgM Anti-HBs	(+) (+) (+) (-)	Infección aguda reciente <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Indicativo de replicación viral si hay: AgHBe (+), Anti-Hbe (-) y DNA del VHB (+).</li> <li>◆ Indicativos de disminución de replicación viral si hay: AgHBe (-), Anti-HBe(+) y DNA del VHB (-).</li> </ul>
AgHBs Anti-HBc total Anti-HBc IgM Anti-HBs	(-) (+) (+) (-)	Periodo de ventana en la seroconversión AgHBs / anti-HBs, ó Posible buena evolución de la infección aguda.
AgHBs Anti-HBc total Anti-HBc IgM Anti-HBs	(-) (+) (+) (+)	Infección aguda en fase de resolución.
AgHBs Anti-HBc total Anti-HBc IgM Anti-HBs	(-) (+) (-) (+)	Recuperado de una infección pasada e inmune a la reinfección.

AgHBs Anti-HBc total Anti-HBc IgM Anti-HBs	(+) (+) (-) (-)	Infección crónica. <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Indicativo de replicación y alta infectividad si hay: AgHBe (+), Anti-HBe(-) y DNA del VHB (+).</li> </ul>
AgHBs Anti-HBc total Anti-HBc IgM Anti-HBs	(-) (+) (-) (-)	<i>Posibilidades:</i> Infección antigua/muy distante. Infección pasada con títulos de anti-HBs no detectables o test con insuficiente sensibilidad para detectar antiHBs. Infección "oculta" ó falso negativo de AgHBs en un portador crónico). Falso positivo de anti-HBc total (p.ej. susceptible). Transferencia pasiva de anti-HBc de una madre a su hijo.
AgHBs Anti-HBc total Anti-HBc IgM Anti-HBs	(-) (-) (-) (+)	Administración de IGHB ó inmune por vacunación VHB. <i>Si la concentración de Anti-HBs es igual o mayor de 10 mUI/ml, se considera directamente inmune, pero si es menor también es posible que de respuesta inmunitaria de memoria.</i>
AgHBs Anti-HBc total Anti-HBc IgM Anti-HBs	(+) (+) (+) (+)	<i>Posibilidades:</i> Infección primaria aguda por variantes del virus no cubiertas por la inmunidad inducida por la vacuna en individuos vacunados previamente. Reactivación de la hepatitis B en inmunodeprimidos.

## ETIOLOGIA

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus DNA de la familia de los hepadnavirus (virus DNA hepatotropos), clasificado como hepadnavirus de tipo 1. De entre las partículas del VHB (esféricas, filamentosas con exceso de envoltura vírica y 22 nm, viriones íntegros de 42nm y núcleo y nucleocápside de 27 nm) los viriones íntegros de VHB expresan una proteína de la envoltura (superficie externa del virion y estructuras tubulares y esféricas de menor tamaño) que se denomina antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (Hepatitis B surface antigen, HbsAg) y es el producto del gen S de la hepatitis B. Existen subdeterminantes del HbsAg, con un Ag reactivo de grupo común, el antígeno *a*, presente en todos los casos, pudiendo además contener uno o varios antígenos específicos de subtipo, que pueden ser *d* o bien *y*, o también *w* versus *r*, así como otros identificados recientemente. Las cepas de virus de *hepatitis* B se clasificarán en al menos uno de los 8 subtipos y 8 genotipos (denominados de la A a la H).

Además de los genotipos, se han identificado mutaciones a lo largo de la evolución de la infección que generan cambios en la patogenicidad del VHB. La más conocida es la VHB *e* negativo, que reduce o detiene la traducción de la proteína secretada HBeAg y elimina la producción de este antígeno, siendo esta variante (*e*-minus), responsable de la mayoría de los casos de hepatitis B crónica en el área mediterránea, incluyendo España y se denominan hepatitis B crónica antiHBe positivo o hepatitis B crónica AgHBe negativo.

Las mutaciones del gen S ya mencionadas pueden provocar cambios antigénicos y variantes que escapen a la vacuna, y las diferentes mutaciones dar lugar a virus resistentes a los análogos de los nucleótidos, al tiempo que pueden generar falsos resultados analíticos de curación de la infección (como ocurre cuando

aparece antiHBs en pacientes con infección por virus mutados que no expresan AgHBs).

En cuanto a los genotipos, sus diferencias se basan en una variabilidad en torno al 5-10% en la secuencia de nucleótidos respecto al genoma completo, siendo importante observar que presentan distribución geográfica. Así, el genotipo A predomina en el Norte de Europa, EEUU, India y África Subsahariana, y los genotipos B y C en China y Japón. El genotipo D es el más frecuente en Oriente Próximo, área mediterránea, Europa Central y zonas de Asia Central, Norteamérica, India y África. El genotipo E predomina en África y el F y el H se dan en América Central y del Sur. Se han encontrado cepas de genotipo G en Francia, Alemania, México y EEUU.

Diversos estudios han demostrado diferencias en la evolución natural de la infección según el genotipo viral. La mayoría han comparado genotipos A y D en Europa y B y C en Asia. Así, entre B y C se observan diferentes tasas de seroconversión de HBeAg a anti HBe, que es más frecuente en genotipo B, y mayor gravedad de la infección por genotipo C, con mayor desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular. Al parecer, pacientes infectados con el genotipo B presentan menor actividad y una progresión más lenta de la enfermedad. En un estudio en Japón con 1.077 pacientes (88% de ellos con genotipo C), el desarrollo de cirrosis fue superior en los infectados por genotipo C (un 30% frente a un 1% del B)<sup>6</sup>. También se ha descrito el genotipo C como factor pronóstico para la aparición de CHC, según se observó en un estudio realizado en Hong Kong<sup>7</sup>.

La infección por genotipo A se asocia en mayor medida a remisión sostenida (ALT persistentemente normal y ADN VHB indetectable) y aclaramiento del HBsAg, así como a una progresión más lenta de la enfermedad.

En cuanto a la influencia de los genotipos en la respuesta al tratamiento, algunos estudios sugieren menor efectividad del tratamiento con interferón en pacientes infectados por genotipo C respecto al B. La respuesta al tratamiento con nucleósidos no está claramente relacionada con el genotipo, aunque algunos estudios parecen sugerir menor posibilidad de respuesta en los infectados con el genotipo C que en los infectados con genotipo B.

## **HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS B**

La infección crónica por VHB presenta una historia natural dinámica y cambiante que es necesario conocer antes de decidir iniciar un tratamiento<sup>8</sup>. Consta de cuatro fases evolutivas:

2.1 La fase de *tolerancia inmune* se caracteriza por HBeAg positivo, niveles elevados de replicación viral y valores normales o poco elevados de ALT con leve inflamación hepática o hígado normal en la biopsia, que indica la ausencia de respuesta inmune del huésped frente a los hepatocitos infectados. En los pacientes con infección perinatal o adquirida en la infancia precoz esta fase puede durar de 10 a 30 años, mientras que en los que adquieren la infección en la adolescencia o en la edad adulta es poco duradera. La tasa de seroconversión espontánea, definida como la pérdida de HBeAg con desarrollo de antiHBe, en esta fase es muy baja y los tratamientos suelen ser ineficaces.

2.2 La fase de *inmunoeliminación* se produce como resultado de los intentos del sistema inmune para eliminar el VHB de los hepatocitos infectados. Se caracteriza por HBeAg positivo, un aumento de los valores de ALT, un descenso de los niveles de ADN VHB y un incremento de la actividad histológica con lesiones que varían desde cambios mínimos o hepatitis crónica leve a cirrosis activa. La duración de esta

fase es muy variable, de semanas a años. Clínicamente puede cursar sin síntomas y con cifras de ALT elevadas de forma mantenida o con brotes de necrosis que muestran aumentos de ALT, que pueden alcanzar hasta valores superiores a 5 veces el valor superior normal (VSN), acompañado de síntomas sugestivos de hepatitis aguda. Los pacientes HBeAg positivos que permanecen durante años en esta fase, sobre todo si presentan brotes repetidos de necrosis, tienen un riesgo mayor de desarrollar cirrosis y CHC. Un estudio reciente de Taiwán mostró que el riesgo relativo de CHC en varones con hepatitis B y HBeAg negativo era 9,6 pero aumentaba a 60,2 si eran HBeAg positivo, comparado con aquellos varones sin hepatitis B (HBsAg negativo)<sup>9</sup>. También la supervivencia es menor en pacientes con cirrosis y HBeAg positivo<sup>10</sup>. Por ello, es de importancia capital conseguir la seroconversión a antiHBe. La tasa global de seroconversión espontánea es 10-15% anual, pero es muy variable. Es más frecuente en pacientes del sexo femenino, con niveles de ADN VHB bajos, con marcada actividad inflamatoria en la biopsia hepática y con cifras de ALT elevadas. Si ALT es superior a 5 veces el VSN, la tasa de seroconversión anual alcanza el 50%. La influencia del genotipo tiene que demostrarse aún. En estudios asiáticos la seroconversión espontánea fue más frecuente en pacientes con genotipo B que con genotipo C; sin embargo, en un estudio español fue similar en pacientes con genotipos A y D, los que predominan en Europa<sup>11</sup>.

2.3 La fase de *portador inactivo*, que surge tras la seroconversión en la mayoría de los pacientes, se define como HBeAg negativo y antiHBe positivo, ADN VHB negativo por técnicas poco sensibles o  $<10^5$  copias/ml por PCR, lesión hepática mínima o ausente en la biopsia y ALT *persistentemente normal*. El pronóstico es bueno. Un estudio italiano reciente mostró que tras un seguimiento de unos 30 años

los portadores inactivos de VHB tenían una supervivencia similar a los controles no infectados pareados y no habían desarrollado cirrosis ni CHC<sup>12</sup>.

En esta fase, 0,5-2% anual presentan *resolución de la infección* definida como la eliminación de HBsAg con aparición de antiHBs. Por el contrario, 20% pueden sufrir, hasta varios años después de la seroconversión, una *reactivación* caracterizada por reaparición o aumento de los niveles de ADN VHB, valores elevados de ALT que pueden alcanzar hasta 5-10 veces el VSN y actividad histológica con o sin reversión de HBeAg. Esta reactivación tardía puede ser espontánea, pero lo más frecuente es que ocurra tras la suspensión de un tratamiento inmunosupresor para neoplasias hematológicas o tumores sólidos, sobre todo si incluye corticoides. Clínicamente puede ser asintomática, pero en ocasiones presenta síntomas de hepatitis aguda, que pueden ser graves o mortales<sup>13</sup>.

2.4 La fase de *hepatitis crónica HBeAg negativo* ocurre en 24-33% de los pacientes que tras la seroconversión espontánea mantienen enfermedad hepática activa, en lugar de entrar en la fase de portador inactivo. Se debe a la presencia de mutaciones en la región precore o en la región promotor del core, que impiden o reducen la expresión del HBeAg. Se han descrito en todas las partes del mundo, pero son más frecuentes en los países mediterráneos y en Asia. Un estudio español señaló que esta fase se produce más en pacientes infectados con genotipo D (40%) que con genotipo A (15%). La evolución de estos pacientes es muy heterogénea y no se conocen los factores que puedan predecirla. La mayoría de los casos presentan una sucesión de episodios de exacerbación con aumento de los valores de ALT y, en ocasiones IgMantiHBc positivo, precedidos por una elevación de los niveles de ADN VHB, que se siguen de periodos de remisión de duración variable de meses a años. En los periodos de remisión los niveles de ADN VHB pueden ser negativos por técnicas

poco sensibles o  $<10^5$  copias/ml por PCR y los valores de ALT pueden mantenerse dentro del rango normal. Los episodios de exacerbación dan lugar a la progresión de la lesión y al posible desarrollo de cirrosis. Diversos estudios mostraron que los pacientes HBeAg negativo evolucionan a cirrosis más que los HBeAg positivo. En otros casos, la evolución es más favorable con largos períodos de tiempo en los que la enfermedad se mantiene quiescente, con niveles de ADN VHB  $<10^5$  copias/ml y cifras de ALT inferiores a 2 veces el VSN. Pueden presentar episodios de exacerbación, pero menos frecuentes, y la progresión histológica es más lenta. Durante los periodos de remisión no se pueden distinguir estos pacientes de los portadores inactivos, salvo mediante la realización de una biopsia para valorar la lesión hepática. Por ello, es necesario un seguimiento prolongado y frecuente de los pacientes con infección crónica por VHB para conseguir un diagnóstico correcto.

Tabla 1. Fases de la infección crónica por VHB

	HBsAg	HBeAg	ADNVHB (copias/ml)	ALT	Histología
Tolerancia inmune	Positivo	Positivo	$\geq 10^5$	Normal	Normal o cambios mínimos
HC HBeAg positivo	Positivo	Positivo	$\geq 10^5$	Elevada	Hepatitis crónica
HC HBeAg negativo	Positivo	Negativo	$\geq 10^5$ ó $<10^5$	Elevada o normal	Hepatitis crónica
Portador inactivo	Positivo	Negativo	$<10^5$	Normal	Lesiones residuales

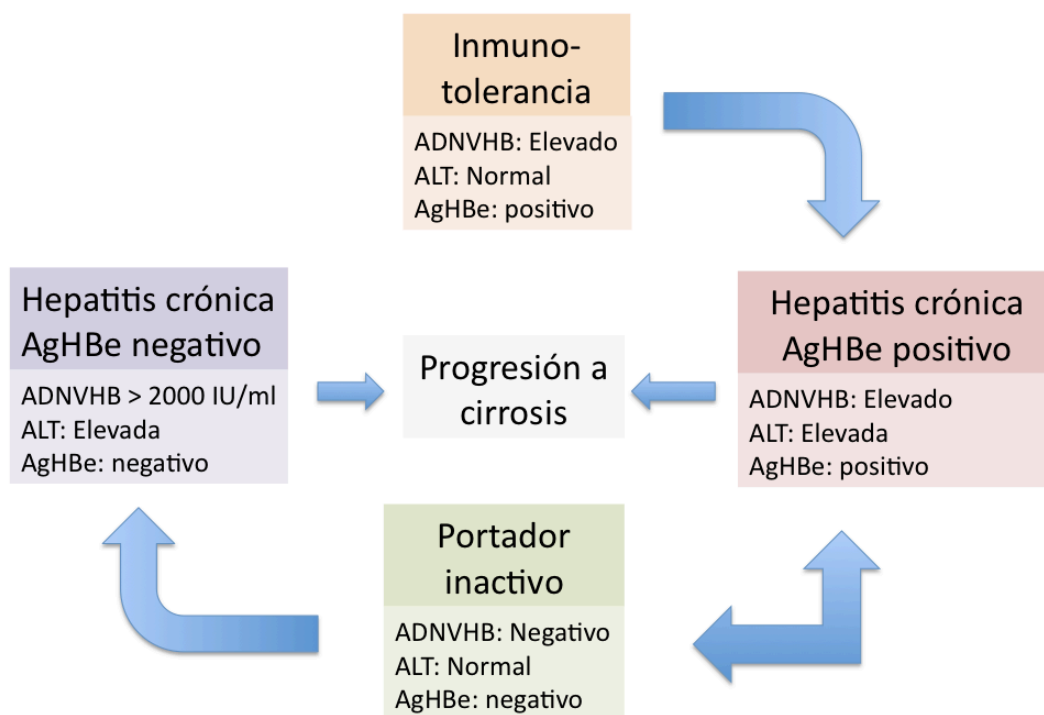
Respecto a la historia natural de la infección crónica por el VHB, la edad de adquisición predice claramente la evolución a dicha cronicidad: 90% después de



infección perinatal, 30 % si se adquiere entre 1 y 5 años e inferior al 5% en adultos inmunocompetentes.

De todas las fases que en el proceso de la hepatitis B crónica podemos encontrar, es la *hepatitis crónica AgHBe negativo* la forma más frecuente en España, siendo en ella mayor la progresión a cirrosis, con una tasa anual de 8-10% frente al 2-5% en la hepatitis crónica HBe positivo. La replicación viral constituye el principal factor predictor de progresión a cirrosis. Así, los pacientes con ADN-VHB inferior a 2000UI/ml presentan escaso riesgo de desarrollar cirrosis, correlacionándose igualmente con el riesgo de desarrollar CHC , que se incrementa con niveles de ADN-VHB superiores a 2000UI/ml.

Figura 3. Representación esquemática de la historia natural de la hepatitis B



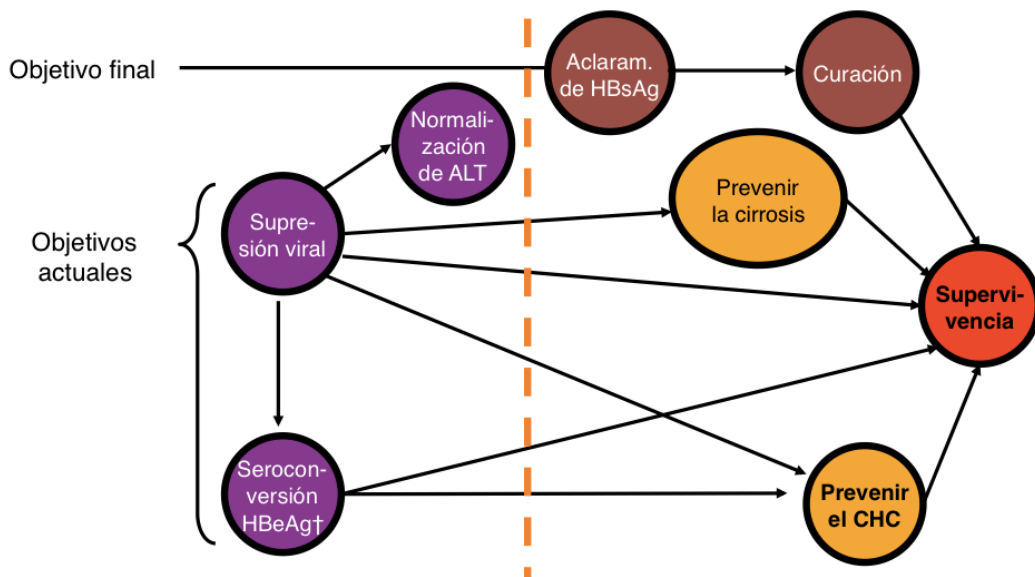
En diversos estudios recientes se ha valorado el papel de la cuantificación del antígeno de superficie en la caracterización y seguimiento de la hepatitis crónica por VHB. Los valores séricos del antígeno pueden ser útiles en la monitorización de la historia natural de la enfermedad y en la posible respuesta al tratamiento, ofreciendo una información adicional a la cuantificación del ADN-VHB. Así, se ha observado que a mayor control inmune, menores son los valores del HBsAg, con lo que los valores más elevados se presentarían en la fase de tolerancia inmune y los más bajos en los portadores inactivos, mientras que en la hepatitis crónica AgHBe negativo aparecen valores intermedios<sup>14</sup>.

En pacientes AgHBe positivo es posible que pueda ser útil para predecir la presencia o ausencia de fibrosis significativa, permitiendo una mejor selección para la realización de biopsia hepática. En el caso de pacientes AgHBe negativo puede contribuir a la diferenciación entre portadores inactivos y hepatitis crónica: HBsAg menor de 1000 UI/ml con ADN-VHB menor de 2000 UI/ml identificaría portadores inactivos con alta precisión diagnóstica (94,3% en un estudio realizado en Italia) así como un mínimo riesgo en ellos de desarrollar enfermedad o presentar reactivación. En un estudio realizado en Taiwán se observó que valores de HBsAg mayores a 1000 UI/ml determinan un riesgo 13,7 veces mayor de desarrollar CHC que títulos menores a 1000 UI/ml, cumpliéndose esta relación sólo en los HBe negativo. Por último, podría predecir también el aclaramiento del HBsAg, que será más probable con cifras menores del antígeno (entre 12-38% y 36-49% según los estudios para títulos menores a 100 UI/ml). Parece ser, en definitiva, que pacientes con ADN-VHB menor de 2000 UI/ml, ALT normal y HBsAg menor de 1000 UI/ml tienen un riesgo muy bajo de desarrollar enfermedad activa o CHC, por lo que podrían espaciarse los controles que generalmente se realizan cada 6 meses. Pacientes con valores HBsAg

mayores de 1000 UI/ml deben ser seguidos con controles frecuentes por el riesgo de reactivación, evaluando la presencia de fibrosis hepática con el fin de decidir la instauración de tratamiento antiviral.

El objetivo del tratamiento de la hepatitis B es mejorar la supervivencia, evitando la progresión de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones. La seroconversión anti-HBs es sinónimo de eliminación completa y persistente de la replicación viral, aunque este objetivo está lejos de los efectos de los tratamientos basados en análogos nucleósidos como entecavir o análogos nucleótidos como el tenofovir. La supresión viral persistente, la seroconversión-e y el aclaramiento del AgHBs son objetivos alcanzables que impactan positivamente en la progresión de la enfermedad.

Figura 4.- Representación esquemática de los objetivos del tratamiento



†Sólo pacientes HBeAg-positivos

Con respecto a los métodos serológicos no invasivos (fibroTest, fibroScan, fibroSpect, APRI, FIB-4) constituyen una herramienta útil para determinar la progresión de la fibrosis en pacientes con hepatitis B, de modo similar a lo que ocurre en la hepatitis C. La combinación de algunos de estos métodos, sobre todo fibroTest, con la elastometría aumenta la precisión y el valor predictor de la fibrosis en estos pacientes.

## EPIDEMIOLOGIA

Los factores de riesgo para la transmisión del VHB están bien establecidos: Transfusión sanguínea antes de 1992, consumo de drogas por vía parenteral o no parenteral, tatuajes y piercings realizados en condiciones no higiénicas, transmisión perinatal, transmisión sexual, transmisión nosocomial (pacientes en hemodiálisis), personal sanitario y otras profesiones de riesgo como bomberos o policías.

De entre todos ellos merece especial mención la transmisión **vertical o perinatal**, por ser la forma más frecuente y la que determina la alta prevalencia del VHB en áreas en las que es endémico (China y Sudeste Asiático), y porque el 98,5% de los recién nacidos infectados se convierten en portadores crónicos del virus. En caso de madres portadoras de HBsAg, la positividad de HBe Ag eleva entre un 70% y un 90% la posibilidad de infección en el niño, que tendrá más de un 90% de posibilidades de cronificar la infección. Si la madre es positiva para HBsAg pero negativa para HBeAg, el riesgo de infección perinatal se reduce al 10-40%. El contagio se produce en la mayoría de los casos durante el parto.

La inmunización sistemática de los recién nacidos evitaría el riesgo de infección en la infancia temprana de los no infectados al nacer. Los hijos de madres

con hepatitis B crónica deben recibir vacuna y gammaglobulina específica. Estudios recientes apoyan, además, el tratamiento con análogos de nucleósidos de categoría B (telbivudina y tenofovir) a partir de la semana 26-28 de gestación para prevenir la transmisión, especialmente en pacientes con elevada carga viral.

La prevención de la hepatitis B debe realizarse mediante **vacunación**, que ha de ser universal en recién nacidos y preadolescentes, grupos de riesgo y pacientes en hemodiálisis. Los valores de anti-HBs superiores a 10 UI/ml tras la vacunación garantizan protección prolongada, por lo que, en general, no es necesario administrar dosis de recuerdo, incluso por debajo de esta cifra en adultos inmunocompetentes sin enfermedades crónicas, que sí habría que realizar en inmunodeprimidos. Es también importante implementar programas de vacunación en inmigrantes procedentes de zonas de alta endemicidad, pudiendo así mismo ser útil en pacientes con hepatitis crónica por virus C no inmunes frente al VHB.

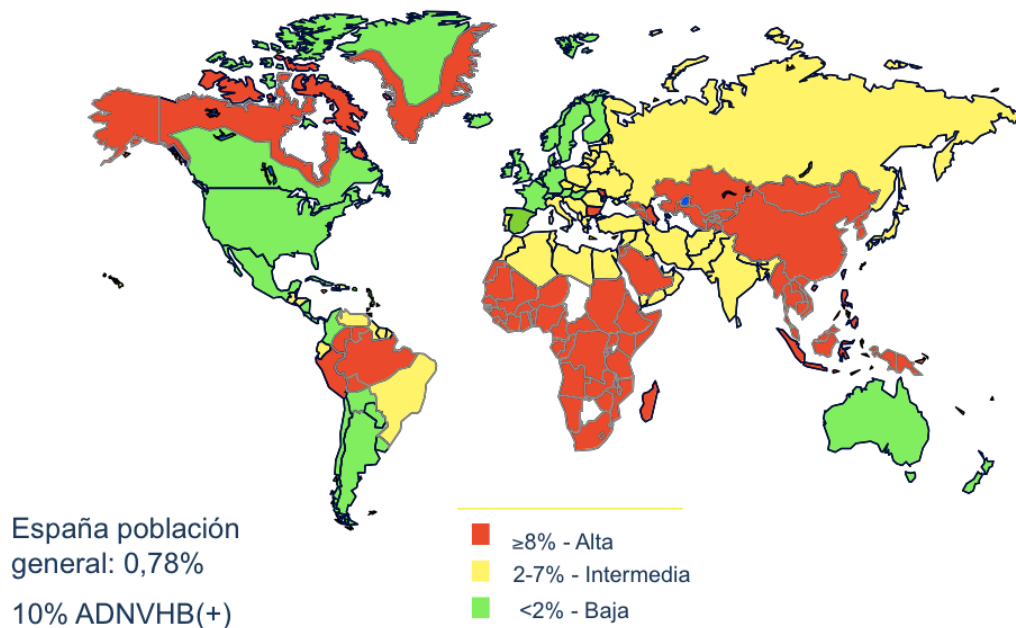
La máxima prevalencia de la hepatitis B se registra en el África subsahariana y Asia oriental. En esas regiones, la mayor parte de las infecciones por el virus de la hepatitis B se producen en la infancia, y entre el 5 y el 10% de la población adulta está infectada de forma crónica. También hay tasas elevadas de infección crónica en la cuenca del Amazonas y en el sur de Europa oriental y central. Se calcula que entre un 2 y un 5% de la población del Oriente Medio y el subcontinente indio padece infección crónica. En Europa occidental y América del Norte la infección crónica afecta a menos del 1% de la población. La Organización Mundial de la Salud estima en 2.000 millones el número de personas infectadas por el virus de la hepatitis B (VHB) en el mundo, con 350 millones de infecciones crónicas, lo que supone una prevalencia de algo más del 5% de la población mundial<sup>15</sup>. El espectro de la enfermedad crónica es muy variable, y abarca desde el portador inactivo a pacientes

con hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC). España tradicionalmente se ha clasificado entre los países de endemicidad intermedia (prevalencia de HBsAg entre el 2 y el 7% de la población general)<sup>16</sup>. Sin embargo, desde la introducción de la vacuna en el calendario de vacunaciones del Sistema Nacional de Salud en la década de 1980, la incidencia de la hepatitis B ha disminuido notablemente. Los datos de un estudio realizado en Cataluña señalan que la prevalencia de antiHBc y de HBsAg ha descendido del 15,6 y 1,5%, respectivamente, en 1989 al 8,7 y 0,7%, en 2002, situándonos entre los países de baja endemicidad<sup>17</sup>. En los últimos 10 años el número de inmigrantes en nuestro país ha aumentado, representando en la actualidad el 12,2% de la población total española; un 25% de ellos proceden de áreas geográficas (África subsahariana, Europa del Este y Sudeste asiático) de alta endemicidad (prevalencia de HBsAg igual o superior al 8%). En una revisión bibliográfica publicada en nov de 2014 en la Revista Española de Salud Pública se analizó el impacto que la inmigración procedente de países con elevada endemia pueda tener en la prevalencia de hepatitis crónicas víricas en España. Se analizaron 19 artículos originales sobre infección por los virus B y C en población inmigrante de Iberoamérica, África, Asia y Europa del Este, desarrollados en España entre los años 1998 y 2012. En un artículo que analizaba la situación de mujeres embarazadas se encontró antígeno de superficie del VHB en el 1,1% de las mujeres españolas y en el 2% de las extranjeras, con mayores tasas en las de origen asiático (10,9%) y las procedentes de Europa del Este (4,2%). En general, se encontró una frecuencia elevada de portadores crónicos de infección por VHB en inmigrantes procedentes de zonas de alta endemicidad. En un estudio reciente [Calleja et al, REED 2015], el 53% de los nuevos casos de hepatitis crónica B correspondían a

personas inmigrantes, lo que hace necesaria una intervención prioritaria en estas poblaciones.

No se dispone de una fuente de información fiable sobre la evolución de la prevalencia de la infección por el VHB. El sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria incluye la hepatitis B pero tanto la cobertura como su validez son parciales. Los datos disponibles en el Boletín Epidemiológico Semanal de 2010 recogen un total de 865 casos notificados en nuestro país, lo que supone una incidencia acumulada de casos sospechosos del orden de 1,9 por 100.000 habitantes y año<sup>18</sup>. Debido a la laxitud de los datos reportados, se requieren intervenciones epidemiológica ordenadas para conocer el número de casos nuevos de hepatitis B, separando los casos de hepatitis aguda B con infección reciente de los casos no diagnosticados de hepatitis crónica B con un episodio de reactivación. Para conocer la prevalencia real de la infección por el VHB son necesarios estudios de cribado serológico, es decir, determinaciones de los marcadores virales (HBsAg, antiHBc y antiHBs) en poblaciones amplias.

Figura 5. Prevalencia de portadores de HBsAg en el mundo



En nuestro medio, la mayoría de los datos de prevalencia de la infección por los virus de la hepatitis se ha obtenido a partir de poblaciones de donantes de sangre voluntarios, mujeres embarazadas o grupos de alto riesgo como trabajadores de instituciones sanitarias y adictos a drogas por vía parenteral. Las características especiales de estas poblaciones, en cuanto a edad, sexo, nivel socioeconómico y procedimiento de selección, determinan que no resulten representativas de la población general. Existen pocos estudios, tanto en nuestro medio como en el resto del mundo, realizados mediante técnicas válidas de cribado en la población general que permitan obtener datos fiables sobre la prevalencia real de los virus de la hepatitis. Por otra parte, la mayoría de los estudios de prevalencia de hepatitis en población general no incluye datos sobre el porcentaje de pacientes portadores con valores séricos detectables de ADN VHB ni las concentraciones séricas de transaminasas de la población afectada. El conocimiento de estos datos indica la proporción de



portadores con un grado de contagiosidad significativo, así como el grado de actividad de la hepatopatía que determina la infección viral<sup>19</sup>.

## LA FORMACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA

Durante mucho tiempo, los médicos de Atención Primaria, responsables de la solución de la mayoría de los problemas de salud de la población, no recibían ningún tipo de formación específica. Eran considerados en muchos casos como punto de distribución de enfermos hacia las diversas especialidades. Con los procesos de reforma de los Sistemas Sanitarios y sobre todo, con la reforma emprendida a nivel de la Atención Primaria de Salud, se pone en evidencia la necesidad de crear programas específicos de formación para esta área de conocimiento, con una metodología propia, que contemple las características, instrumentos y circunstancias propios de este nivel de atención sanitaria, y que deben desarrollarse en todas las etapas del proceso formativo: pregrado, posgrado y formación continuada.

A nivel **Pregrado** es fundamental que los estudiantes tengan un acceso directo a las circunstancias en las que la población es atendida habitualmente por los servicios sanitarios. La atención hospitalaria constituye un hecho aislado en la vida del paciente, y por ello no es una circunstancia que pueda considerarse representativa de cómo acontecen los problemas de salud en la comunidad. Han de recibir, pues un punto de vista más global, donde se refleje la importancia de la prevención y la promoción de la salud, así como una perspectiva longitudinal del paciente, al que desde Atención Primaria hemos de acompañar en sus diferentes problemas crónicos y episodios agudos a lo largo de los años, constituyendo una referencia que evite intervenciones o tratamientos inadecuados o repetitivos.

La docencia pregrado se establece curricularmente en el Departamento de Medicina, en el tercer curso del grado de medicina, en el seno de la asignatura Patología Médica de Sistemas Inmunitario, infeccioso y Atención Primaria.

La **Docencia Posgraduada** viene determinada por el programa de la Especialidad en Medicina Familiar y Comunitaria, y es, a su vez, concidición imprescindible desde enero de 1995 para el acceso a puestos de trabajo como Médico de Familia en el Sistema Público de Salud, tras la directiva emitida en Septiembre de 1986 por la Comunidad Europea que disponía la obligatoriedad de una formación específica posgrado de al menos dos años de duración .

El Programa de la Especialidad tiene como finalidad formar profesionales con amplios conocimientos en los aspectos clínicos más relevantes de la Atención Primaria de Salud (APS), con una orientación hacia la comunidad y hacia las medidas de prevención y promoción de la salud. Deberán trabajar en equipo diseñando su actividad en base a objetivos de salud y siendo capaces de evaluar sus resultados . Así mismo deberán desarrollar actividades docentes e investigadoras propias del ámbito de la APS. El actual Programa Español de la especialidad, aprobado en 2005, tiene una duración total de cuatro años estructurándose según el cronograma recogido en el programa Oficial de la especialidad de Medicina Familiar y Comunitaria 2005.

Se han establecido 18 competencias para un médico de atención primaria, repartidas en 10 dimensiones, desde la orientación al ciudadano hasta la orientación a los resultados en salud, pasando por la promoción, prevención y atención comunitaria, así como la gestión por procesos asistenciales integrados, el trabajo en equipo, la docencia y la investigación. En la tabla siguiente se recogen las competencias de un médico de atención primaria en Andalucía.

<b>1. Orientación al Ciudadano (satisfacción, participación y derechos)</b>	Orientación al ciudadano: respeto por sus derechos.
	Oferta de servicios y conocimiento organizativo.
<b>2. Promoción de la Salud, Prevención y Atención Comunitaria</b>	Educación para la salud, consejo sanitario y medidas de prevención.
	Capacidad para desarrollar medidas de ámbito comunitario.
<b>3. Atención al Individuo y a la Familia</b>	Capacidad para la toma de decisiones clínicas diagnósticas y/o terapéuticas.
	Comunicación y/o Entrevista Clínica.
	Continuidad asistencial.
	Capacidad para desarrollar medidas de ámbito familiar.
	Soporte Vital.
<b>4. Gestión por Procesos Asistenciales Integrados</b>	Visión continuada e integral de los procesos.
<b>5. Trabajo en Equipo y Relaciones Interprofesionales</b>	Trabajo en equipo.
<b>6. Actitud de Progreso y Desarrollo Profesional</b>	Actitud de aprendizaje y mejora continua.
	Atención Sanitaria Basada en la Evidencia.
<b>7. Compromiso con la Docencia</b>	Capacidad docente.
<b>8. Compromiso con la Investigación</b>	Aplicación de técnicas de investigación.
<b>9. Uso Eficiente de los Recursos</b>	Adecuada utilización de los recursos disponibles.
<b>10. Orientación a Resultados en el Desempeño Profesional</b>	Orientación a resultados.
	Metodología de calidad.

En España, el programa formativo se desarrolla en torno a las Unidades Docentes, dirigidas por un coordinador y con un territorio competencial que se encarga de planificar coordinar y evaluar junto con los tutores hospitalarios y tutores de los centros de salud, la formación recibida por los residentes adscritos a las mismas .

La **Formación Continuada**, tras la docencia pre y posgrado, es la vía para mantener la competencia profesional y garantizar su adaptación a las nuevas situaciones, conocimientos y posibilidades tecnológicas, favoreciendo el uso

adecuado de nuestros recursos y servicios sanitarios. Es un derecho y también una obligación de los profesionales de la salud. Los médicos de familia deben cuidar el mantenimiento de las competencias adquiridas así como incorporar otras nuevas, en función de las necesidades de la población o factores epidemiológicos.

En 1990, OMS Europa definió la formación médica continuada como “el proceso que tiene por finalidad ayudar a los profesionales a adaptarse y tomar parte activa en los cambios a introducir en los sistemas, en la medida en que influyen sobre su evolución personal y económica, y sobre su práctica cotidiana”. Así, el profesional debe tener un papel activo, curiosidad y motivación para la adquisición de nuevos conocimientos, habilidades y actitudes para su trabajo diario.

Los programas de Formación continuada han de constituir una prioridad en la planificación y gestión de los servicios sanitarios y han de asegurar una calidad técnica y un nivel competencial adecuados. Deben considerar además las dificultades que a nivel formativo individual pueden encontrar los profesionales, con lo que se debe propiciar una formación cercana a los propios centros de salud, con una metodología práctica y participativa por parte de los discentes. También se deben potenciar actividades como reciclajes, la formación a distancia o cursos on-line.

En la formación en atención primaria de salud es fundamental la utilización de los propios recursos que el sistema posee, contando con la participación de todos sus profesionales. En este sentido, resulta fundamental la implicación de los especialistas del segundo nivel, contribuyendo además a generar una colaboración interniveles en beneficio de ambos y de los pacientes<sup>20</sup>. Las fórmulas pueden ser variadas, desde talleres (como los más usuales de reanimación cardiopulmonar o electrocardiografía, que deben ser periódicamente realizados), seminarios, charlas-debate con especialistas, esponsorizadas o no por la industria, en el propio centro de salud o en

otras instalaciones, y la que nos planteamos estudiar en este proyecto, que es la intervención en forma de sesión clínica en el centro de salud, en el contexto de las reuniones que en nuestro entorno son habituales entre los médicos del equipo de atención primaria y su especialista de referencia. Así, en el estudio de una intervención educativa con médicos de familia que medía su competencia clínica para preservar la función renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica de Cortés –Sanabria en 2008, en Guadalajara (México), se observó como con una formación adecuada, la mayoría de los médicos de familia mejoraban su competencia clínica y su capacidad para optimizar el tratamiento farmacológico, la función renal y la hipertensión arterial, llegando a poder hacerlo de forma similar a como lo harían los nefrólogos<sup>21</sup>.

En un programa educativo en profesionales en atención primaria en hepatitis C en Minnesota, EEUU, consistente en sesiones en dos fases, la primera en un periodo de dos años y una segunda repetición al año siguiente, se valoraron diversos aspectos fundamentales de dicha formación de igual a igual: los profesionales consideraron importantes los temas tratados y la calidad de los programas. La repetición de las exposiciones mejoró el nivel de conocimiento (múltiples oportunidades para la formación en exposiciones orales y material escrito distribuido). Se adquiere un nivel de compromiso elevado entre los profesionales participantes en el programa (compromiso interniveles). Estos resultados podrían relacionarse con la excelente organización del programa tal y como consideraron los profesionales de atención primaria<sup>22</sup>.

En un estudio de análisis de la intervención en formación continuada, resulta muy importante la participación de numerosos centros de un mismo distrito sanitario, el diseño de intervenciones que modifiquen el comportamiento de los profesionales y

la implantación en el marco de la propia consulta: tenerlo presente y sospecharlo. Es en la consulta de atención primaria donde se van a detectar la mayoría de los problemas habituales y donde debemos sospechar aquellos que requerirán otros niveles de atención. La adquisición de este concepto por los profesionales de atención primaria en el marco de la prevención y promoción de la salud, así como de las capacidades, habilidades y herramientas que lo faciliten, resulta de vital importancia en el procedimiento de detección, derivación y tratamiento de casos de hepatitis víricas. Para la puesta en marcha de un programa de estas características se requiere un análisis previo del problema de salud en el entorno, incluyendo análisis de la epidemiología, y de las necesidades formativas y de cambio competencial en los profesionales, así como sus expectativas de aprendizaje, marcando unos objetivos y diseñando un cronograma de actividades que deben ser prioritarias para los profesionales implicados. Para su evaluación, hemos de considerar la repercusión sobre el estado de salud de la población, la calidad del aprendizaje proporcionado y los conocimientos o habilidades finalmente obtenidos. En ocasiones, tendremos que reconsiderar los objetivos y métodos de enseñanza utilizados para la mejora del programa, y siempre, el impacto del mismo sobre la calidad de la atención prestada, que puede ser medida de múltiples formas: grado de cumplimiento de los programas y protocolos establecidos, calidad en la prescripción farmacéutica, solicitudes de consultas especializadas o exploraciones complementarias, encuestas de satisfacción de los usuarios, auditorías y análisis del grado de incorporación a las actividades diarias normales del equipo.

En los últimos años se ha acuñado el termino *continuum of care* de la hepatitis B, que pretende recoger todo el espectro de manejo de la enfermedad. La hepatitis B se puede controlar con fármacos antivirales directos como tenofovir o Entecavir, pero

para ello es necesario la detección y el diagnóstico de la hepatitis B. La vacunación universal, a partir de 1983 para hijos de madres AgHBs positivas y a partir de 1990 para todos los recién nacidos, ha hecho que la prevalencia de hepatitis B en jóvenes sea cercana al cero, pero en adultos mayores de 45 años sigue habiendo una prevalencia entorno al 2%, y es ese grupo de personas el que están en mayor riesgo de sufrir las complicaciones de la hepatitis B. Por todo ello, una vez solventado el problema del diagnóstico, las técnicas de Elisa y de PCR están al alcance de cualquier laboratorio en nuestro País, y la posibilidad de conseguir una supresión viral mantenida en casi todos los pacientes sin apenas efectos adversos, hacen más importante si cabe la implantación de programas que permitan la detección de la hepatitis B antes de que aparezcan las complicaciones de la cirrosis hepática o el cáncer de hígado. La detección pasa por la participación activa de los profesionales de atención primaria y para ellos supone una sobrecarga añadida a su ingente tarea diaria tener en mente la necesidad de solicitar serología frente a la hepatitis B a personas en riesgo de padecer esta enfermedad. La formación es una pieza clave en este proceso de concienciación y trabajo en equipo, de ahí que compartir sesiones formativas, convertidas en foros de discusión pueda fomentar la detección de nuevos casos de hepatitis B, ya sea por pertenecer a familias con algún miembro AgHBs positivo o por haber estado expuesto a situaciones de riesgo como las relaciones sexuales sin protección, hombres que tienen sexo con hombres, el consumo de drogas por vía parenteral, hemodiálisis o la pertenencia a grupos étnicos de alta prevalencia. El objetivo fundamental de esta tesis es analizar el impacto de sesiones formativas en atención primaria en la tasa de detección de hepatitis B, la tasa de derivación a la consulta hospitalaria del proceso hepatitis vírica y el número de pacientes tratados.



## JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La realización de este trabajo se justifica en cuatro aspectos fundamentales: a) la epidemia de hepatitis B como problema de salud de primera magnitud por la alta prevalencia y la importante morbimortalidad que genera; b) Los médicos de atención primaria son la puerta de entrada al sistema de los ciudadanos y de su formación depende una actitud activa que permita la detección de los casos, su derivación y la posibilidad de indicar tratamientos que van aumentando su eficacia evitando la progresión de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones; c) el diagnóstico de la hepatitis B es difícil por tratarse de una epidemia silenciosa, sin síntomas y en ocasiones sin situaciones de riesgo conocidas. Aunque se conocen los factores de riesgo es muy difícil para un médico de atención primaria mantener una actitud expectante ante cada paciente para interrogar la existencia de situaciones de riesgo, detectando así posibles casos y estableciendo un diagnóstico y propuesta terapéutica adecuada. Por ello es fundamental incrementar el interés por este problema de salud basándose en su importancia y en las posibilidades de curación; d) las opciones terapéuticas han mejorado sustancialmente el manejo de la hepatitis B, el tratamiento con Entecavir o Tenofovir, dos fármacos de uso oral, muy seguros y altamente eficaces, consiguen tasas de supresión viral mantenida cercanas al 100% a los 5 años de tratamiento. La posibilidad de curar o controlar estas enfermedades depende por tanto de su diagnóstico y tratamiento precoz y es en ese punto donde el médico de atención primaria juega un papel fundamental.

Por tanto, el análisis del impacto de una intervención formativa en atención primaria en hepatitis virales en la tasa de detección de hepatitis B puede ser muy útil en la toma de decisiones futuras sobre la formación médica continuada en atención primaria en esta y otras áreas de conocimiento. Además, podría redundar en una

mejora de las relaciones interniveles que propicien un intercambio de conocimientos, ideas, definición de recursos compartidos y la ordenación de la continuidad asistencial de forma que el cuidado del paciente sea un continuum donde desde el primer contacto con el sistema a través de la atención primaria de salud hasta el definitivo diagnóstico y tratamiento en consultas hospitalarias tras el trabajo conjunto entre ambos niveles.

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

**Hipótesis:** Las sesiones formativas interniveles en hepatitis víricas en los centros de salud de atención primaria mejorará la tasa de detección de hepatitis B.

### **Objetivo primario:**

1.- Analizar el impacto en la tasa de detección de hepatitis B de la formación por hepatólogos de referencia en los equipos de atención primaria de salud.

### **Objetivo secundario:**

1.-Analizar la epidemiología de las hepatitis virales B: Prevalencia de infección B por grupos de edad, sexo, familia, inmigración y grupos étnicos.

2.- Factores que afectan a la tasa de derivación de hepatitis virales de Atención primaria a Atención Hospitalaria.

3.- Tasa de derivación efectivamente realizada (pacientes efectivamente atendidos en consultas hospitalarias tras la derivación).

4.- Análisis de las características bioquímicas, virológicas y serológicas de los pacientes derivados.

## METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO

Los centros de salud del Distrito Sanitario Sur de Sevilla que participaron en el proyecto se seleccionaron en función de su disponibilidad para la celebración de sesiones de formación continuada interniveles, considerando dispersión geográfica, disponibilidad del personal en horario laboral y posibilidad de llegar a acuerdo con los responsables de formación continuada o directores de cada unidad.

No se planificaron sesiones interniveles en 12 consultorios o centros de salud que atendían a un total de 81.516 habitantes con una dispersión geográfica equilibrada con los otros grupos. En siete centros de salud que atendían a una población de 141.348 ciudadanos se planificó una sesión interniveles y en otros siete que atendían a 125.805 habitantes dos o más sesiones. La distribución se muestra en la tabla.

Centros con más de una sesión interniveles	<b>Población</b>
21885 CAP San Hilario (Dos Hermanas B)	32.912
21122 CAP Dos Hermanas A Doña Mercedes	18.539
21124 CAP Santa Ana (Dos Hermanas C)	12.491
22855 CAP Los Montecillos	15.236
22856 CAP Las Portadas	7.946
21008 CAP Don Paulino García Donas	27.717
21717 CAP Campo las Beatas	10.964
<b>TOTAL</b>	<b>125.805</b>

Centros con una sesión interniveles	<b>Población</b>
21040 CAP Arahall	19.197
21065 CAP Las Cabezas de San Juan	15.477
22924 CAP los Palacios San Isidro	16.898
21207 CAP Morón San Francisco	16.814
22247 CAP Ntra. Sra. de las Nieves	18.501
21522 CAP Ntra.Sra. de la Oliva	27.869
22097 CAP Lebrija Ntra. Sra. del Castillo	26.592
<b>TOTAL</b>	<b>141.348</b>

Centros no participantes en sesiones interniveles	Población
21823 CAP Coripe	1.087
21842 CAP El Cuervo	8.912
22144 CAP Las Marismillas	1.244
22190 CAP Montellano	7.086
22259 CAP Paradas	6.959
22293 CAP Pinzón	652
22317 CAP Pruna	2.398
22488 CAP El Trobal	863
22618 CAP Maribáñez	939
22760 CAP El Rancho	11.377
21401 CAP Mairena del Alcor	21.339
21014 CAP El Viso del Alcor	18.660
<b>TOTAL</b>	<b>81.516</b>

## **Sesiones Formativas en Centro de Salud**

Las sesiones formativas en detección y derivación de hepatitis B se programaron en 14 centros de salud. Se llevarán a cabo, según se acuerdo entre el responsable de formación continuada y el responsable de hepatología hospitalaria, en el horario habitualmente establecido en los centros de 14 a 15 horas. El contenido de la sesión versó sobre las principales vías de trasmisión de la hepatitis B, haciendo especial hincapié en el papel de la transmisión perinatal junto a la trasmisión sexual y parenteral. Se plantearon las vías más ágiles de derivación ofertando huecos en las agendas de las consultas hospitalarias para cita directa desde el centro de salud. Se realizó un taller para resaltar las habilidades en la sospecha y detección de la hepatitis B y mecanismos administrativos de derivación.

Se desarrollaron 21 sesiones a lo largo del Otoño de 2010, a cargo de seis hepatólogos de la Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas del Hospital Universitario de Valme. Se contabilizaron 243 asistencias, con una media de 12,7 profesionales por sesión interniveles.

## **Determinaciones bioquímicas y virológicas**

Las determinaciones bioquímicas y virológicas se realizaron de forma centralizada en el laboratorio del Hospital Universitario de Valme. El antígeno de superficie del virus B (AgHBs) se determinó mediante técnica de ELISA específica para la detección de antígeno de superficie de la Hepatitis B (HBsAg), utilizando un anticuerpo anti-HBsAg en fase sólida, que se une al antígeno presente en el suero del paciente. En los pacientes con AgHBs positivo se recogieron los datos de edad, sexo, centro de salud de procedencia, país de origen, serología completa (AgHBs, AgHBe,

antiHBc-IgG, antiHBe), genotipo viral, carga viral, anti VHC, antiVIH, perfil hepático (AST, ALT, FA, GGT), glucemia y plaquetas.

La existencia de fibrosis hepática en pacientes con AgHBs positivo se determinó mediante el cálculo del índice AST/Plaquetas (Índice APRI). Este índice consiste en calcular el cociente entre el número de veces que está elevada la AST y el recuento en miles plaquetas multiplicado por 100. Un resultado inferior a 0,5 descarta fibrosis y mayor de 2 confirma cirrosis hepática, por lo que permite de manera somera clasificar a los pacientes según la fibrosis<sup>23</sup>.

### Procesado de datos y análisis Estadístico

Los datos se incluyeron en una base de datos Excel extraída directamente de los registros de la Unidad de Microbiología del Hospital Universitario de Valme. Se eliminaron los resultados duplicados y erróneos. La base de datos depurada se exportó al programa SPSS 20.0 para su análisis estadístico. Las variables cualitativas se compararon mediante Chi-cuadrado y las cuantitativas mediante el cálculo del coeficiente de correlación (Spearman o Pearson según la distribución normal o no de la muestra). La comparación de variables cuantitativas frente a variables dicotómicas se realizó mediante el test de t-student o la U-Mann-Whitney. El análisis multivariante se se llevó a cabo mediante análisis de Regresión Logística binaria. El nivel de significación estadística se estableció en  $p < 0.05$ .

Calculamos el número de solicitudes de serología viral B, el número absoluto de casos positivos, la tasa de detección, y la tasa de nuevos casos/100.000 habitantes/año. La edad, sexo y procedencia se consideraron variables independientes. Por último, el principal análisis consistirá en medir el impacto de la

realización de sesiones formativas en los centros de atención primaria en el número de solicitudes y la tasa de nuevos casos/100.000 habitantes/año. Calculamos la tasa de derivación de pacientes (número de pacientes derivados/número de pacientes detectados por 100.000 habitantes y año) y la tasa de derivación efectiva (número de pacientes atendidos en consultas hospitalarias/número de derivaciones efectuadas por 100.000 habitantes y año). Estudiamos mediante análisis univariante y multivariante el impacto de las diferentes variables socio-demográficas y clínicas en la tasa de detección, de derivación y de derivación efectiva.


### **Cálculo del tamaño muestral**

Para encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre la detección de infección por el virus B de la hepatitis entre los dos grupos de estudio (centro de salud con formación frente a no formados) considerando prevalencias esperadas del 0,5% al 1,8% en hepatitis B, el carácter bilateral de la prueba, un error  $\alpha$  del 5% y una potencia ( $1-\beta$ ) del 80%, el número mínimo de pacientes participantes en cada grupo fue de 2168. Dada la naturaleza poblacional de nuestro análisis, el número de pacientes incluidos superó ampliamente el tamaño muestral requerido.



# PRESENTACIÓN DEL PROGRAMA FORMATIVO EN HEPATITIS B: CONCIENCIACIÓN Y FORMACIÓN. DETECCIÓN Y DERIVACIÓN.

## PLAN DE FORMACIÓN EN HEPATITIS B



Images adapted from Hepatitis B Virus, Edited by CL Lai and S Locantini International Medical Press, 2002.

## Introducción

- BMS ha realizado un estudio de viabilidad de los diferentes factores que pueden influir en crear una corriente positiva en España hacia el diagnóstico y tratamiento de la Hepatitis B y ha decidido focalizar sus esfuerzos en tres estrategias:
  - Farmacoeconomía (Payors)
  - Detección y Derivación (Screening & Referral)
  - Concienciación (Awareness)

## Proyecto Integral en Hepatitis B

- Iniciativas de Formación y Opinión en el Sector Sociosanitario, ha realizado un estudio de consultoría para valorar la idoneidad y forma de implementar las diferentes tácticas propuestas por BMS:
  - PLAN TÁCTICO**
    - Creación de red de expertos en Hepatitis B
    - Campaña educativa a médicos de atención primaria
    - Iniciativas para grupos especiales

## Creación de Red de Expertos

**Coordinadores:**  
 José Luis Calleja, Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid  
 Manuel Romero, Hospital de Valme, Sevilla  
 Ricard Solà, Hospital del Mar, Barcelona

- Selección de KOL's (provincias de alto potencial)
- Consenso en algoritmo de derivación desde AP
- Creación de BBDD de Hepatitis B derivados de AP
- Preparación y edición materiales educativos para AP
  - Kit diagnósticos
  - Materiales de apoyo
  - Algoritmos de derivación (On-line y papel)
- Solicitud de Aval a AEEH



## Listado Hospitales

### Sevilla

**Nº de Hospitales:** 4  
**Hospitales:**  
 Complejo Hospitalario Virgen Macarena  
 Complejo Hospitalario Virgen del Rocío  
 Complejo Hospitalario Nº 5º de Valme  
 Hospital de la Merced



## Listado Hospitales

### Málaga

**Nº de Hospitales:** 7  
**Hospitales:**  
 Complejo Hospitalario Carlos Haya  
 Complejo Hospitalario Virgen de la Victoria  
 Hospital Básico de la Serranía  
 Hospital General Elísico de Antequera  
 Hospital Costa del Sol  
 Hospital San Agustín  
 Hospital de Benalmadón



## Listado Hospitales

### Valencia

NP de Hospitales: 13

#### Hospitales:

Hospital Universitario La Fe  
Concordia Hosp. General Univ. de Valencia  
Hospital Anselmo de Vilanova de Valencia  
Hospital Doctor Peset  
Hospital Clínico Univ. de Valencia  
Hospital Casa de Salas  
Hospital de Sagunto  
Hospital Francisco Borja Gendia  
Hospital de la Ribera Alzira  
Hospital Dr. Malner Serra  
Hospital Luis Alcayaga Xàtiva  
Hospital de Oriente  
Hospital de Requena



## Campaña educacional a médicos de AP

- 8 Provincias
- 90 Hospitales
- 360 Centros de Salud AP
- 5.400 médicos de AP involucrados
- 2 sesiones de formación:
  - Charla monográfica Hepatitis B
  - Casos Prácticos de Derivación



## Grupos especiales

### BMS Plan Táctico 2 B

- Donantes de sangre
- Embarazadas
- Población Reclusa
- Trabajadores de grandes empresas
- Inmigrantes

### Iniciativas para grupos especiales

- Donantes de Sangre
  - Reforzar información de Hepatitis B a donantes portadores
  - Mejorar acceso a BBDD de Cruz Roja por HeBAP's para comunicación directa con donantes portadores



### Iniciativas para grupos especiales II

#### Embarazadas

- Comunicación necesidad de screening de Hepatitis B a embarazadas en congresos SEGO
- Mailing informativo a Ginecólogos en provincias TARGET
- Sesiones clínicas conjuntas Hepatología-Ginecología promovidas desde Dirección Médica Especializada



### Iniciativas para grupos especiales III

#### Prisiones

- Definición de perfil de recluso susceptible de Screening / Tratamiento
- Gestiones con servicios médicos de instituciones penitenciarias



#### Iniciativas para grupos especiales IV

##### Medicina de Empresa

- Concienciación mutuas patronales de la importancia de la pérdida de derivaciones a AP
- Campaña informativa a trabajadores
- Simposium Hepatitis B en centros SEMST.



#### Iniciativas para grupos especiales V

##### Inmigrantes

- Identificación agentes responsables de población inmigrante
- Valoración iniciativas de información sobre Hepatitis B a inmigrantes con permanencia en España



#### Proyecto Integral en Hepatitis B: Detección y Derivación – Métricas

Se proponen dos tipos de métricas para evaluar la eficacia del Proyecto: Propias y de BMS

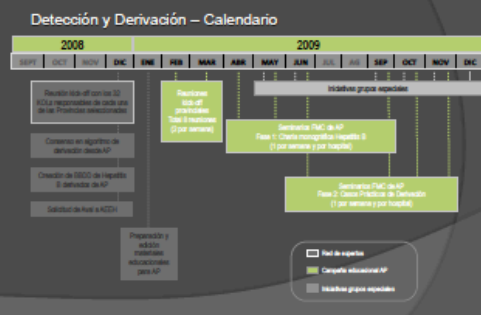
##### Propias:

1. Variables de eficacia Individual (Tiempo).
  - Reducción del periodo desde identificación de posible candidato a diagnóstico hasta diagnóstico efectivo.
  - Reducción del periodo desde diagnóstico hasta tratamiento (si procede).
2. Variables de eficacia global.
  - Incremento en número de derivaciones desde AP a HeBAP's.

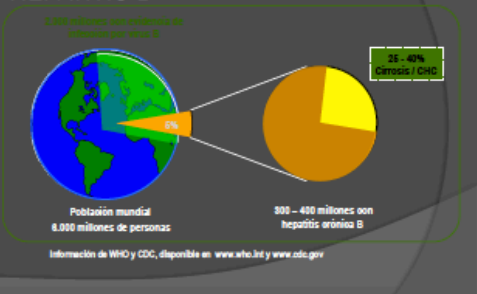
##### BMS:

- Focus sinovate
- U&A
- Referral & TX audits

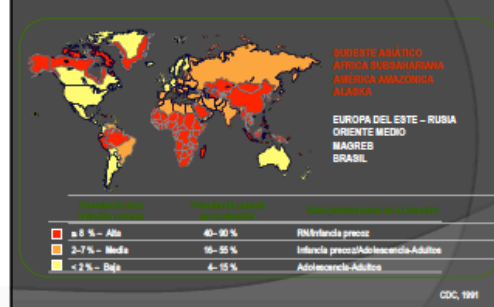
#### Proyecto Integral en Hepatitis B: Detección y Derivación – Calendario



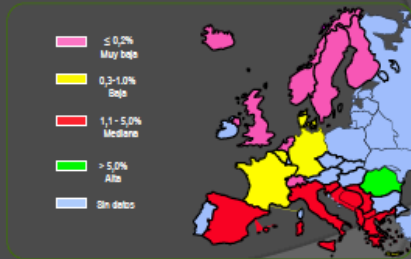
#### IMPACTO GLOBAL DE LA HEPATITIS B



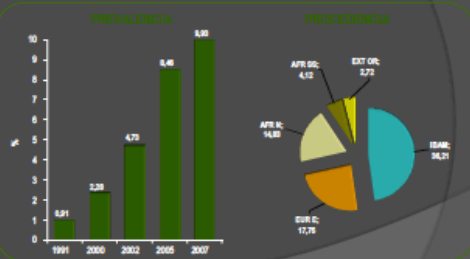
#### DISTRIBUCIÓN GLOBAL DE VHB



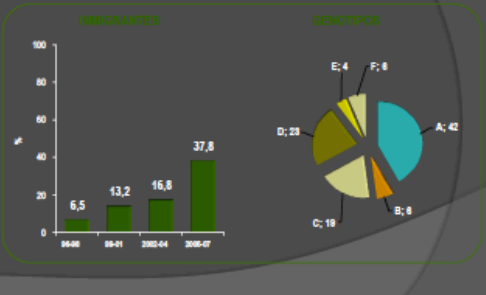
## PREVALENCIA VHB EN EUROPA



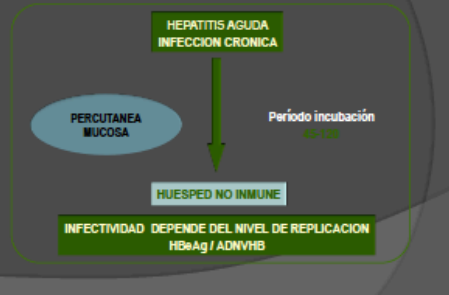
## INMIGRACION EN ESPAÑA



## Epidemiología de la hepatitis B



## TRANSMISION DE LA INFECCION VHB



## TRANSMISION DE LA INFECCION VHB

- PERCUTANEA
- VERTICAL
- CONTACTO INTIMO NO SEXUAL
- CONTACTO SEXUAL

SANGRE  
SEMEN  
SALIVA

## INFECCIÓN EN LA INFANCIA

- VERTICAL (80%)
  - INTRAUTERO (TRANSPACENTARIA)
  - PERIPARTO
- HORIZONTAL (15%)
  - INTRAFAMILIAR
  - GUARDERIAS

ESTUDIAR AgHBs en todos los familiares de primer grado.

Chang MH, J Pediatr 1989;115:385-390.

## TRANSMISION DE LA INFECCION VHB

### CONTACTO SEXUAL

#### HOMOSEXUALES MASCULINOS

Número de parejas  
Coito anal receptivo  
Duración de la actividad sexual

#### HETEROSEXUALES PROMISCUOS

Número de parejas  
Duración de la actividad sexual  
Historia de ETS

#### TRABAJADORES DE PROSTITUCION Y CLIENTES

#### PAREJAS DE INFECTADOS CRONICOS

Mayor transmisión que VHC y VIH

## Diccionario serológico de la Hepatitis B

antiHBs	Curación
AgHBs	Contacto VHB y no curación
AgHBe	Inmunotolerancia. Replicación activa.
antiHBe	Seroconversión.
ADNVHB	Replicación viral.
antiHBe-IgM	Hepatitis aguda.

## Hepatitis crónica B

AgHBe<sup>+</sup>

AgHBe<sup>-</sup>

## Diagnóstico

	AgHBs	AgHBe	antiHBe	ADNVHB	antiHBs
HC B salvaje	+	+	-	+	-
HC B mutante precorre	+	-	+	+	-
Portador sano	+	-	+	-	-
Curación	-	-	+	-	+

## DIAGNOSTICO HEPATITIS B

PREVALENCIA VHB 1 %

VHB  
3.600

POBLACION AREA VALME  
360.000 habitantes

ASINTOMATICOS

TRANSAMINASAS ELEVADAS  
DONACION DE SANGRE  
CRIBADO DE GRUPOS DE RIESGO

## Hepatitis B Crónica: Historia natural



Fattovich G, et al. *Gastro Liver Dis.* 2002;23:47-58.

Fattovich G, et al. *Gastroenterology.* 2004;127:203-209.

Fattovich G, et al. *Hepatology.* 1992;17:74-82.

Torreal J, Lucey R. *Gastroenterology.* 2002;112:650-659.

Perrillo RP, et al. *Hepatology.* 2001;33:684-692.

### CRIBADO DE INFECCION CRONICA B

**Investigar**

- Familiares de primer grado de pacientes con AgHBs.
- Transfusiones antes del 1990.
- Relaciones sexuales de riesgo.
- Adicción a drogas por vía parenteral.

**Investigar AgHBs**  
**SI POSITIVO**  
**Solicitar ADN YHB**

### DIAGNOSTICO HEPATITIS CRONICA B ECOGRAFIA

### DIAGNOSTICO HEPATITIS CRONICA B BIOPSIA HEPATICA

**VALORAR DAÑO HEPATICO**

**INVASIVA**  
**HOSPITALIZACION**  
**COMPLICACIONES**  
 Dolor  
 Hemorragia

Hígado sano	HC con fibrosis
Cirrosis	CHC

### Indice de Forns y APRI

$7,811$   
 $- 3,131 \times \ln(\text{plaquetas})$   
 $+ 0,331 \times \ln(\text{GGT})$   
 $+ 3,463 \times \ln(\text{AST})$   
 $- 0,014 \times \ln(\text{GGT})^2$

**AST(LAN) x100**  
**N°PLAQUETAS(10<sup>9</sup>)**

**AUC > F2 : 63%**

**FIB= 1.44+0.149\*GGT**  
**+0.3308\*Ig(AST)-0.5846\*Ig(plaquetas)**  
**+0.1148\*Ig(AFP+1)**

Forns X. Hepatology 2002;36:985.  
 Wei GT et al. Hepatology 2003;38:518.  
 Wei et al. Liver Int 2006;26:666.  
 Fung et al. Liver Int 2008;28:1408-1416.

### Métodos no invasivos en la predicción de la fibrosis e inflamación

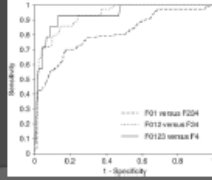
- APRI, SPRI, **ASPRI**, AST/ALT
  - ASPRI: Edad, esplenomegalia y plaquetas:
  - ASPRI > 12 == CIRROSIS (SD:96.3%)
  - ASPRI < 5 == NO CIRROSIS (SD: 100%).  
Kim et al. Liver Int 2007;27:989.
- FIBROTEST-ACTITEST
  - AUC = 0,76+0,02 (> F2)  
Poynard et al. J Viral Hep 2009;16:203-213.
- FIBROSCAN®.**
- FIBROTAC®.**

### Elastografía transitoria

Sardin L. Ultrasound Med & Biol 2003;29:1705.

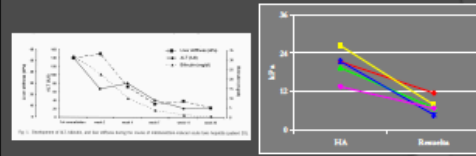
## FIBROSCAN

- N=173; r=0,65;p=0,0001
- F0-F1 vs. F2-F4 — AUC:0,81 (0.73-0.86)
- F0-F3 vs. F4 — AUC:0.93 (0.82-0.98)



## Limitaciones de la ET

Hepatitis aguda



Sagir et al. Hepatology 2008;47:592.

Corregir por el nivel de ALT

## Limitaciones de la ET

Interpretación de la elastografía transitoria

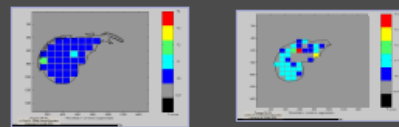
F0	F1	F2	F3	F4
<6	6	7,2	8,1	11,0
<6	6	7,1	9,5	12,5
<5,5	5,5	8,7	9,6	14,6

F2

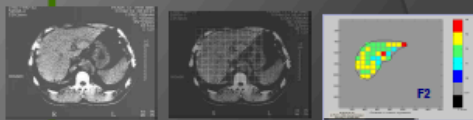
43 45 46 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57

Casters L. et al. J Hepatol 2008;48:835-847  
Ziel N. Hepatology 2005;41:48  
Marcellin et al. Liver International 2009;29:242.

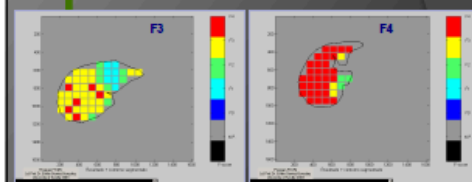
## Pacientes con fibrosis Leve F0-F1



## PROCESADO



## Pacientes con fibrosis AVANZADA



### Objetivos del tratamiento de la hepatitis crónica B

**Objetivo primario**  
Eliminar o suprimir permanentemente la replicación del VHB

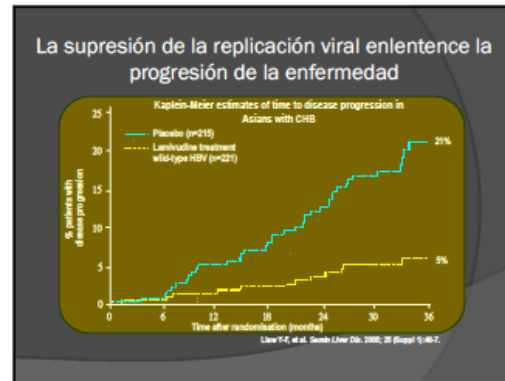
**A corto plazo**

1. Reducir la inflamación hepática
2. Prevenir el desarrollo de fibrosis
3. Asegurar la normalización de los niveles de ALT

**A largo plazo**

1. Prevenir los saltos de los niveles de ALT
2. Prevenir la progresión de la enfermedad
3. Aumentar la supervivencia

Llano YF, et al. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17:235-245. Llano YF, et al. J Gastroenterol Hepatol 2003 March; 18(3):238-45.



### OBJETIVOS TRATAMIENTO HEPATITIS B

PERDIDA DE HBsAg  
SEROCONVERSION antiHBe

↓

MENOS DE 10%  
NO ERRADICACION VIRAL

SUPRESION REPLICACION VHB  
LO MAS INTENSA POSIBLE POTENCIA ANTIVIRAL  
LO MAS SOSTENIDA POSIBLE NO RESISTENCIAS

### Hepatitis B Crónica en España: Una realidad con futuro

Interferon-α      PEG-IFNα-(2a)

Emtricitabine      Adefovir      Lamivudine

Telbivudine

Tenofovir      Entecavir

### TRATAMIENTO HEPATITIS B 2008

1. ¿A QUE PACIENTES TRATAR?
2. ¿CON QUE TRATAMIENTO(S)?

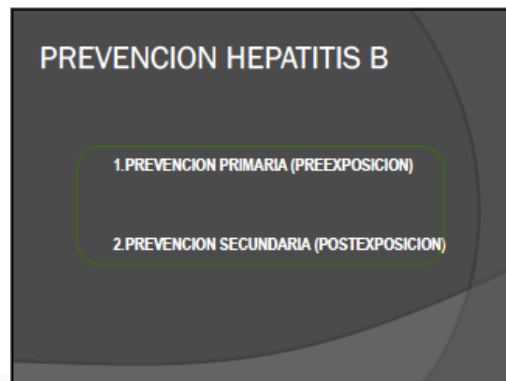
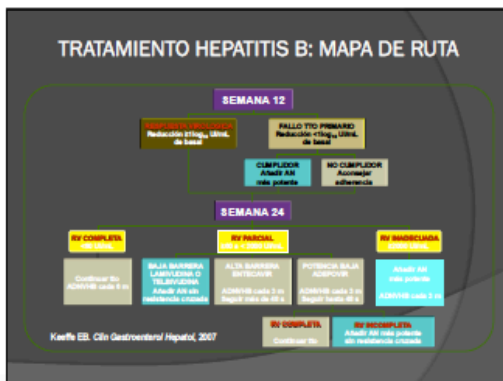
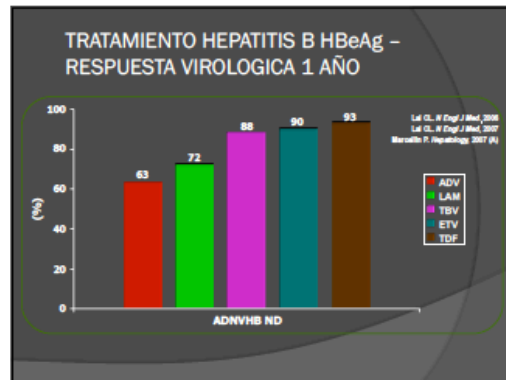
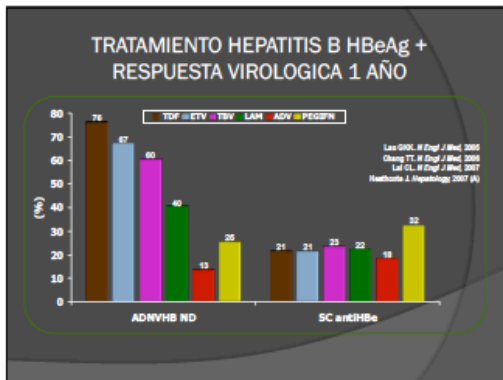
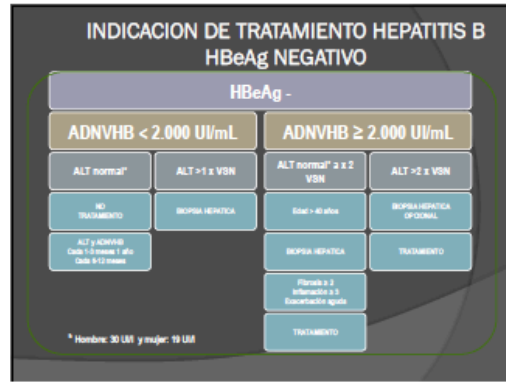
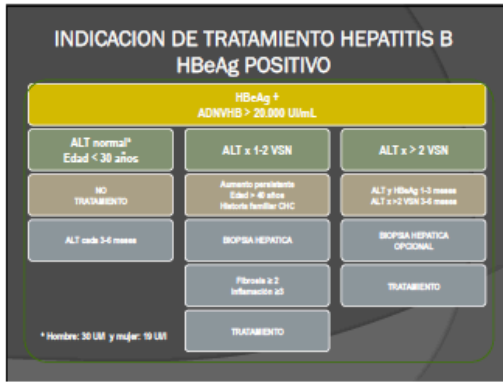
### INDICACION DE TRATAMIENTO HEPATITIS B

VHB DEBERIA ESTAR ACTIVO  
ADN-VHB >20 000 UI/mL  
≥2.000 UI/mL en HBsAg - o cirrosis

HEPATOPATIA DEBERIA TENER RIESGO DE PROGRESION

Período ALT  
Inflamación/Fibrosis  
Edad





## PREVENCIÓN PRIMARIA HEPATITIS B

### VACUNAS RECOMBINANTES

DOSES	10-20 µg en > 15 años 40 µg si inmunodeficiencia
PAUTA	0, 1 y 6 meses 0, 1, 2 y 6-12 meses: postexposición o viajeros
VIA	Intramuscular en deltoides
INMUNOGENICIDAD	90-95% Menor en > 40 años, obesidad, tabaquismo
EFICACIA	90-95% 95% en RN con vacuna más IGHB
DURACION	No dar dosis de recuerdo si respuesta inmune Monitorizar en inmunodeficiencia
SEGURIDAD	Contraindicada si hipersensibilidad Segura en cualquier periodo del embarazo

## PREVENCIÓN PRIMARIA HEPATITIS B ESTRATEGIAS DE VACUNACION

- ⊖ VACUNACION GRUPOS DE RIESGO
- ⊖ VACUNACION UNIVERSAL
  - VACUNACION DE RECIEN NACIDOS
  - VACUNACION DE PREADOLESCENTES
  - COMBINACION DE AMBAS

## PREVENCIÓN PRIMARIA HEPATITIS B VACUNACION GRUPOS DE RIESGO

- Personas en programas de hemodiálisis
- Personas receptoras de productos hemáticos
- Personas en programas de trasplante de órganos y médula ósea
- Pacientes con hepatopatía crónica
- Infección VIH
- Profesionales sanitarios
- Profesionales potencialmente expuestos a material contaminado
- Deficientes mentales internos y cuidadores
- Internos en centros penitenciarios
- Consumidores de drogas por vía parenteral
- Homosexuales y bisexuales masculinos
- Heterosexuales promiscuos
- Contactos sexuales y convivientes de HBsAg positivo
- Inmigrantes o grupos de población de alta endemicidad
- Viajeros a áreas endémicas

## PREVENCIÓN SECUNDARIA HEPATITIS B

### VACUNA RECOMBINANTE MAS GAMMAGLOBULINA HIPERINMUNE

- RECIEN NACIDOS DE MADRE HBsAg +  
12 - 24 horas
- RELACIONES SEXUALES DE RIESGO  
14 días
- PUNCIÓN ACCIDENTAL CON AGUJAS 7  
días

The image shows a complex medical software interface with multiple tabs and input fields. The interface is organized into several sections:

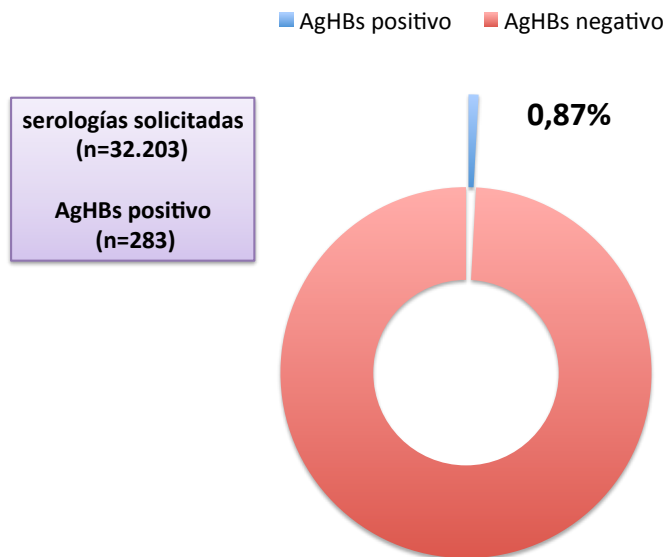
- Personal Information:** Includes fields for name, date of birth, sex, and address.
- Medical History:** Contains sections for allergies, previous diseases, and current medications.
- Treatment Plans:** Features a grid for recording various treatments, including dates and specific protocols.
- Administrative Data:** Includes fields for insurance type and provider information.

## RESULTADOS

### DETECCIÓN DE AgHBs EN LA POBACIÓN ATENDIDA: IMPACTO DE LAS SESIONES INTERNIVELES

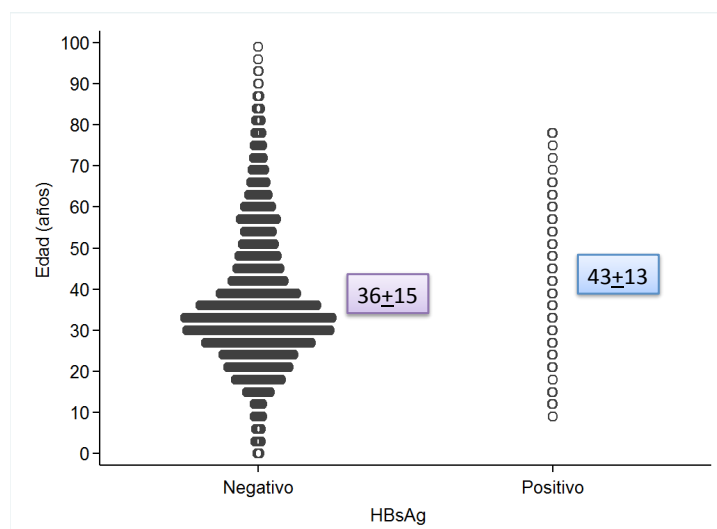
La población atendida en el Área de Gestión sanitaria sur de Sevilla se contabilizó en 348.669 distribuidas en los 26 centros de salud y consultorios incluidos. En los cinco años del estudio se analizaron 39,591 solicitudes de AgHBs, de las cuales 7.388 eran solicitudes repetidas en años anteriores por lo que las determinaciones solicitadas e incluidas en el análisis fueron 32.203 serologías. Resultaron positivos 283 de 32.203, lo que supone una tasa de positividad de AgHBs en las determinaciones del 0,873%.

Figura 1.- Tasa de detección de hepatitis B (AgHBs positivo)



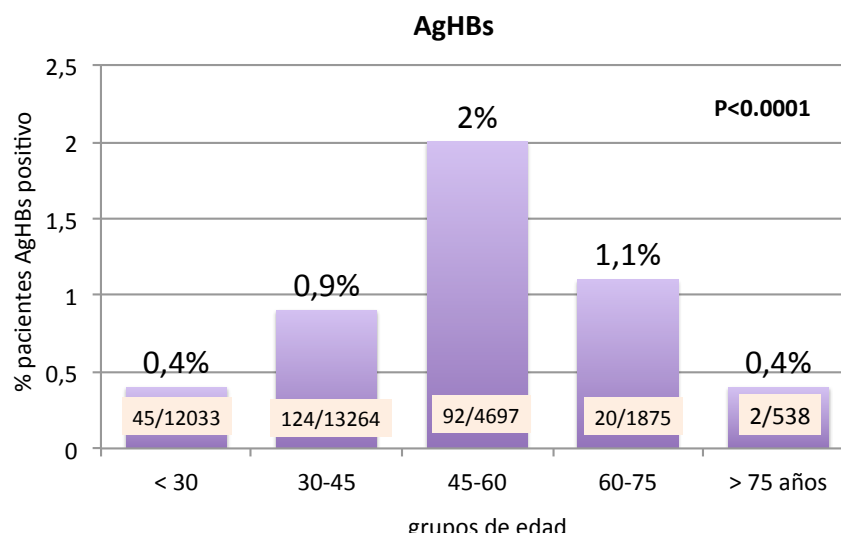
La edad media de los pacientes AgHBs positivo fue de  $43 \pm 13$  frente a  $36 \pm 15$  en los pacientes no infectados;  $p < 0.001$ .

Figura 2.- Distribución de edad en pacientes AgHBs positivo y negativo



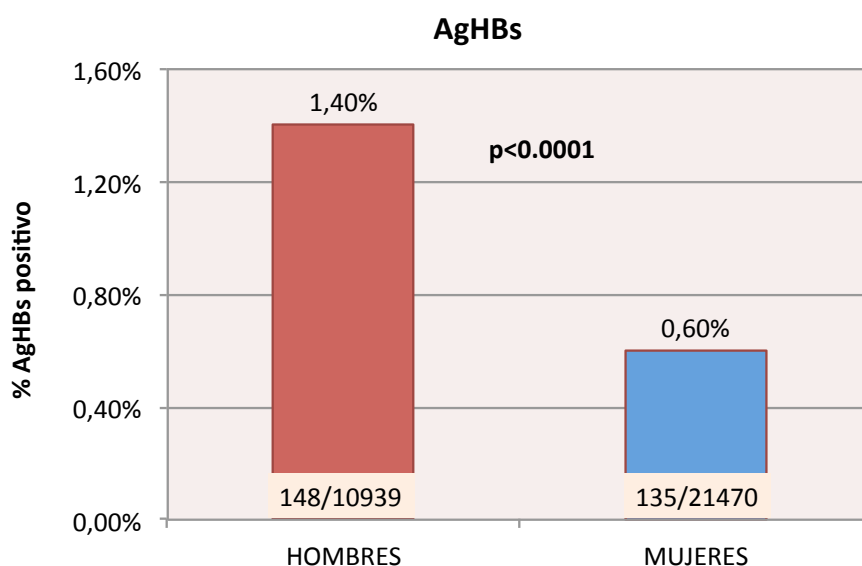
Además, la positividad del AgHBs está claramente influida por la edad, de forma que en personas jóvenes menores de 30 años la tasa fue de 0,4% (45/12033), entre 30 y 45 años del 0,9% (124/13264), de 45 a 60 años 2,0% (92/4697), de 60 a 75 años 1,1% (20/1875) y en mayores de 75 años 0,4% (2/538);  $p < 0.0001$ .

Figura 3.- Tasa de detección de AgHBs por grupos de edad



La tasa en mujeres fue significativamente inferior a la detectada en varones (135/21470;0,6%) vs. 148/10.939;1,4%); $p<0.0001$ .

Figura 4.- Tasa de detección de AgHBs por género



La tasa anual de detección de hepatitis B se incrementó ligeramente entre el 2008 y el año 2012, aunque no encontramos diferencias significativas entre ambos extremos. En 2008 se detectaron 43 casos de 5418 solicitudes (0,8%), en 2009 54 casos de 5489 solicitudes (1,0%), en 2010 45 casos de 5595 solicitudes (0,8%), en 2011 69 casos de 6562 solicitudes (1,1%) y en 2012 se detectaron 72 casos de 9345 (0,8%);  $p=0.284$ . En cambio, si se incrementó paulatinamente el número de solicitudes de serología, especialmente tras los periodos formativos en 2010, pasando de 45 casos detectados en 2010 a 72 casos en 2012 estrechamente ligado al incremento del número de solicitudes de 5.595 en 2010 a 9.345 en 2012.

Figura 5.- AgHBs: casos detectados por año

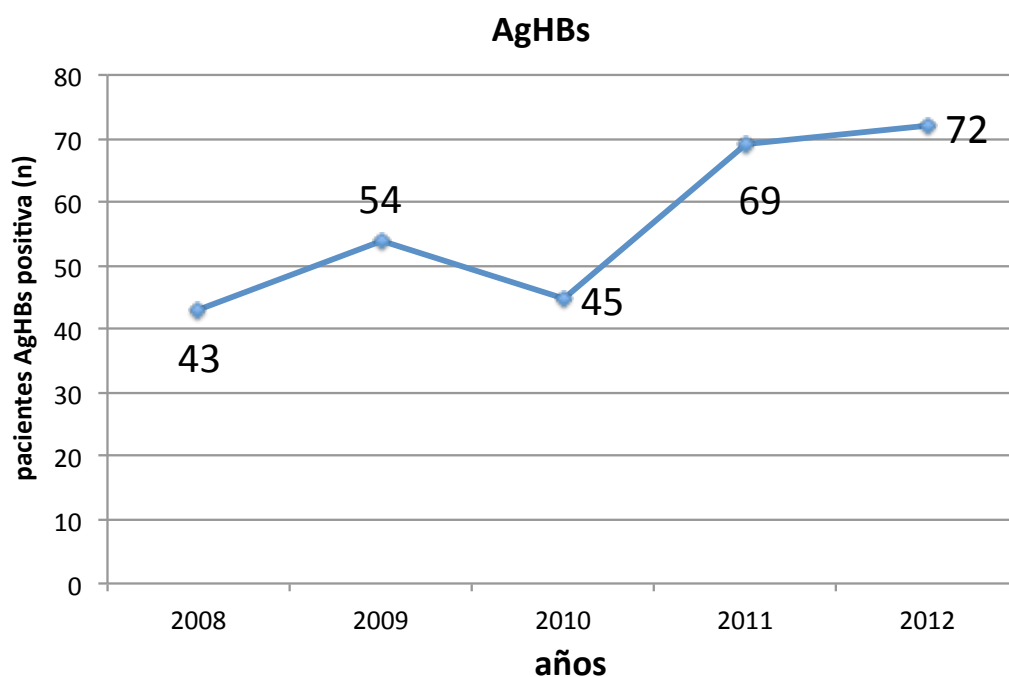


Figura 6.- AgHBs: solicitudes de serología por año

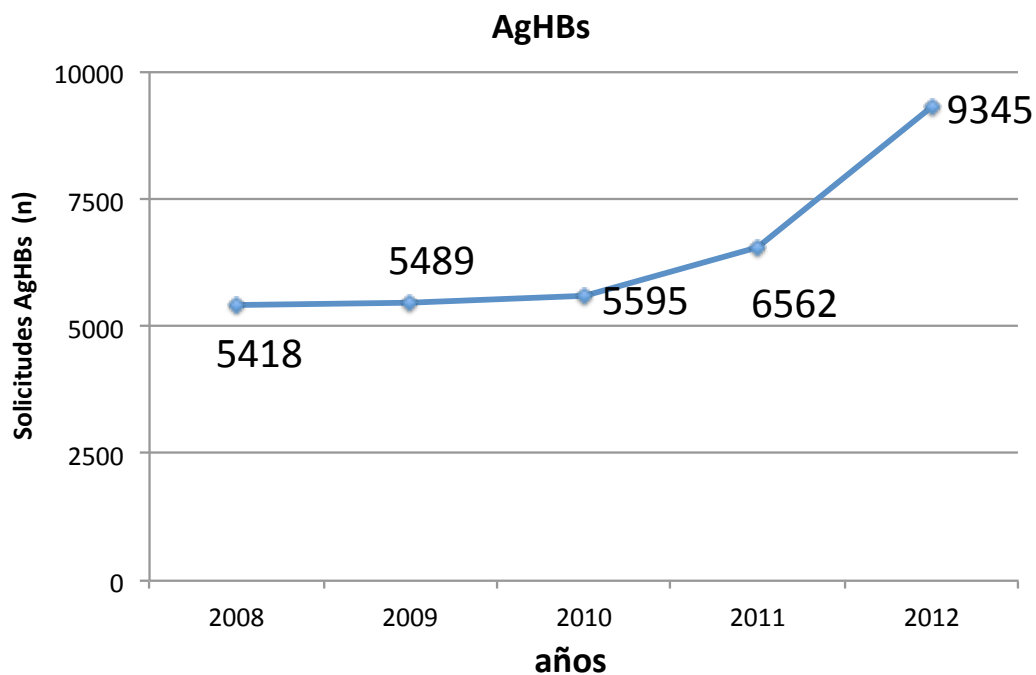
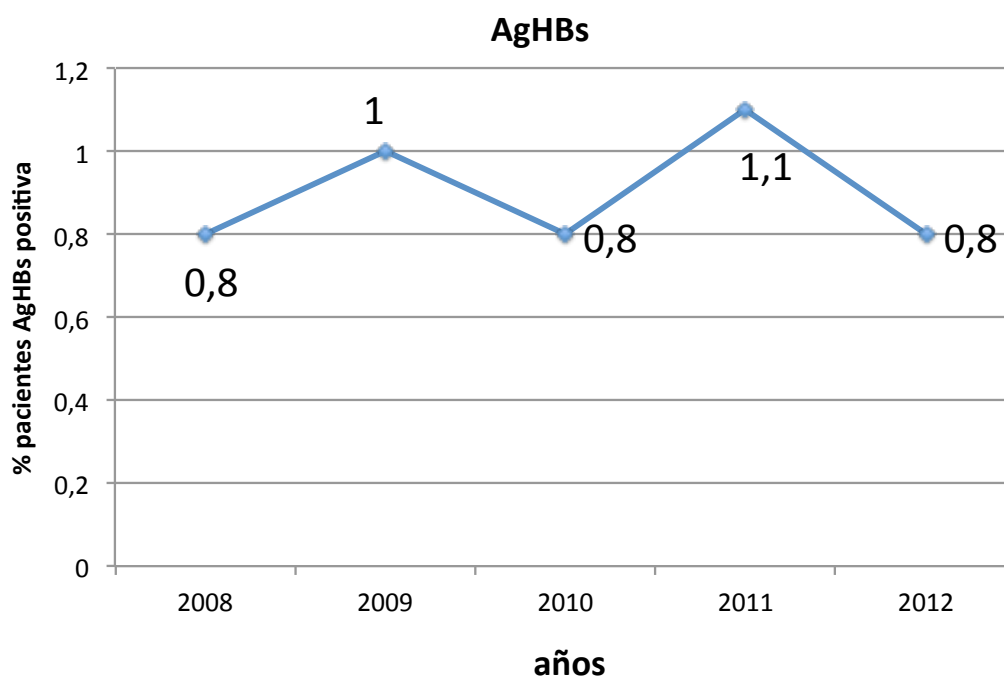


Figura 7.- Tasa de detección de AgHBs por año



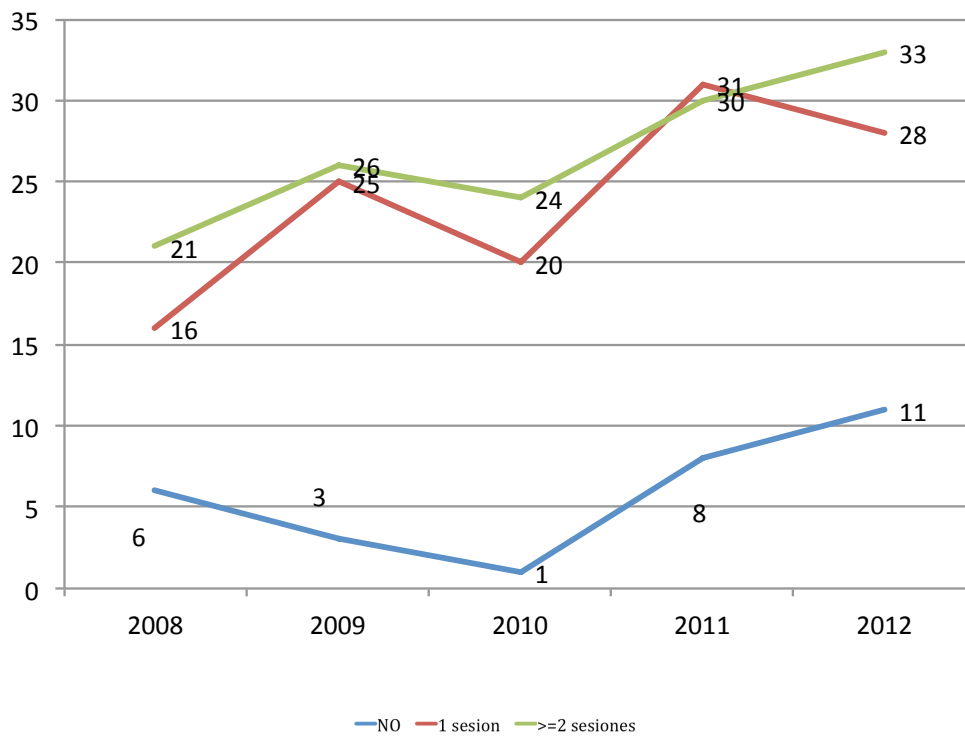
Por último, el factor que influyó en la tasa de detección de casos de hepatitis B fueron las sesiones interniveles. Los centros de salud se clasificaron según el número de sesiones en aquellos que no participaron en ninguna sesión (n=12; población: 81.516 ciudadanos), en centros con una sesión interniveles de hepatitis B (n=7; Población atendida 141.348 ciudadanos), y centros con participación en dos o más sesiones interniveles (n=7; población atendida: 125.805 ciudadanos). La tasa de detección de antígeno de superficie de hepatitis B resultó significativamente menor en los centros que no participaron en las sesiones interniveles (26 casos detectados de 4262 solicitudes; 0,6%), en comparación con los centros que participaron en una sesión interniveles de hepatitis B (120 casos detectados de 15408 solicitudes; 0,8%) y los centros con dos o más sesiones (134 casos detectados de 12533 solicitudes; 1,1%), siendo la tasa de detección de hepatitis B significativamente superior en los centros que participaron en las sesiones ( $p < 0.01$ ).

Tabla 1. Impacto de las sesiones interniveles en la detección de Hepatitis B en Atención Primaria.

Numero de Sesiones	Casos detectados	Solicitudes remitidas	Tasa de detección	Población atendida	Tasa /10 <sup>5</sup> hab/año
Ninguna*	26	4262	0,61%	81.516	6,4/10 <sup>5</sup> /año
Una	120	15408	0,78%	141.348	16,9/10 <sup>5</sup> /año
Dos o más*	134	12533	1,07%	125.805	21,3/10 <sup>5</sup> /año
					*P<0.0001



Figura 8.- AgHBs: casos detectados por año según participación en sesiones interniveles



La detección de nuevos casos, el número de serologías solicitadas y la tasa de detección se incrementaron a partir de la realización de las sesiones interniveles en el año 2010, encontrando diferencias entre los centros que no participaron en las sesiones frente a los que participaron en una o en más sesiones interniveles. El ascenso más llamativo se apreció en el ultimo año.

Figura 9.- AgHBs: solicitudes de serología por año según participación en sesiones interniveles

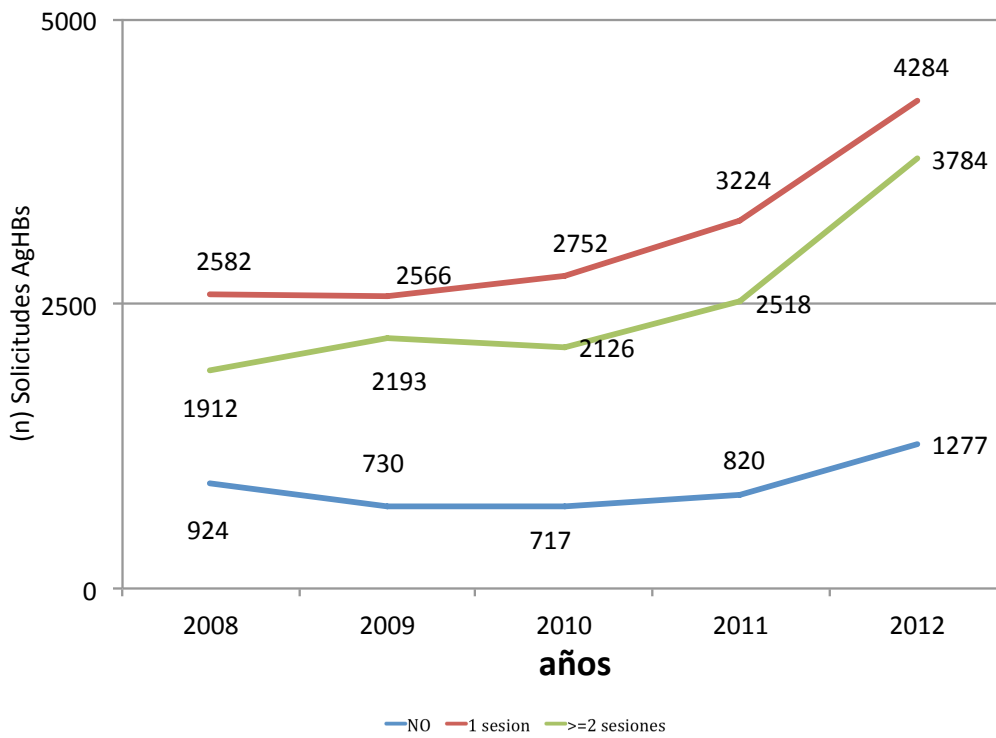
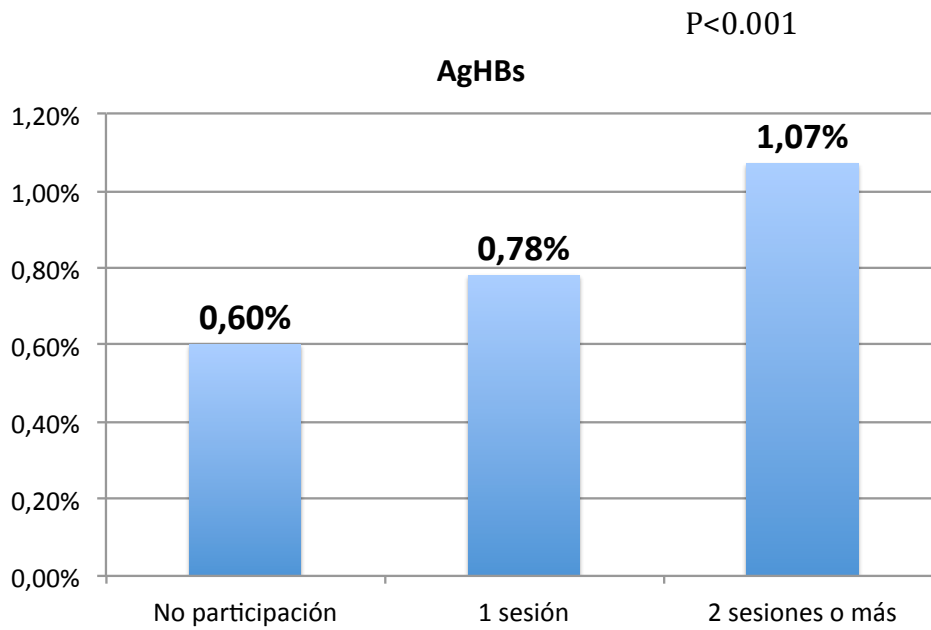


Figura 10.- Tasa de detección de AgHBs según participación en sesiones interniveles de hepatitis B

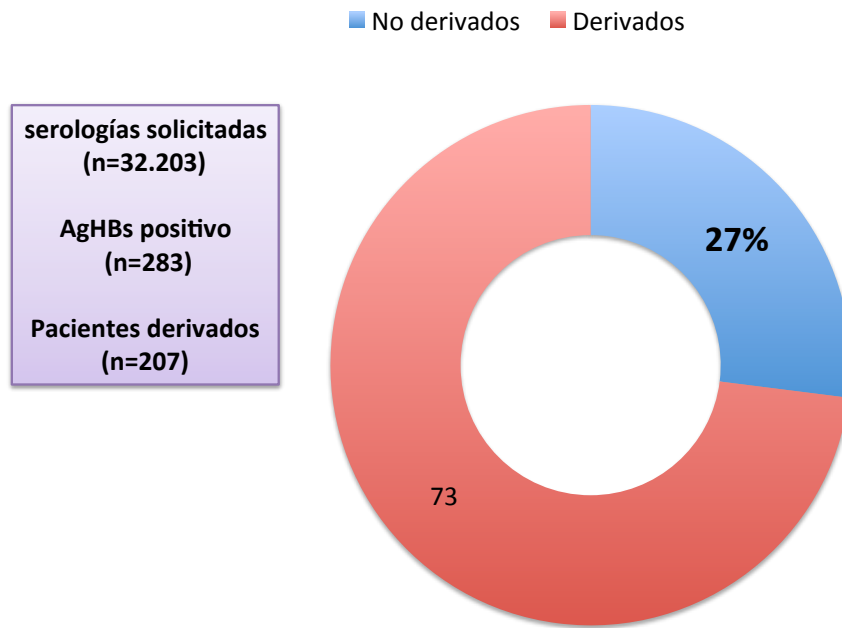


## DERIVACION DE PACIENTES DESDE ATENCION PRIMARIA A CONSULTAS

### HOSPITALARIAS

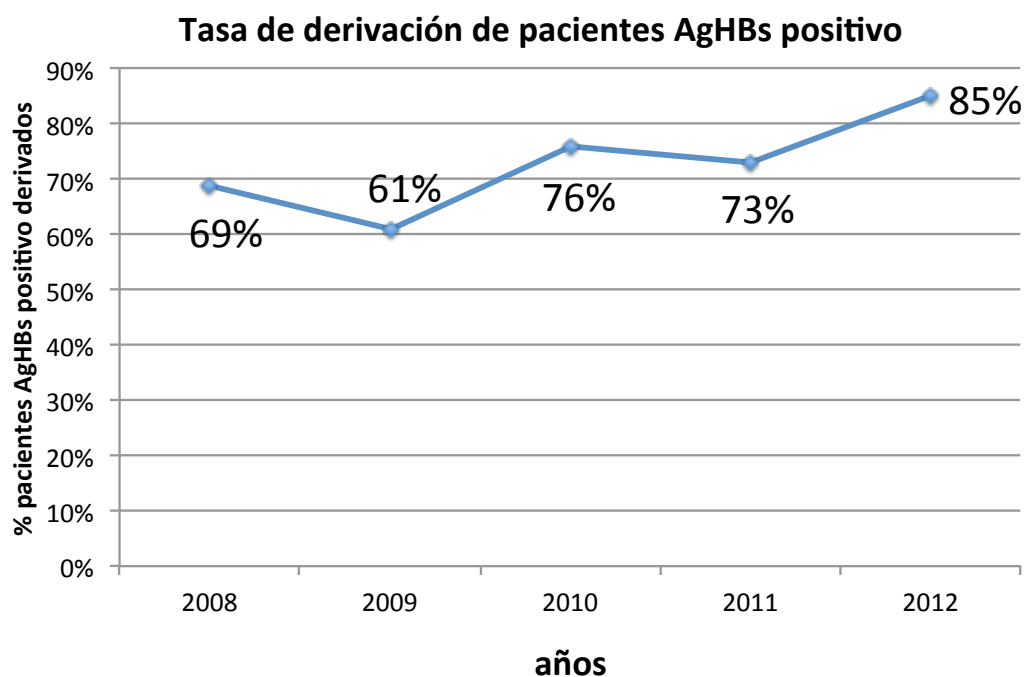
Se detectó AgHBs positivo en 283 casos y se realizó la solicitud de derivación a consulta hospitalaria en 207 casos, lo que representa una tasa de derivación del 73%. La tasa incrementó paulatinamente cada año desde 2008 (38/55 casos;69%), 2009 (35/57 casos; 61%), 2010 (31/41;76%), 2011 (43/59 casos;73%) y en 2012 (60/71;85%);  $p<0.05$ . En cambio, la participación en sesiones interniveles específicas de hepatitis B no influyó en la tasa de derivación, de forma que los centros sin participación en las sesiones derivaron 24 de 34 casos un 71%, los centros con una sesión interniveles 94 de 128, un 73% y los centros con dos sesiones o más derivaron 89 de 121 casos, un 74%;  $p=0.9$ .

Figura 12.- Tasa de derivación de pacientes AgHBs positivos



La tasa de derivación fue también similar en hombres (95/135;70%) y en mujeres (112/148;76%); $p=0.7$ , así como en pacientes inmigrantes (30/44;68%) frente a autoctonos (177/239;74%);  $p=ns$ . Tampoco encontramos diferencias significativas en la tasa de derivación en parejas de hermanos (17/24;71%) frente al resto de pacientes (190/259;73%); $p=ns$ .

Figura 13.- Tasa de detección de AgHBs por año



La tasa de derivación a consultas hospitalarias se incrementó a partir del año 2010, siendo más llamativo el ascenso en el grupo de centros que participaron en las sesiones interniveles frente al grupo de centros que no participaron. En cambio, no encontramos diferencias entre los centros que participaron en al menos una sesión y el resto. La tasa acumulada de derivación en los cinco años no mostró diferencias entre centros con y sin participación en las sesiones formativas interniveles.

Figura 14.- AgHBs: casos derivados por año según participación en sesiones interniveles

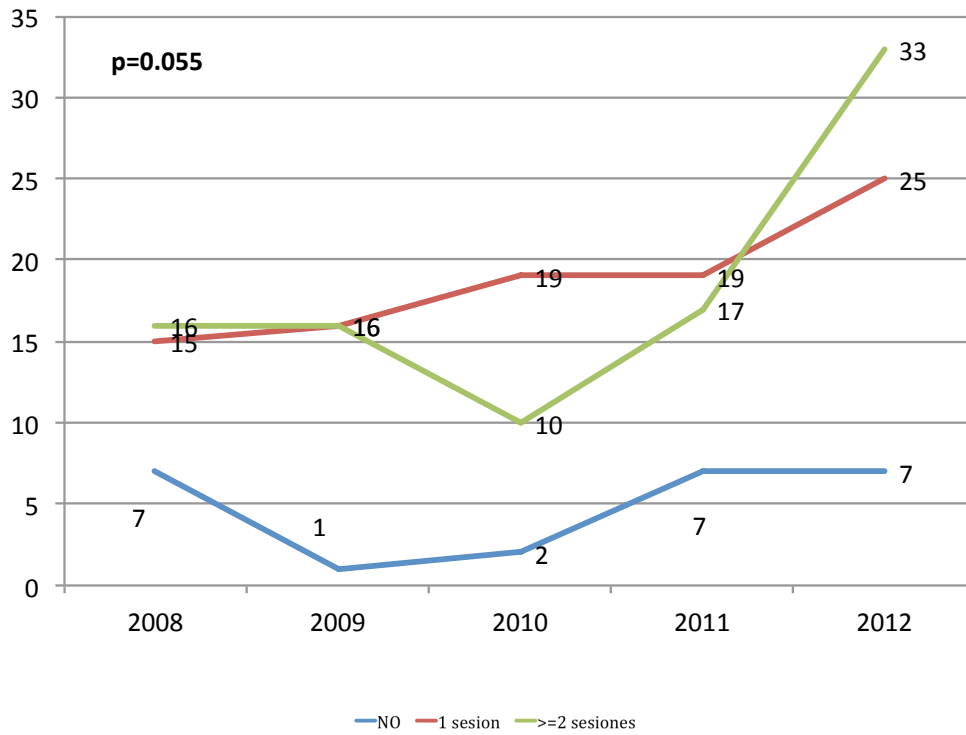
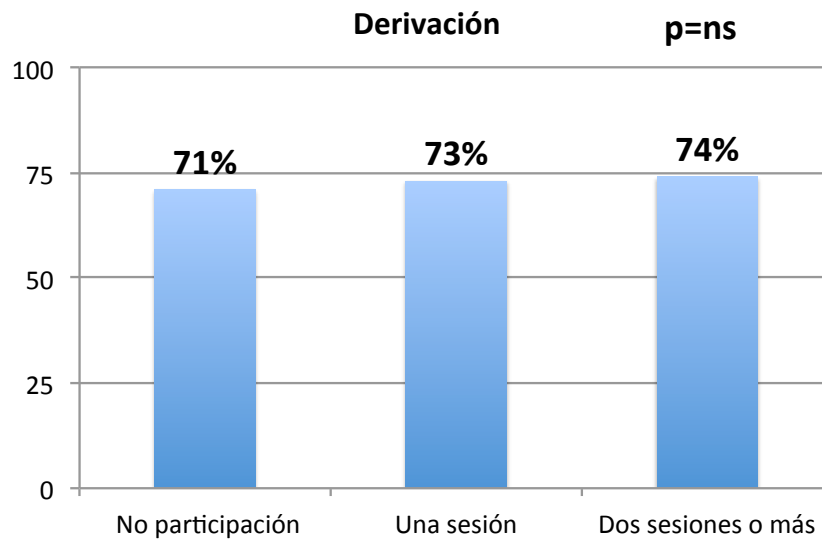
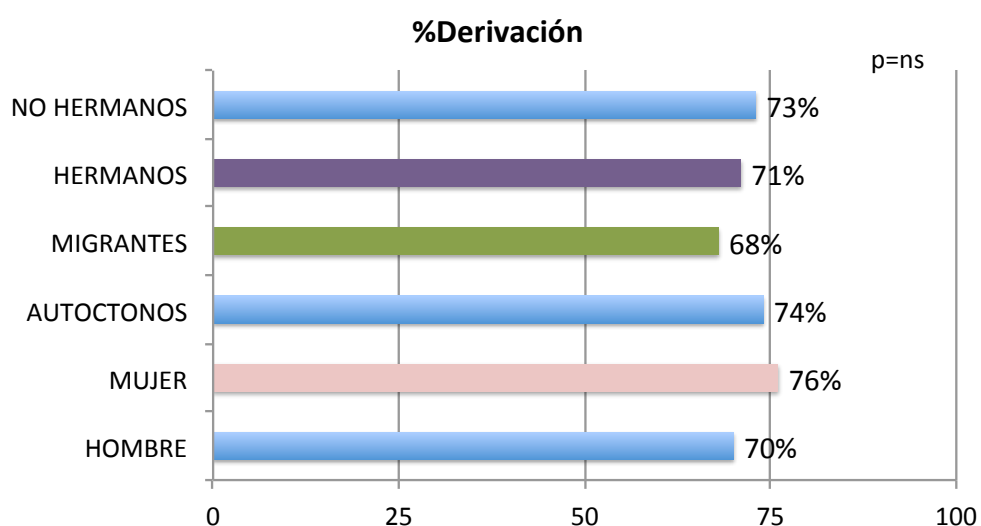


Figura 15.- Tasa de derivación de pacientes con AgHBs positivo según participación en sesiones interniveles de hepatitis B



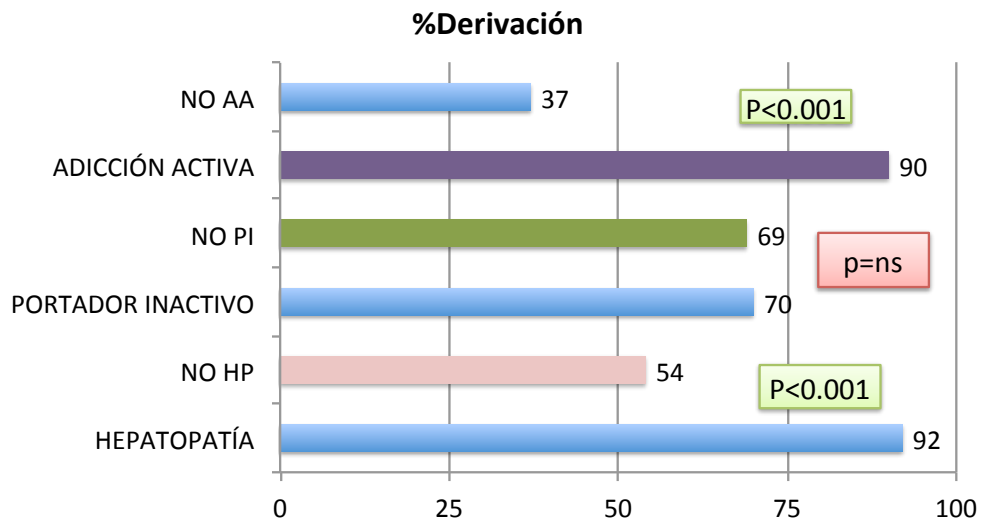
Analizamos el impacto en la tasa de derivación de parámetros clínicos como la sospecha de hepatopatía como causa de la solicitud de serología de la hepatitis B, pacientes con criterio de portador inactivo del AgHBs, pacientes con transaminasas normales y pacientes con adicción activa a drogas o alcoholismo activo. No influyeron en la tasa de derivación ni el género, origen de los ciudadanos ni la pertenencia a la misma familia.

Figura 16.- AgHBs: casos derivados según características epidemiológicas



La tasa de derivación fue significativamente superior en pacientes estudiados por sospecha de hepatopatía (94 de 102; 92%) frente al resto (75 de 138; 54%);  $p < 0.0001$ . Así también, en pacientes con consumo activo de drogas o etilismo la tasa de derivación fue del 90% (9/10) frente al 37% (13/35) pacientes con consumo pasado pero sin consumo activo;  $p < 0.003$ . En cambio, la sospecha de portador inactivo (39 de 56; 70%) frente al resto (115 de 167; 69%);  $p = 0.9$  ni las cifras normales de ALT (110 de 156; 71%) frente a los casos con ALT elevada (46 de 65; 71%);  $p = 0.9$  influyeron en la tasa de derivación desde atención primaria.

Figura 17.- AgHBs: casos derivados según características clínicas



El análisis multivariado confirmó que la sospecha de hepatopatía como motivo de solicitud de la serología (O.R. 14,45 (IC95%:5,93-35,21); $p<0.0001$  y el año creciente de derivación desde 2008 a 2012 (O.R. 1,77; IC95%: 1,37-2,29); $p<0.0001$  fueron las variables independientes predictoras de la solicitud de derivación a consultas de atención hospitalaria, mientras que las sesiones interniveles específicas de hepatitis B, la procedencia de los pacientes, la edad, el género o la pertenencia a parejas de hermanos con hepatitis B quedaron fuera del modelo.



Figura 18.- Análisis multivariado (RL) de los factores asociados con el fracaso en la derivación.

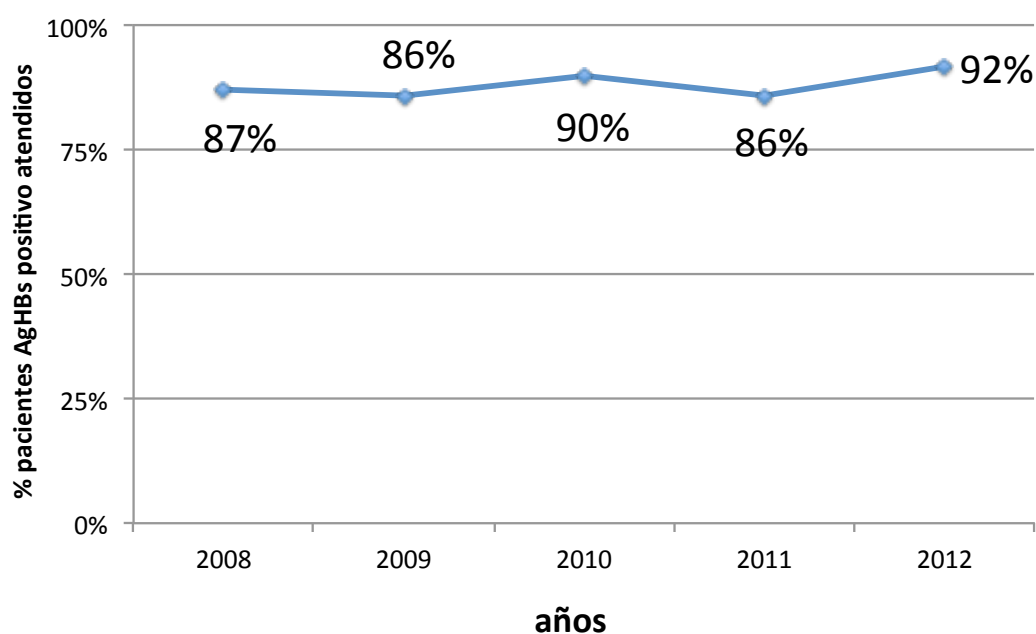
Variables en la ecuación								
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 <sup>a</sup> N_sesiones_IN	-,026	,258	,010	1	,921	,975	,588	1,617
Hermanos	,670	,586	1,307	1	,253	1,955	,620	6,169
Inmigrantes	,019	,536	,001	1	,972	1,019	,356	2,915
AGE	,017	,016	1,115	1	,291	1,018	,985	1,051
SEX	-,220	,339	,419	1	,517	,803	,413	1,561
HEP_PREVIA	2,671	,454	34,554	1	,000	14,452	5,932	35,211
AÑO	,573	,131	19,229	1	,000	1,773	1,373	2,290
Constante	-1151,672	262,481	19,251	1	,000	,000		

a. Variables especificadas en el paso 1: N\_sesiones\_IN, Hermanos, Inmigrantes, AGE, SEX, HEP\_PREVIA, AÑO.

## TASA DE DERIVACIÓN EFECTIVA: PACIENTES DERIVADOS Y ATENDIDOS EN CONSULTAS HOSPITALARIAS.

La tasa de pacientes atendidos en consultas hospitalarias después del diagnóstico de positividad del AgHBs fue del 88%, 183 pacientes atendidos de los 207 pacientes derivados. La posibilidad de ser atendidos en consultas hospitalarias fue mayor en los pacientes autóctonos (160 de 177; 90%) en comparación con los inmigrantes (23 de 30; 77%);  $p=0.03$ .

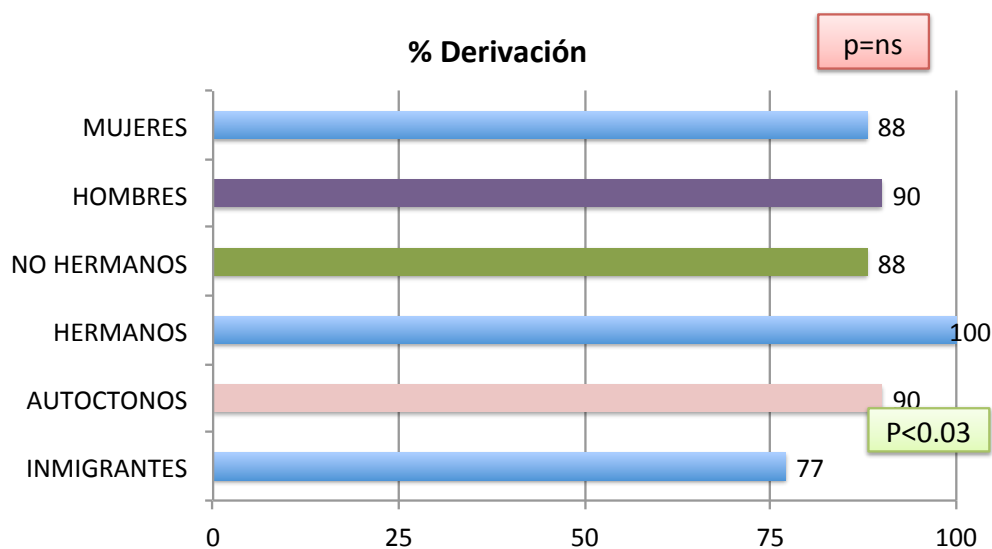
Figura 21.- Tasa de atención en consultas hospitalarias de pacientes con AgHBs positivo derivados desde atención primaria



Todas las parejas de hermanos con AgHBs positivo y derivados fueron atendidos en consulta hospitalaria. No se encontró diferencias por género (hombres 85/95; 90% y mujeres 98/112; 88%);  $p=0.65$ , ni por año de derivación, en 2008 se atendieron 33 de

38 (87%), en 2009 fueron 30 de 35 (86%), en 2010 28 de 31 (90%), en 2011 37 de 43 (86%) y en 2012 se atendieron 55 de 60 casos (92%);  $p=0.8$ .

Figura 19.- AgHBs: casos derivados según características clínicas



En cambio, la participación en las sesiones interhospitalarias se asoció con mayor éxito en la atención hospitalaria de los pacientes derivados. En los centros sin participación en las sesiones interniveles la tasa de éxito en la atención fue del 67% (16 de 24 casos), en centros con una sesión interniveles de hepatitis B la tasa fue del 91% (86/94) similar a la encontrada en centros con dos o más participaciones en sesiones 91% (81/89);  $p=0.002$ .

Figura 20.- Tasa de derivación y atención en consultas según participación en sesiones interniveles de hepatitis B

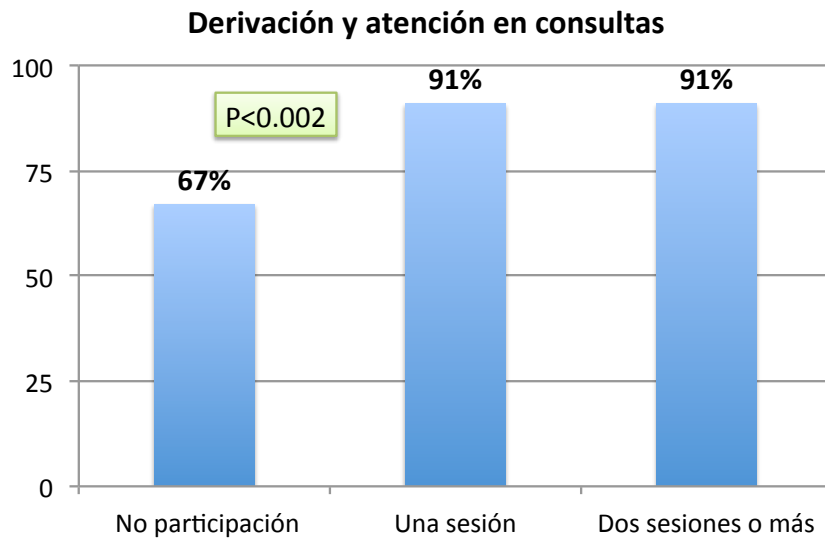
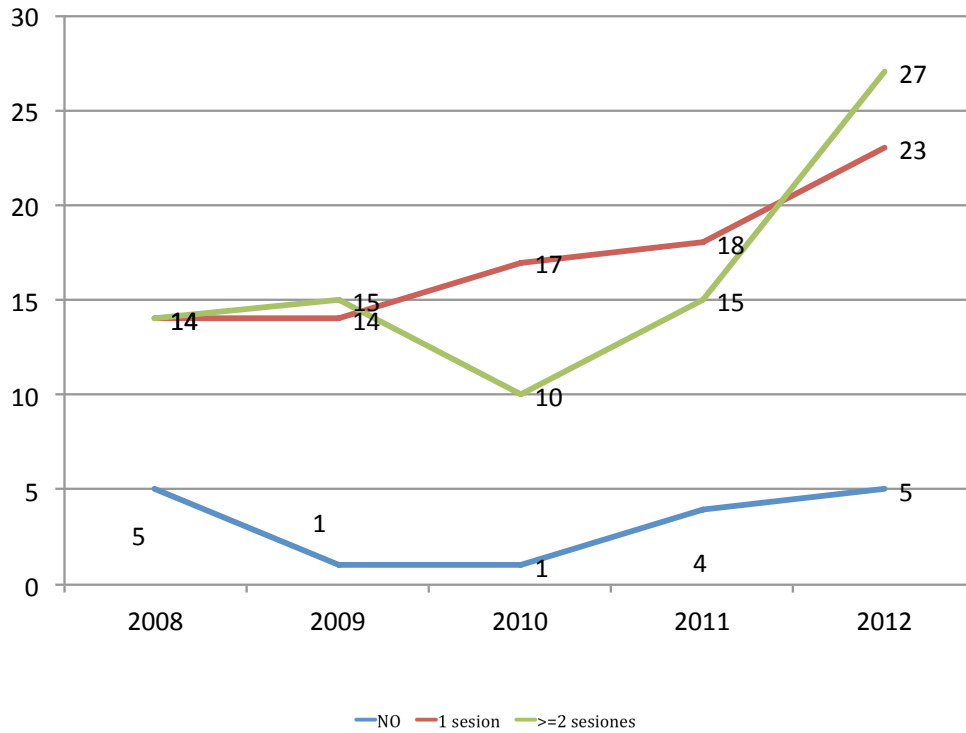


Figura 22.- Tasa de atención en consultas hospitalarias de pacientes con AgHBs positivo derivados desde atención primaria según participación en sesiones interniveles



Por tanto, los factores que dificultaron la atención hospitalaria efectiva fueron la procedencia de áreas geográficas de fuera de España, mientras que favorecieron la asistencia la participación en sesiones interniveles de hepatitis B y ser miembro de una familia con un hermano con AgHBs. En el análisis multivariante, el único factor independiente predictor de atención hospitalaria en pacientes derivados fueron las sesiones interniveles (O.R.: 1,925: 1,002-3,699);  $p < 0.05$ .

Figura 23.- Análisis multivariado de los factores que influyen la tasa de derivación y atención en consultas hospitalarias



Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 <sup>a</sup>								
N_sesiones_IN	,655	,333	3,865	1	,049	1,925	1,002	3,699
Hermanos	19,098	9396,722	,000	1	,998	196837896	,000	.
Inmigrantes	-,265	,599	,196	1	,658	,767	,237	2,480
AGE	,039	,022	3,280	1	,070	1,040	,997	1,085
SEX	,458	,469	,951	1	,329	1,581	,630	3,966
Constante	-1,022	1,257	,662	1	,416	,360		

a. Variables especificadas en el paso 1: N\_sesiones\_IN, Hermanos, Inmigrantes, AGE, SEX.

## PERFIL DEL PACIENTE CON AgHBs positivo

Se diagnosticaron y derivaron 7 casos de hepatitis aguda B en estos cinco años, todos con hipertransaminasemia con cifras de ALT > 400 U/L, AgHBs positivo y antiHBc-IgM positivo. Todos los casos aclararon la infección espontáneamente. Se detectó coinfección por el virus de la hepatitis C en 8 pacientes (3%), con el virus de la hepatitis D en 7 casos (2,7%) y con el virus de la inmunodeficiencia humana en 3 casos (1,1%) y por último en tres casos se detectó coinfección B+C+D.

Tabla 2.- Características epidemiológicas de los pacientes con AgHBs positivo detectados y derivados.

Características epidemiológicas	n=262
Edad	43,6±19,1
Mujeres	133
Hombres	135 (51,5%)
Inmigrantes	45 (17,2%)
Asiáticos	13 (4,9%)
Africanos	16 (6,0%)
Europa del Este	12 (4,5%)
Sudamericanos	4 (1,5%)
Autoctonos	223 (83,2%)
Adicción activa	10 (3,8%)

De los 262 pacientes portadores crónicos de AgHBs no coinfectados 45 eran extranjeros, 13 de origen asiático, 16 procedentes de África, 12 de Europa del este y 4

de origen sudamericano. Se detectaron 24 parejas de hermanos con AgHBs positivo, procedentes de toda la geografía incluida.

Tabla 3.- Características virológicas de los pacientes con AgHBs detectados y derivados.

Características virológicas	(n=262)
AgHBe positivo	18 (6,9%)
antiHBc-IgM	7 (2,6%)
Anti-HBc-IgG	259 (98,9%)
Anti-HBe positivo	243 (93,3%)
Anti-HD	7 (2,7%)
Anti-VHC	8 (3%)
Anti-VIH	3 (1,1%)
Genotipo (n=20)	A: 40%; D: 55%; G:5%
ADNVHB detectable	260 (99,2%)
ADNVHB > 2000 IU/ml	103 (39,3%)
Carga Viral media	4,82±1,27

Presentaron AgHBe positivo 18 casos (6,9%) y antiHBe positivo 243 casos (92,7%). AntiHBc-IgG positivo en 259 casos (98,9%). Se detectó antiHBc-IgM positivo en 7 casos (2,6%) en ausencia de datos de hepatitis aguda o de reactivación virológica. Los siete casos negativizaron el anticuerpo durante el seguimiento, por lo que pueden considerarse falsos positivos de la técnica. Se realizó genotipado en 20

casos no seleccionados distribuyéndose en Genotipo A: 40%, genotipo D: 55% y Genotipo G en 1 caso.

La cuantificación del ADN-VHB resultó positiva ( $> 2000$  IU/ml) en 94 de 268 casos (35%), con una carga viral media de  $4,82 \log\text{IU/ml} \pm 1,27 \log\text{IU/ml}$ , entre  $3,3 \log\text{IU/ml}$  y  $8,0 \log\text{IU/ml}$ .

Se valoró la presencia de fibrosis mediante el cálculo del método no invasivo APRI, teniendo en cuenta la cifra de transaminasas y plaquetas. El método APRI descartó la presencia de fibrosis en 208 pacientes de los 262 incluidos (78,5%), al tiempo que confirmó la presencia de lesión hepática en 54 casos (21,5%).

Encontramos una correlación directa y significativa ( $p < 0,002$ ) entre la carga viral y las cifras de alaninaminotransferasa con un coeficiente de Spearman de 0,31, así como con las cifras de aspartatoaminotransferasa (coeficiente de Spearman 0,38;  $p < 0,0001$ ) y con la fibrosis hepática valorada por métodos no invasivos (índice APRI) con un coeficiente de 0,31;  $p < 0,001$ . No se detectaron correlaciones significativas de la carga viral con la edad, cifras de glucemia ni cifras de plaquetas.

Figura 26.- Correlación entre la carga viral y las cifras de transaminasas (ALT)

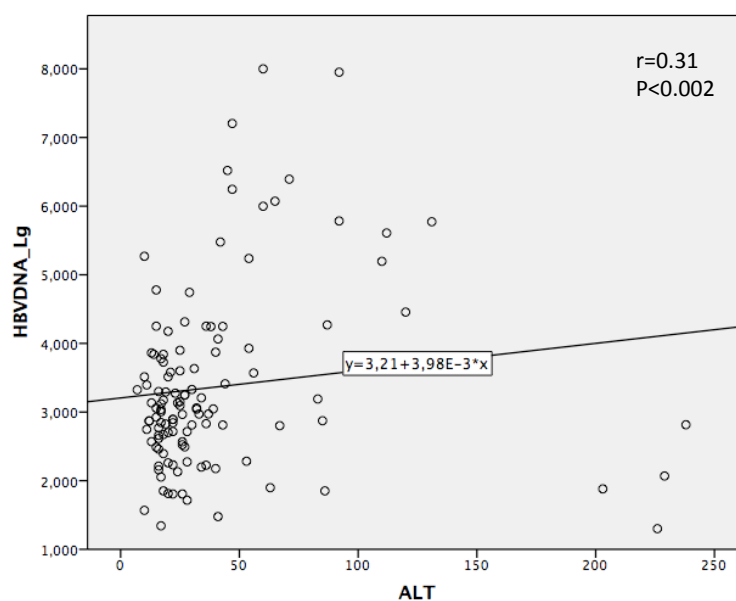




Figura 27.- Correlación entre la carga viral y el estadio de fibrosis hepática valorada por el método no invasivo APRI (AST/Plaquetas)

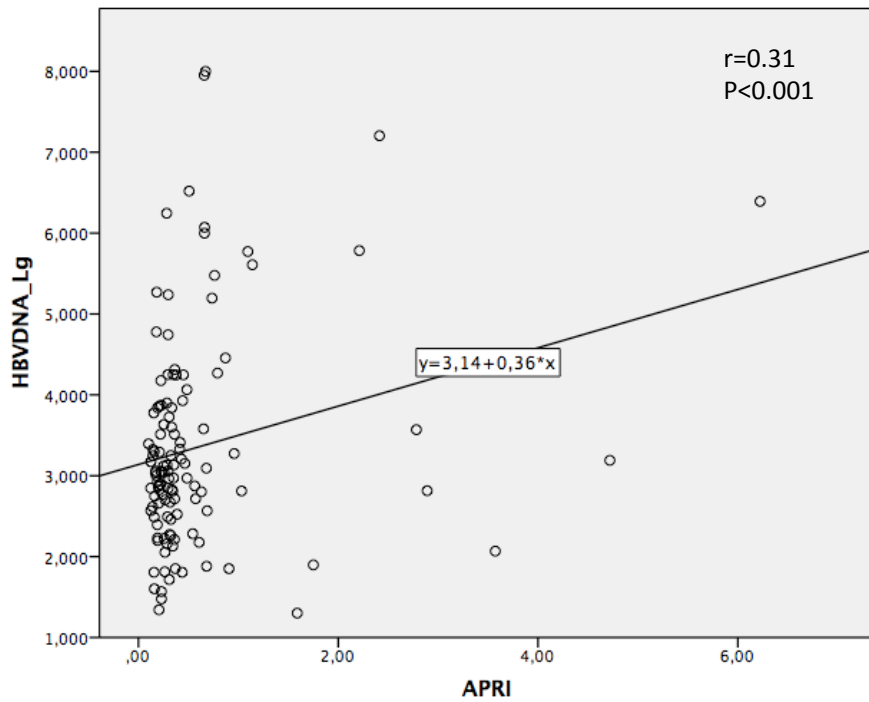


Figura 28.- Correlación entre la carga viral y las cifras de glucemia

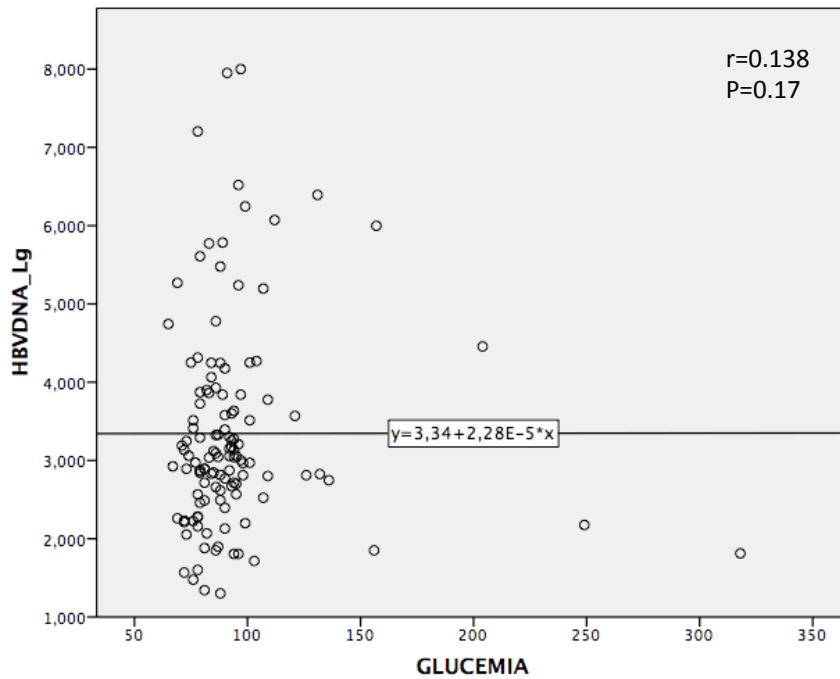


Figura 29.- Correlación entre la carga viral y la edad.

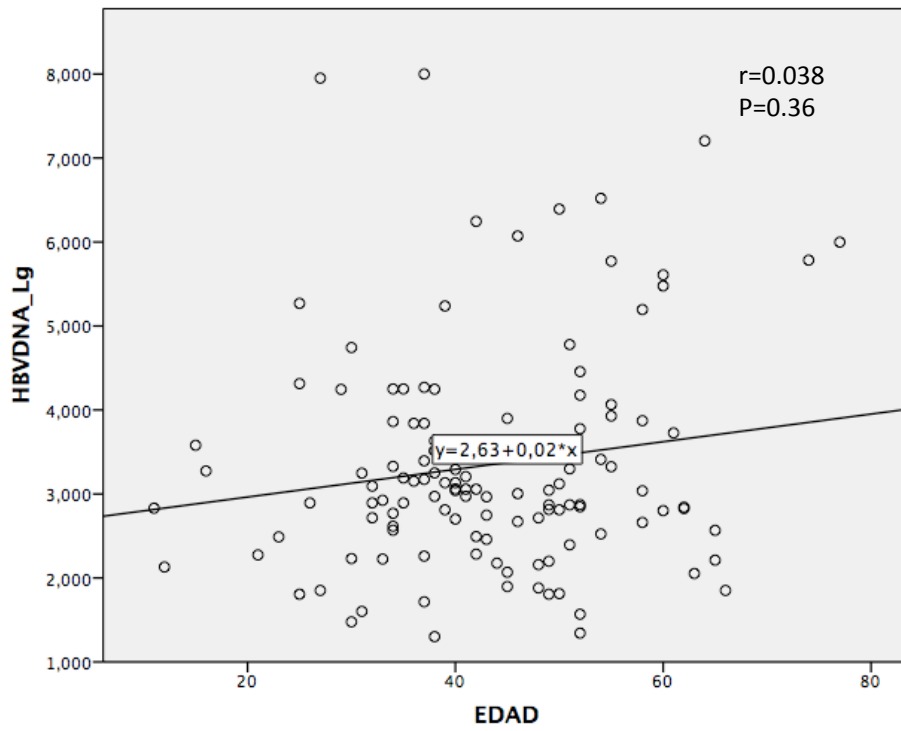


Figura 30.- Correlación entre la carga viral y las cifras de transaminasas (AST)

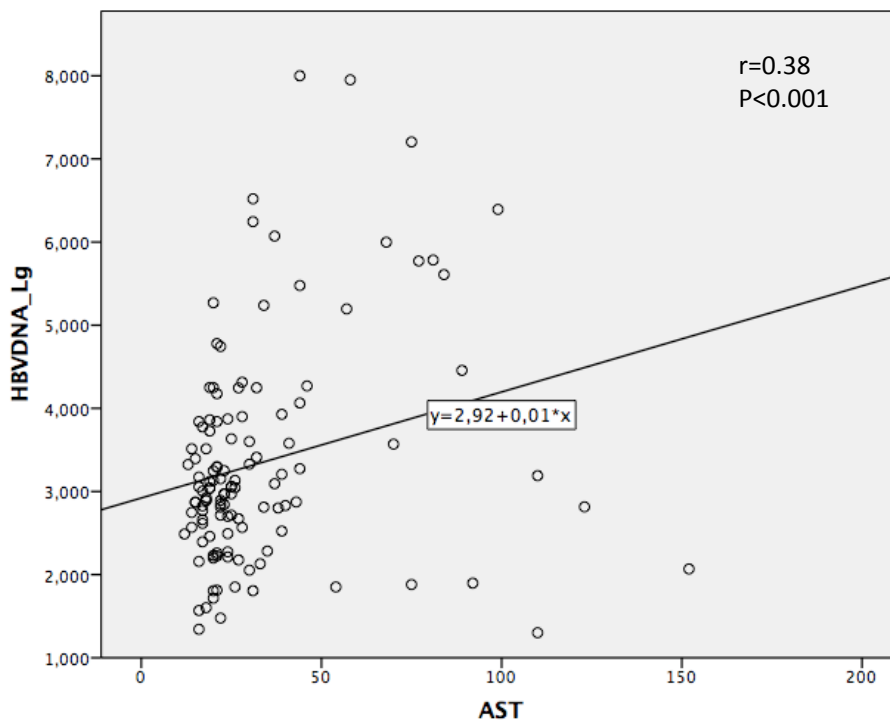
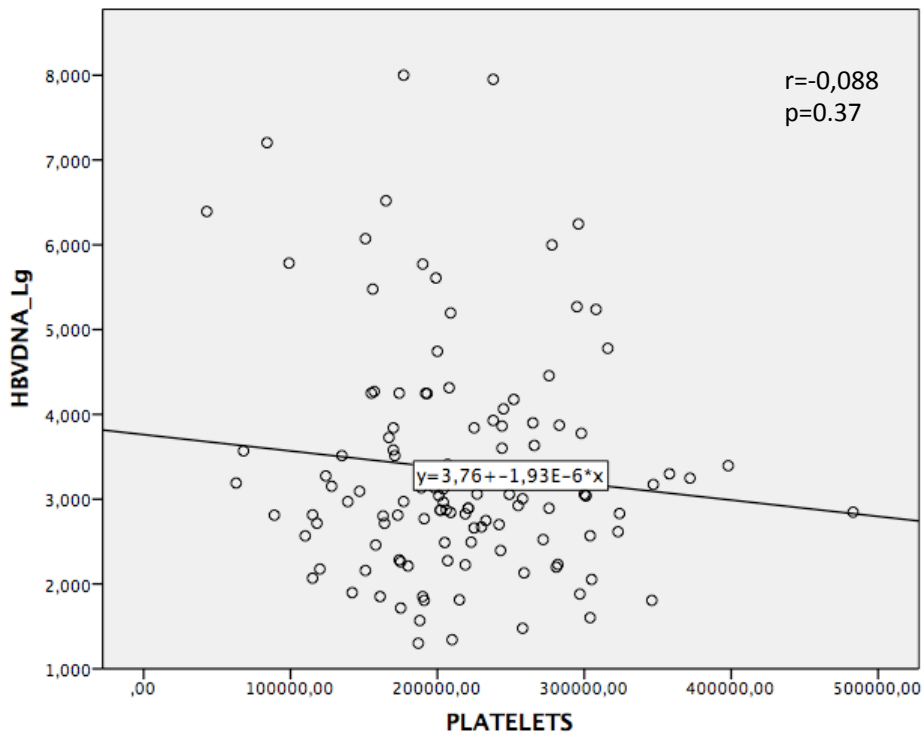


Figura 31.- Correlación entre la carga viral y las cifras de plaquetas



Encontramos una estrecha y significativa asociación entre la positividad de la cuantificación del ADN VHB  $> 2.000$  IU/ml y la cifra de transaminasas, de forma que en los pacientes virémicos presentaban cifras de ALT elevadas el 70% frente al 45% en pacientes con cuantificación ADN VHB  $< 2.000$  IU/ml;  $p=0.01$ . Así también, la viremia se asoció con el estadio de fibrosis, de forma que el 37,5% de los pacientes con viremia  $> 2.000$  IU/ml presentaron un APRI  $\geq 0,5$  frente al 19% en los pacientes con viremia  $< 2.000$  IU/ml;  $p=0.03$ . Por último, en 39 pacientes de 262 se detectó viremia superior a 2000 IU/ml y APRI  $> 0,5$  por lo que se indicó estudio para planificar tratamiento antiviral. Se inició tratamiento en 23 casos por presentar viremia  $> 2.000$  UI/ml y datos de enfermedad hepática (elevación de transaminasas, datos de inflamación histológica o fibrosis). El tratamiento consistió en la administración ininterrumpida de análogos nucleósidos/nucleótidos. Once pacientes

recibieron tratamiento con entecavir, 11 recibieron tenofovir y 1 paciente recibió tratamiento con telbivudina.

Figura 32.- Proporción de pacientes con datos de fibrosis significativa en pacientes según carga viral basal

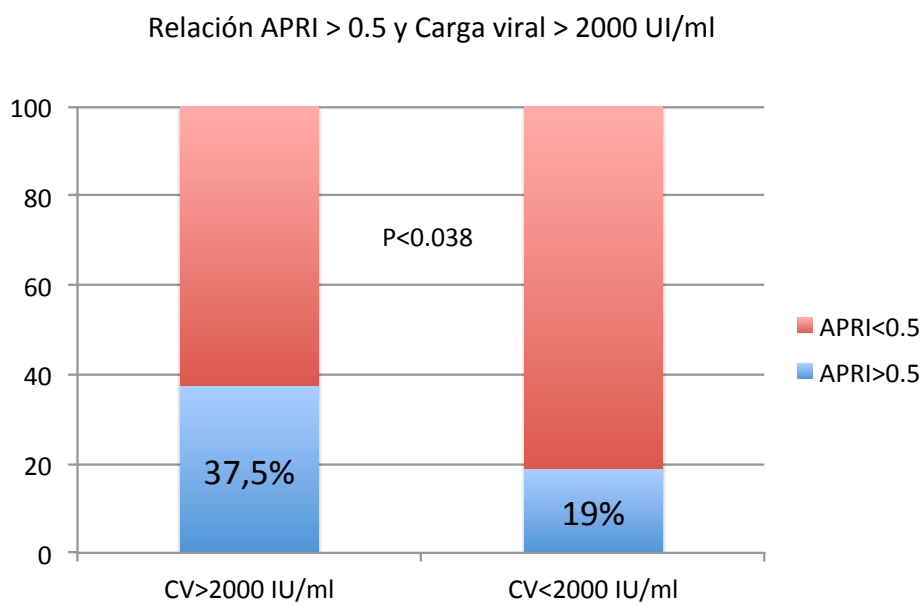


Tabla resumen de las correlaciones entre la viremia y los parámetros bioquímicos y demográficos.

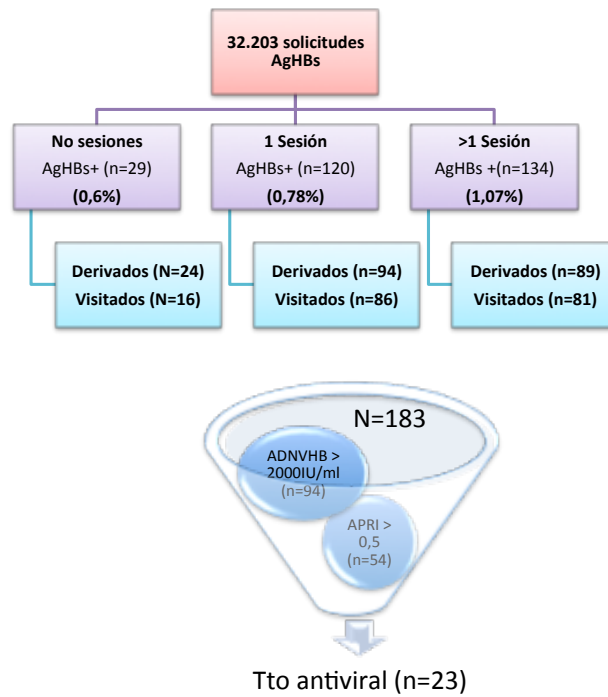
			Correlaciones								
			HBVDNA_Lg	AST	ALT	FA	GGT	GLUCEMIA	PLATELETS	APRI	EDAD
Rho de Spearman	HBVDNA_Lg	Coefficiente de correlación	1,000	,379**	,306**	,230*	,033	,134	-,088	,310**	,090
		Sig. (bilateral)	.	,000	,002	,021	,745	,176	,376	,001	,367
		N	103	103	101	101	101	103	103	103	103
AST		Coefficiente de correlación	,379**	1,000	,840**	,304**	,505**	,101	-,202**	,847**	,181**
		Sig. (bilateral)	,000	.	,000	,000	,000	,108	,001	,000	,004
		N	103	255	243	241	244	253	251	251	255
ALT		Coefficiente de correlación	,306**	,840**	1,000	,287**	,621**	,162*	-,195**	,726**	,181**
		Sig. (bilateral)	,002	,000	.	,000	,000	,012	,002	,000	,005
		N	101	243	243	240	243	241	239	239	243
FA		Coefficiente de correlación	,230*	,304**	,287**	1,000	,188**	,022	-,022	,236**	,044
		Sig. (bilateral)	,021	,000	,000	.	,003	,737	,740	,000	,499
		N	101	241	240	241	241	239	237	237	241
GGT		Coefficiente de correlación	,033	,505**	,621**	,188**	1,000	,301**	-,175**	,451**	,320**
		Sig. (bilateral)	,745	,000	,000	,003	.	,000	,007	,000	,000
		N	101	244	243	241	244	242	240	240	244
GLUCEMIA		Coefficiente de correlación	,134	,101	,162*	,022	,301**	1,000	-,003	,086	,378**
		Sig. (bilateral)	,176	,108	,012	,737	,000	.	,960	,176	,000
		N	103	253	241	239	242	253	249	249	253
PLATELETS		Coefficiente de correlación	-,088	-,202**	-,195**	-,022	-,175**	-,003	1,000	-,645**	-,049
		Sig. (bilateral)	,376	,001	,002	,740	,007	,960	.	,000	,440
		N	103	251	239	237	240	249	252	251	252
APRI		Coefficiente de correlación	,310**	,847**	,726**	,236**	,451**	,086	-,645**	1,000	,152*
		Sig. (bilateral)	,001	,000	,000	,000	,000	,176	,000	.	,016
		N	103	251	239	237	240	249	251	251	251
EDAD		Coefficiente de correlación	,090	,181**	,181**	,044	,320**	,378**	-,049	,152*	1,000
		Sig. (bilateral)	,367	,004	,005	,499	,000	,000	,440	,016	.
		N	103	255	243	241	244	253	252	251	262

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

\* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

Las sesiones interniveles de hepatitis B entre atención primaria y atención hospitalaria mejoran la tasa de detección de hepatitis B al incrementar el número de solicitudes y el número de casos AgHBs positivos y la tasa de derivación efectiva. Los pacientes con ADN VHB > 2000 IU/ml y APRI > 0,5 (n=39) suponen el 21% de los pacientes atendidos y de ellos recibieron tratamiento el 60% (n=23).

Figura 33.- Resultados del manejo integral y continuo de la hepatitis B e impacto de las sesiones interniveles



## DISCUSIÓN

El cuidado continuo de la hepatitis B en aras de disminuir la transmisión perinatal, la mortalidad debida a complicaciones de la cirrosis hepática y el cáncer de hígado, así como eliminar las asimetrías en la atención sanitaria de esta enfermedad conforman un objetivo irrenunciable de los sistemas sanitarios públicos. Este cuidado continuo requiere la implementación de tareas encaminadas a aumentar la formación y concienciación de los médicos de atención primaria como garante de cuidados y puerta de acceso al sistema<sup>24</sup>. Por tanto, el primer paso será la detección de los casos portadores de AgHBs para planificar los cuidados que incluirán el tratamiento y la vacunación del entorno para evitar la transmisión<sup>25</sup>. En la presente tesis doctoral se demuestra que la implementación de sesiones interniveles abordando el manejo diagnóstico y terapéutico de la hepatitis B y su posterior proceso de gestión de citas en consulta hospitalaria y derivación efectiva redundó en una mayor tasa de detección de AgHBs impactando en los indicadores en salud de la hepatitis B en nuestro entorno. La mayor diferencia en la tasa de detección de casos se aprecia entre los centros que no participaron en ninguna sesión interniveles de hepatitis B y los que sí participaron, con mínimas diferencias entre los que participaron en una única sesión frente al resto. Los motivos que pueden ayudar a explicar estos esperados hallazgos son múltiples e incluyen: a) la sesión de formación entre iguales permitió el debate y la presentación de las herramientas de gestión de citas y de solicitud de serologías; b) la propia sesión *per se* catalizó el interés de los profesionales de atención primaria por una patología que estaba perdiendo visibilidad frente a otras formas de hepatitis emergentes como la hepatitis C; c) la comunicación frente a frente consigue mejores resultados que la utilización de videos pregrabados, folletos informativos, asistencia a congresos médicos o consultas telefónicas<sup>26</sup>. En un análisis reciente se objetivó el

impacto positivo de las sesiones interniveles presenciales de hepatitis B, así como el alto grado de satisfacción de los profesionales implicados. En un informe reciente del National Institute for Clinical Evidence (NICE), un 97% de los profesionales sanitarios participantes alcanzaron un nivel de satisfacción excelente o muy alto y ninguno de ellos un nivel bajo o muy bajo de satisfacción<sup>27</sup>. En la figura se aprecia la distribución según el nivel de satisfacción del grupo de 125 médicos de atención primaria.

En un estudio diseñado para valorar el impacto de las sesiones formativas en el manejo de la hepatitis B en atención primaria se comprobó que la mayoría de los médicos (97%) conocían la necesidad de detectar hepatitis B para prevenir el cáncer de hígado y la progresión a cirrosis hepática, pero en cambio se detectaron carencias en el manejo de la hepatitis B y el planteamiento de preguntas sobre la vacunación. Los niveles de conocimiento y concienciación en hepatitis B no mejoraron significativamente con los seminarios presenciales. En la encuesta basal los participantes conocían las estrategias de cribado de hepatitis B, la necesidad de prescribir vacunas y el manejo terapéutico de la hepatitis B, por tanto la posibilidad de mejora con las sesiones interniveles era muy limitada. De todas formas, sesiones interniveles presenciales con grupos de formación continuada se seleccionó como la forma de mantenerse al día preferida por la mayoría de los participantes<sup>28</sup>.

Por tanto, en aras de incrementar la detección de hepatitis B es fundamental programar una sesión interniveles que elimine dudas sobre esta patología y clarifique las opciones de manejo, tanto en atención primaria como en la ulterior consulta hospitalaria. Esta actividad junto a campañas de concienciación de la sociedad pueden favorecer una actitud proactiva y generar los elementos necesarios para su control y erradicación. En las sesiones se trataba de manera reiterada tanto como se

debería plantear al ciudadano la realización de una serología viral, teniendo en cuenta la confidencialidad y manejando la posible ansiedad que pudiese generar, de manera que garanticemos que el resultado sólo será entregado a la persona que se realiza el test. Se explicaba las posibles decisiones a tomar en caso de que el resultado fuese positivo o negativo. Antes de solicitar la prueba es fundamental comprobar que el paciente entiende los motivos y beneficios que generaran al poder controlar y cambiar la historia natural de la enfermedad. Los resultados positivos implicaran hacer un estudio para conocer el estadio de la enfermedad y la necesidad de tratamiento, así como de vacunación de sus convivientes. El paciente debe poder hacer todas las preguntas y evidenciar las dudas que surjan; así como garantizar la continuidad de cuidados entre atención primaria y hospitalaria en caso de positividad. Aunque la interpretación de la serología puede en ocasiones ser compleja, la detección de AgHBs permite clasificar a los pacientes en positivos “con sospecha de hepatitis B” frente a negativos “se descarta hepatitis B”. La inclusión de estas recomendaciones junto a las del manejo diagnóstico y terapéutico conforma uno de los pilares fundamentales del impacto positivo de este tipo de sesiones en comparación con experiencias previas en la detección del virus de la inmunodeficiencia humana mediante la utilización de medios de comunicación<sup>29</sup>. Las campañas encaminadas a tomar conciencia y realizarse el estudio serológico han mostrado resultados muy alentadores en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Los principios incluidos en estas campañas de concienciación y realización de serologías incluyen la formación en hepatitis, la aplicación de teorías conductuales, segmentación de la audiencia, diseño del mensaje clave para preparar la solicitud de la prueba, selección de canales de información así como el proceso de evaluación y de obtención de resultados<sup>30</sup>. En resumen, los resultados del cuidado de la hepatitis B desde la



atención al tratamiento en nuestro medio se resume en la atención a una población de 348.669 ciudadanos, la realización de 32.203 serologías de hepatitis B (9,2%) y se detectaron 283 casos con AgHBs positivo (0,88%), provenientes mayoritariamente de los centros que habían participado en las sesiones interniveles específicas de hepatitis B desde el año 2010. Se derivaron a consulta hospitalaria 207 casos (73%) y efectivamente se atendieron 183 pacientes (88%). Presentaban datos de enfermedad hepática y viremia cuantificable 47 pacientes (25,7%), recibiendo tratamiento con análogos orales 23 casos (49%).

**La epidemiología de la hepatitis B** ha sido un desafío constante para los epidemiólogos con estudios de limitado poder estadístico que no permitían conseguir conclusiones solventes. La organización mundial de la salud en su 67ª asamblea de salud en 2014 se reafirmó en la necesidad de implementar medidas de prevención de la hepatitis B, mejora de la tasa de diagnósticos y el tratamiento. Hasta el momento no existen datos fiables de la distribución de la hepatitis B por países. Recientemente se ha comunicado en Lancet un estudio epidemiológico mundial de hepatitis B<sup>31</sup> que referenda el descenso de la hepatitis B en España e identifica las conocidas áreas de alta prevalencia donde se aprecian escasos cambios epidemiológicos en los últimos años. Se trata de un estudio con ingente cantidad de datos que genera una fotografía exacta de la epidemiología de la hepatitis B en el mundo en 2015. Se incluyeron 1800 estudios que analizaban la prevalencia de serología positiva frente al virus B (AgHBs positivo) en amplias cohortes de pacientes de 161 países. La prevalencia mundial de AgHBs es del **3.61%** con datos de endemia en África (8.83%) y en el pacífico occidental (5.26%). En América la prevalencia resultó especialmente baja en México (0.20%) y muy elevada en Haití (13.55%); mientras que en África la prevalencia osciló entre 0.48% y el 22.4% en Sudán del Sur. En Europa países como Reino Unido

o Noruega apenas tienen casos de hepatitis B con una prevalencia del 0.01% y Albania con datos del 7.8% de prevalencia. Se estima que 248 millones de personas están infectadas por el virus de la hepatitis B y son portadores de AgHBs. En la tabla se reogen los principales resultados de este estudio por áreas geográficas.

Prevalencia de Hepatitis B	Número de estudios	Número de participantes	Prevalencia estimada	Población	AgHBs positivo
AFRICA	318	631.512	8.83% (8.82-8.83)	857.003.124	75.641.609
AMÉRICA	248	9.043.217	0.81% (0.81-0.81)	937.089.925	7.622.334
ASIA	253	20.811.855	3.01% (3.01-3.01)	579.071.329	17.409.688
EUROPA	467	52.154.308	2.06% (2.06-2.06)	898.605.916	18.486.179
PACIFICO OCCIDENTAL	368	21.084.179	5.26% (5.26-5.26)	1.811.489.032	95.270.570
ESPAÑA	49	260.251	0.34% (0.32-0.37)	46.182.038	158.287

La prevalencia de AgHBs en nuestro medio obtenida en el presente estudio se sitúa en entorno a 0,87%, cifra que coincide con la observada al analizar de forma conjunta los datos de los estudios disponibles, peor muy superior a los datos publicados en Lancet que asigna a España una prevalencia del **0.34%** (IC95%:0.32%-0.37%). El sesgo de selección atribuible a abordajes clínicos, por la selección de pacientes desde consultas de atención primaria, obstetricia o hepatología hacen que los resultados obtenidos sean prevalencias superiores a las observadas en el

análisis de estudios epidemiológicos de base poblacional. De hecho, el estudio de López-Izquierdo et al demuestra unos resultados concordantes con la revisión sistemática de Schweitzer et al. En un análisis de prevalencia de 7 cohortes de diferentes ciudades de España se obtuvieron los resultados que se reflejan en la tabla<sup>32</sup>.

Ciudad	Autor	Población	AgHBs (+)	antiHBc (+)
Gijón	Suárez et al. <sup>(33)</sup>	453	1,2%	
Cataluña	Solà et al. <sup>(34)</sup>	2194	1,69%	
Granada	Ruiz-Extremera et al. <sup>(35)</sup>	381	0,8%	
Castilla y León	López et al. <sup>(36)</sup>	364	0,27%	8,2%
Cataluña	Salleras et al. <sup>(37)</sup>	2620	0,7%	8,7%
Madrid/Murcia	Calleja et al. <sup>(31)</sup>	5017	0,7%	
Sevilla	Otero et al.	32.203	0,88%	

Por otra parte, la prevalencia de hepatitis B decrece a una velocidad inferior a la esperada por la aportación de nuevos casos de la población inmigrante. En general los datos disponibles indican que la frecuencia AgHBs depende de la proporción de inmigrantes procedentes de zonas de alta prevalencia, como Europa del este, Asia o África subsahariana. La prevalencia de hepatitis B en población inmigrante en España es muy variable y los datos son inconsistentes al provenir de cohortes de escaso tamaño y gran dispersión. En un estudio reciente incluyendo una revisión sistemática de los datos de prevalencia de hepatitis B en población inmigrante realizado por Calderón-Sandubete et al, se incluyeron 9 estudios muy heterogeneos con tamaño muestral muy dispar. Los resultados más llamativos se basaban en la gran variabilidad de los resultados de forma que en ciudadanos procedentes de América latina la prevalencia oscilaba entre 0% y 3,6%, en cambio, en los ciudadanos procedentes de África la prevalencia de AgHBs llegaba hasta el 26,9%, y en

ciudadanos del sudeste asiático, principalmente de China, la prevalencia ascendía hasta el 35,5% aunque con una enorme variabilidad entre estudios por los numerosos sesgos comentados. En ciudadanos procedentes de Europa del este la prevalencia puede alcanzar en algunos casos hasta el 20%<sup>38</sup>. Finalmente, en los ciudadanos procedentes de la Unión Europea la prevalencia era inferior a la detectada en España. La tabla siguiente recoge los principales resultados de prevalencia de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Autor	Sudamérica	África	Asia	Europa del Este
López-Velez, 2003 <sup>(39)</sup>	0%	9%	0%	20%
Ramos, 2003 <sup>(40)</sup>	0%	2,5%	-	2,1%
Toro, 2006 <sup>(41)</sup>	0%	8%	-	0%
Manzardo, 2008 <sup>(42)</sup>	0,6%	12%	1,9%	2,7%
Valerio, 2008 <sup>(43)</sup>	1,2%	18,2%	7,1%	13,1%
Monge-Maillo, 2009 <sup>(44)</sup>	-	9,8%	-	-
Salas, 2011 <sup>(45)</sup>	-	26,9%	-	-
Ramos, 2011 <sup>(46)</sup>	2,4%	12,8%	35,3%	16,7%
Pérez-Molina, 2011 <sup>(47)</sup>	3,6%	13,3%	-	

En nuestra serie, la población inmigrante representó algo menos de una quinta parte, procedentes de Asia el 5%, de África el 6%, de Europa del este un 5% y de América latina un 1,5%. Según datos del Instituto Nacional de Estadística, la población inmigrante supone un 10,8% de la población española, con una procedencia del 5% de Asia, 40% de América, 20% de África, 15% Europa del Este y 20% de la Unión Europea<sup>48</sup>. Por tanto, al cruzar ambos datos se constata que la población inmigrante aporta más casos de hepatitis B que los esperados por la

distribución de la población y que los grupos de más prevalencia, como asiáticos, a pesar de ser menos numerosos en volumen, suponen un alto porcentaje de casos.

La edad media de los pacientes con AgHBs positivo es significativamente superior a la edad de las personas AgHBs negativas, además la prevalencia de AgHBs depende de la edad, oscilando entre el 0,4% en personas jóvenes (< de 30 años) al 2% en personas entre 45 y 60 años, descendiendo en personas mayores de 75% al 0,4%, por tanto, la mayor prevalencia se observa en personas entre 45 y 60 años, coincidiendo con la explosión demográfica de los años 60, anterior al descubrimiento del antígeno Australia<sup>49</sup> y la posibilidad de plantear medidas preventivas como la inmunización activa y pasiva.

En nuestra cohorte encontramos 12 parejas de hermanos con AgHBs positivo, lo que supone un 8,5% de la totalidad de los pacientes positivos, lo que avala la transmisión perinatal como fuente de transmisión. Esta transmisión pudo ser tanto vertical (madre-hijo) como horizontal (hermano-hermano)<sup>50</sup>.

Por tanto, el momento y el lugar de nacimiento junto con el género y el entorno familiar son los elementos claves en la epidemiología y transmisión de la hepatitis B.

La tasa de derivación media de los cinco años se situó en el 73%; aunque fue incrementándose desde 2008 a 2012 (del 69% hasta un 85%), no se observaron diferencias entre los centros que participaron en las sesiones interniveles y los que no lo hicieron. Pueden ser varios los motivos por los que en 76 casos (27%) no se realizó la derivación a consultas hospitalarias. La sospecha de existencia de hepatopatía, así como el consumo activo de drogas o alcohol determina una tasa de derivación (92% y 90% respectivamente), son significativamente superior a casos en los que se sospecha un estado de portador inactivo (70%), situación que puede obedecer en parte, a la

persistencia de la idea de “portador sano” que no necesita estudio. De hecho, esta denominación se recogía como tal en la historia de salud en numerosos casos. Es decir, la sospecha previa de situación de riesgo o enfermedad determina una mayor tasa de derivación. En ausencia de hepatopatía previa o adicción activa las tasas de derivación descienden al 54% y al 37% respectivamente, lo cual podría responder a la idea de ausencia de riesgo de enfermedad en todos aquellos considerados “portadores sanos”.

La propia sistematica de la solicitud de analítica y recepción de resultados puede influir en la tasa de derivación. Si bien actualmente tanto la solicitud de serología como la recepción de resultados se realiza a través del módulo habilitado en la historia electrónica de salud en los últimos años, previamente los resultados llegaban al centro de salud en formato papel y se distribuían en las consultas de los facultativos. Este procedimiento podría verse afectado por la demora en la recepción de los resultados, posibles pérdidas y supeditado a que el paciente acudiese a recogerlos, lo que en el caso de pacientes sin sensación de enfermedad o sin factores de riesgo, podría no ocurrir en numerosas ocasiones. La aplicación del actual módulo de pruebas analíticas hace que los resultados patológicos se destaquen mediante un sistema de alertas visible en el buzón de inicio al abrir la historia de salud digital, lo que facilita su detección por el facultativo. Una serología positiva frente a hepatitis B, hepatitis C o el virus de la inmunodeficiencia humana, raramente pasará desapercibida. Además, la propia falta de sensación de enfermedad en los pacientes considerados portadores sanos, influye en que sea el propio paciente quien decline la derivación. Por último, una pérdida de casos derivados, que disminuyen la tasa de derivación observada, podría atribuirse a una de las mujeres embarazadas que son habitualmente derivadas al obstetra, siendo este último el responsable de la

derivación final a digestivo. La derivación de pacientes desde las consultas de atención primaria a las consultas del hospital y la tasa de derivación efectiva (pacientes que realmente acuden a la consulta) son parámetros sensibles al nivel de concienciación del médico y del paciente sobre la hepatitis B, así como a factores sociales (inmigrantes ilegales o con grandes barreras de comunicación), económicos (ciudadanos en tránsito por motivos laborales), judiciales (ciudadanos con cambio de residencia por privación de libertad), y de salud (centros de desintoxicación y deshabitación) que impiden el correcto flujo desde primaria al hospital.

En un estudio dirigido por el Centro de Control de Enfermedades de USA<sup>51</sup>, 4727 pacientes procedentes de áreas endémicas de África y Asia se sometieron a análisis de AgHBs en New York, Minneapolis y San Diego, la tasa de pacientes derivados se situó en 268 de 310 (86%) y atendieron la visita médica 203 de los 310 detectados (66%), datos superponibles a los comunicados en la presente tesis doctoral. La barrera idiomática y la falta de concienciación de la enfermedad suponen los principales obstáculos en la derivación efectiva de pacientes con AgHBs positivo. La derivación efectiva, con asistencia del paciente a la consulta hospitalaria, si se vió muy influida por la participación en las sesiones interniveles, de forma que en el análisis multivariante apareció como variable independiente predictora del éxito. En el análisis univariante se detectó una caída en la derivación de pacientes inmigrantes frente a los autóctonos (77% frente al 90%; $p<0.03$ ) que no se consolidó en el análisis multivariante. Por tanto, los factores que influyen en la decisión de la derivación son múltiples, sociales, sanitarios, económicos, judiciales, pero en la derivación efectiva el principal factor es la participación en las sesiones, lo que incrementa la concienciación del médico frente a la enfermedad, mejora su formación y desarrolla herramientas para luchar contra esta epidemia que a la postre se conforman en los

elementos decisivos del éxito de la atención de los pacientes AgHBs positivos en las consultas hospitalarias.

Los casos con AgHBs positivo mostraban una edad media elevada y predominio del sexo masculino. Un 17% pertenecían a colectivos de inmigrantes repartidos casi por igual procedentes de Europa del Este, África y Asia. Los datos de esta cohorte son coincidentes con los comunicados por Calleja y colaboradores que encontraron una tasa de inmigrantes en la cohorte de AgHBs positivo del 17%<sup>52</sup>.

La mayoría (93%) presentaban AgHBe negativo y antiHBe positivo, coincidiendo con la preponderancia de este tipo de virus en la cuenca mediterránea<sup>53</sup>, donde no sólo es la cepa dominante sino que su frecuencia sigue incrementándose en los últimos años. Así también, se detectaron casos aislados de coinfección con virus de la hepatitis D (2,7%), virus de la hepatitis C (3%) y el virus de la inmunodeficiencia humana (1,1%), en porcentajes similares a los reportados en series previas donde se detectaron 73 casos de 2175 pacientes con AgHBs (3,4%)<sup>54</sup>. Siete pacientes mostraban antiHBc-IgM positivo en ausencia de reactivación bioquímica o datos de hepatitis aguda, en todos ellos el anticuerpo desapareció en controles posteriores, por lo que podría interpretarse como un error en la determinación en casos excepcionales o la existencia de falsos positivos por titulación a bajo nivel que hace que los resultados puedan oscilar entorno al cut-off del test. El ADN VHB se detectó en la mayoría de los casos (97%), aunque era superior a 2000 UI/ml (límite definido para considerar una viremia como patológica, responsable del daño hepático y criterio de indicación de tratamiento antiviral) sólo en un tercio de los pacientes (35%), con una viremia media de  $4,82 \pm 1,27$  logIU/ml. La distribución por genotipos es similar a la comunicada en España, con predominio del genotipo D y en menor



porcentaje del genotipo A<sup>55</sup>. La carga viral es un dato de enorme impacto en la historia natural de la hepatitis B. Los pacientes con carga viral por encima de 1 millón de UI/ml muestran un aumentado riesgo de progresar a cirrosis y cáncer de hígado, de forma que la viremia se asocia al daño hepático<sup>56</sup>. De hecho la carga viral correlacionó tanto con la cifra de transaminasas como con el marcador no invasivo de fibrosis (APRI), confirmando la estrecha relación entre la viremia y la progresión de la enfermedad<sup>57</sup>. La tasa de pacientes con daño hepático valorado por métodos no invasivos y de carga viral > 2000 IU/ml fue relativamente baja (15%), de forma que 1 de cada 7 pacientes con AgHBs presentaban datos de enfermedad hepática y viremia clínicamente significativa, confirmando la naturaleza poco evolucionada de la mayor parte de la cohorte, probablemente debido al diagnóstico precoz y la exclusión de pacientes con diagnóstico hospitalario. Finalmente, la tasa de pacientes que iniciaron tratamiento fue del 60% de los que inicialmente tendrían indicación, pero sólo del 8% del total de pacientes detectados. Los motivos por los que los pacientes con indicación a priori no iniciaron tratamiento se relacionaron con los datos clínicos, como la ausencia de daño hepático en la biopsia o estudio mediante elastografía transitoria o las oscilaciones de la viremia con determinaciones por debajo de 2000 IU/ml, coincidiendo con los datos comunicados en estudios de estas características. Por tanto, en la presente tesis se confirma el valor de la viremia en la toma de decisiones en la hepatitis B, así como la levedad de la enfermedad en la mayoría de los pacientes detectados, pero con un grupo reducido que muestran enfermedad hepática avanzada que se beneficiaran del tratamiento antiviral. Los fármacos antivirales frente a la hepatitis B utilizados en la actualidad son el análogo de nucleósidos, entecavir, a dosis de 0,5 mg al día o Tenofovir, un análogo de nucleótidos a dosis de 325 mg al día. Son fármacos bien tolerados con alta barrera

genética y gran efectividad, tanto en el control persistente de la replicación viral como en la mejoría paulatina del daño hepático<sup>58</sup>. Aunque el tratamiento es indefinido, a los 8 años de tratamiento se demuestra un descenso del riesgo de progresión a cirrosis y una menor incidencia de cáncer de hígado, pero el ADN VHB circular covalentemente cerrado (ADNVHBccc), incluido en el genoma humano persiste, así como los niveles elevados de AgHBs que denotan la persistencia de la infección y el riesgo de reactivación al abandonar el tratamiento, lo que impide la curación de la enfermedad. Para alcanzar este objetivo se están ensayando nuevos tratamientos basados en dianas inmunológicas que pretenden incrementar la respuesta inmune frente a la infección<sup>59,60</sup>.

## CONCLUSIONES

- 1.- La implementación de sesiones de formación continuada interniveles sobre hepatitis B mejora la tasa de detección de casos de AgHBs positivo al incrementar el número de solicitudes serológicas.
- 2.- La mayor diferencia se aprecia entre centros que no participaron en las sesiones interniveles y los que sí participaron, con menor impacto del número de sesiones atendidas.
- 3.- La prevalencia de hepatitis B en nuestro medio es inferior al 1% y es más frecuente en hombres, entre los 45 y 60 años, así como entre comunidades de ciudadanos procedentes de áreas endémicas y entre familiares de pacientes con hepatitis B.
- 4.- La tasa de derivación es subóptima con una pérdida de una cuarta parte de los pacientes detectados.
- 5.- La sospecha de hepatopatía como causa de solicitud de la serología y los hábitos tóxicos del paciente son factores estrechamente relacionados con el éxito en la derivación.
- 6.- Las sesiones interniveles en hepatitis B mejoran la tasa de derivación efectiva de forma que la mayoría de los pacientes con AgHBs positivo derivados son atendidos en las consultas hospitalarias.
- 7.- El perfil del paciente con AgHBs positivo en nuestra área se caracteriza por presentar enfermedad leve o no presentar enfermedad en dos tercios de los casos, siendo la mayoría AgHBe negativo.
- 8.- La carga viral se correlaciona con el nivel de transaminasas, tanto aspartato-aminotransferasa como alanin-aminotransferasa y con el daño hepático valorado por el índice APRI.

9.- Las sesiones interniveles de hepatitis B entre atención primaria y atención hospitalaria mejoran la atención sanitaria y deberían expandirse a otras áreas de salud y explorar su utilidad en otras enfermedades.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>1</sup> Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013;58:593-608.
- <sup>2</sup> Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores de Salud 2013. Evolución de los indicadores del estado de Salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014.
- <sup>3</sup> van Bommel F, Berg T. Treatment of HBV related cirrhosis. *Liver Int* 2013;33 Suppl 1:176-81.
- <sup>4</sup> Boettler T, Thimme R. Antiviral Therapy in Hepatitis B Virus-Associated Liver Cirrhosis. *Dig Dis* 2015;33:608-12.
- <sup>5</sup> Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de enfermedades de declaración obligatoria. Madrid, 2013.
- <sup>6</sup> Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, Suzuki Y, Hosaka T, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Someya T, Matsuda M, Sato J, Kumada H. Clinical features of hepatitis B virus genotype A in Japanese patients. *J Gastroenterol* 2003;38:656-62.

---

<sup>7</sup> Chan HL, Hui AY, Wong ML, Tse AM, Hung LC, Wong VW, Sung JJ. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2004;53:1494-8.

<sup>8</sup> Sánchez-Tapias JM. Natural history of chronic hepatitis B. En: Arroyo V, Navasa M, Forns X, Bataller R, Sánchez-Fueyo A, Rodés J, editors. Update in treatment of liver disease. Barcelona: Ars Medica; 2005. p. 217-26

<sup>9</sup> Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY et al; Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347: 168-74

<sup>10</sup> Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, Schalm SW, Almasio P, Sánchez-Tapias J et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The investigators of the European Concerted action on viral hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1994; 21: 656-66

<sup>11</sup> Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long term outcome of chronic hepatitis B in Western patients. *Gastroenterology* 2002; 123: 1848-56

<sup>12</sup> Manno M, Cammà C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Gianni F et al. Natural history of chronic HBV carriers from Northern Italy: Morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004; 127: 756-63.

---

<sup>13</sup> Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1009-22

<sup>14</sup> Rodríguez M, González-Diéguez ML. Quantification of the hepatitis B surface antigen in the characterization and follow-up. *Gastroenterol Hepatol* 2014;37 Suppl 2:8-14.

<sup>15</sup> Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004;11:97-107.

<sup>16</sup> Solà R, Cruz De Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jardí R, Sunyer J, Covas MI, Marrugat J. [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.

<sup>17</sup> Salleras L, Dominguez A, Bruguera M, et al. Declining prevalence of hepatitis C virus infection in Catalonia (Spain) 12 years after the introduction of universal vaccination. *Vaccine*. 2007; 25: 8726-31.

<sup>18</sup> <http://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/750/846>

<sup>19</sup> Zein N. The epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *Cleveland Clin J Med* 2003; 70 (Supl. 4): S 2-6

---

<sup>20</sup> Buitrago-Ramírez F. Optimizar la formación en tiempos de crisis. *FMC* 2013;20:117-119.

<sup>21</sup> Cortés-Sanabria L, Cabrera-Pivaral CE, Cueto-Manzano AM, Rojas-Campos E, Barragán G, Hernández-Anaya M, Martínez-Ramírez HR. Improving care of patients with diabetes and CKD: a pilot study for a cluster-randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2008;51:777-88.

<sup>22</sup> Fischer LR, Conboy KS, Tope DH, Shewmake DK. Educating health professionals: a hepatitis C educational program in a health maintenance organization. *Am J Manag Care* 2000;6:1029-36.

<sup>23</sup> Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-26.

<sup>24</sup> Cohen C, Caballero J, Maritin M, Weerasinghe I, Ninde M, Block J. Eradication of Hepatitis B: a nationwide community coalition approach to improving vaccination, screening, and linkage to care. *J Community Health* 2013;38:799-804.

<sup>25</sup> Chen AL, Kuss TT, McKeirnan S, Gleason CJ. Developing partnerships in Washington State to prevent hepatitis B virus infection in Asian Americans and Pacific Islanders. *Asian Am Pac Isl J Health* 2001;9:195-204.



---

<sup>26</sup> Saleh M, Sinha Y, Weinberg D. Using peer-assisted learning to teach basic surgical skills: medical students' experiences. *Med Educ Online* 2013; 18: 10.3402/meo.v18i0.21065.

<sup>27</sup> Hepatitis B and C: ways to promote and offer testing to people at increased risk of infection. Practice-based implementation advice for commissioners, service leads and others providing training for professionals. NICE public health guidance 43, December 2012. <http://www.nice.org.uk/guidance/ph43/resources/ph43-hepatitis-b-and-c-ways-to-promote-and-offer-testing-practicebased-implementation-advice-for-commissioners-service-leads-and-others-providing-training-for-professionals2/>

<sup>28</sup> Robotin M, Patton Y, George J. Getting it right: the impact of a continuing medical education program on hepatitis B knowledge of Australian primary care providers. *Int J Gen Med* 2013;6:115-22.

<sup>29</sup> Davis KC, Uhrig J, Rupert D, Frazee J, Goetz J, Slater M. Effectiveness of a mass media campaign in promoting HIV testing information seeking among African American women. *J Health Commun* 2011;16:1024-39.

<sup>30</sup> Frazee JL, Uhrig JD, Davis KC, Taylor MK, Lee NR, Spoeth S, Robinson A, Smith K, Johnston J, McElroy L. Applying core principles to the design and evaluation of the 'Take Charge. Take the Test' campaign: what worked and lessons learned. *Public Health* 2009;123 Suppl 1:e23-30.

- 
- <sup>31</sup> Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015 (In Press).
- <sup>32</sup> Muñoz-Gamez JA, Salmeron FJ. Prevalencia de la hepatitis B y C en España: se necesitan más datos. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105: 245-248.
- <sup>33</sup> Suárez A, Viejo G, Navascués CA, García R, Díaz G, Saro C, et al. The prevalence of hepatitis A, B and C viral markers in the population of Gijón between 26 and 65 years old. *Gastroenterol Hepatol* 1997;20:347-52.
- <sup>34</sup> Sola R, Cruz de Castro E, 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;119:90-5.
- <sup>35</sup> Ruiz-Extremuera A, López-Garrido MA, Barranco E, Quintero MD, Ocete-Hita E, Muñoz de Rueda P, et al. Activity of hepatic enzymes from week sixteen of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:2010-6.
- <sup>36</sup> López-Izquierdo R, Udaondo MA, Zarzosa P, García-Ramón E, Garcinuño S, Bratos MA, et al. Seroprevalence of viral hepatitis in a representative general population of an urban public health area in Castilla y Leon (Spain). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:317-23.
- <sup>37</sup> Salleras L, Domínguez A, Bruguera M, Plans P, Costa J, Cardeñosa N, et al.

---

Declining prevalence of hepatitis B virus infection in Catalonia (Spain) 12 years after the introduction of universal vaccination. *Vaccine* 2007;25:8726-31.

<sup>38</sup> Calderón Sandubete E, Yang Lai R, Calero Bernal ML, Martínez Rísquez MT, Calderón Baturone M, Horra Padilla Cde L. Chronic viral hepatitis B and C in immigrant population, Spain. *Rev Esp Salud Publica* 2014;88:811-8.

<sup>39</sup> López-Vélez R, Huerga H, Turrientes MC. Infectious diseases in immigrants from the perspective of a tropical medicine referral unit. *Am J Trop Med Hyg.* 2003; 69: 115-21.

<sup>40</sup> Ramos JM, Pastor C, Masía MM, Cascales E, Royo G, Gutiérrez-Rodero F. Examen de salud en la población inmigrante: prevalencia de infección tuberculosa latente, hepatitis B, hepatitis C, infección por el VIH y sífilis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003; 21: 540-2.

<sup>41</sup> Toro C, Jiménez V, Rodríguez C, Del Romero J, Rodés B, Holguín A, et al. Molecular and epidemiological characteristics of blood-borne virus infections among recent immigrants in Spain. *J Med Virol.* 2006; 78:1599-608.

<sup>42</sup> Manzardo C, Treviño B, Gómez i Prat J, Cabezas J, Monguí E, Clavería I, et al. Communicable diseases in the immigrant population attended to in a tropical medicine unit: epidemiological aspects and public health issues. *Travel Med Infect Dis.* 2008; 6: 4-11.

---

<sup>43</sup> Valerio L, Barro S, Pérez B, Roca C, Fernández J, Solsona L, Aguilar A, Escribà JM. Seroprevalencia de marcadores de hepatitis crónica vírica en 791 inmigrantes recientes en Cataluña, España. Recomendaciones de cribado y vacunación contra la hepatitis B. Rev Clin Esp 2008; 208: 426-31.

<sup>44</sup> Monge-Maillo B, Jiménez BC, Pérez-Molina JA, Norman F, Navarro M, Pérez-Ayala A, et al. Imported infectious diseases in mobile populations, Spain. Emerg Infect Dis 2009; 15: 1745-52.

<sup>45</sup> Salas J, Vázquez J, Cabezas T, Lozano AB, Cabeza I. Infección por virus de hepatitis B (VHB) en inmigrantes subsaharianos en Almería. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011; 29: 121-3.

<sup>46</sup> Ramos JM, Masiá M, Padilla S, Escolano C, Bernal E, Gutiérrez F. Enfermedades importadas y no importadas en la población inmigrante. Una década de experiencia desde una unidad de enfermedades infecciosas. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011; 29: 185- 92.

<sup>47</sup> Pérez-Molina JA, Herrero-Martínez JM, Norman F, Pérez-Ayala A, Monge-Mahillo B, Navarro-Beltrá M, et al. Clinical, epidemiological characteristics and indications for liver biopsy and treatment in immigrants with chronic hepatitis B at a referral hospital in Madrid. J Viral Hepat 2011; 18: 294-9.

<sup>48</sup> [http://www.ine.es/prodyser/espa\\_cifras/2014/files/assets/basic-html/page11.html](http://www.ine.es/prodyser/espa_cifras/2014/files/assets/basic-html/page11.html)

- 
- <sup>49</sup> London WT, Sutnick AI, Blumberg BS. Australia antigen and acute viral hepatitis. *Ann Intern Med.* 1969 Jan;70(1):55-9.
- <sup>50</sup> Gupta S, Gupta R, Joshi YK, Singh S. Role of horizontal transmission in hepatitis B virus spread among household contacts in north India. *Intervirology* 2008;51:7-13.
- <sup>51</sup> Beckett GA, Ramirez G, Vanderhoff A, Nichols K, Chute SM, Wyles DL, Schoenbachler BT, Bedell DT, Cabral R, Ward JW; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Early identification and linkage to care of persons with chronic hepatitis B virus infection--three U.S. sites, 2012-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:399-401.
- <sup>52</sup> Calleja JL, Llop E, Ruiz M, de la Revilla J, Calvo E, Pons F et al. Prevalencia de marcadores serológicos de virus hepatotropos (B y C) en población trabajadora sana. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:249-254.
- <sup>53</sup> Hadziyannis SJ. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African countries. *J Hepatol* 2011;55:183-91.
- <sup>54</sup> Kushner T, Serper M, Kaplan DE. Delta hepatitis within the Veterans Affairs medical system in the United States: Prevalence, risk factors, and outcomes. *J Hepatol* 2015;63:586-92.
- <sup>55</sup> Osiowy C, Giles E, Trubnikov M, Choudhri Y, Andonov A. Characterization of Acute and Chronic Hepatitis B Virus Genotypes in Canada. *PLoS One* 2015;10:e0136074.

---

<sup>56</sup> Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ; Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-86.

<sup>57</sup> Wursthorn K, Manns MP, Wedemeyer H. Natural history: the importance of viral load, liver damage and HCC. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:1063-79.

<sup>58</sup> Kang L, Pan J, Wu J, Hu J, Sun Q, Tang J. Anti-HBV Drugs: Progress, Unmet Needs, and New Hope. *Viruses* 2015;7:4960-4977.

<sup>59</sup> Isorce N, Lucifora J, Zoulim F, Durantel D. Immune-modulators to combat hepatitis B virus infection: From IFN- $\alpha$  to novel investigational immunotherapeutic strategies. *Antiviral Res* 2015;122:69-81.

<sup>60</sup> Wei MJ, Pan XN, Wei KP, Li XH, Liu XL, Zhang XM, Jiang YL, Zhang CY, Shen JK. Efficacy of HBV-pulsed DCs in combination with entecavir in patients with chronic hepatitis B infection. *Int Immunopharmacol* 2015;27:238-43.