

Julia Eseverri Cardona

M^a Teresa Torres Rengifo

Luis Ulldemolins Martin

**RELACIÓN ENTRE LA INHIBICIÓN DE LA REPLICACIÓN VIRAL Y
LOS PARÁMETROS DE COMORBILIDAD METABÓLICA EN
PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB TRATADOS
CON ANTIVIRALES**

TRABAJO FIN DE GRADO

dirigido por el Dr. Albert Pardo Balteiro

Grado de Medicina



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Tarragona

2021

Resumen

Justificación e hipótesis: existen datos, tanto epidemiológicos como experimentales, que sugieren que la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) ejerce un efecto protector sobre la aparición de síndrome metabólico (SM). Por tanto, la inhibición de la replicación viral inducida por el tratamiento podría asociarse a un incremento de la incidencia de SM. Sin embargo, no se ha publicado hasta la actualidad ningún estudio que haya evaluado este posible efecto. **Objetivo:** Evaluar la relación entre el tratamiento antiviral y la aparición de indicios de SM en pacientes con infección crónica por VHB. **Métodos:** Estudio observacional y retrospectivo en el que se incluyeron aquellos pacientes con infección crónica por VHB, mayores de 16 años, no coinfectados por otros virus hepatotropos y sin enfermedades hepáticas concomitantes distintas a hígado graso no alcohólico, que siguieron tratamiento antiviral durante al menos un año en las consultas de Hepatología del Hospital Joan XXIII. Al inicio del tratamiento y al final del seguimiento se registraron diferentes variables clínico-analíticas, epidemiológicas, virológicas, y los siguientes indicios de SM: los niveles plasmáticos de ferritina, colesterol, triglicéridos y ácido úrico, así como el índice de resistencia insulínica (HOMA-IR) **Resultados:** Se incluyeron un total de 96 pacientes (72% hombres) con una media de edad de 46 ± 13 años. La mayoría (80%) eran HBeAg negativos y predominaban los casos autóctonos (66%). Tras el tratamiento se obtuvo respuesta virológica (negatividad del DNA-VHB) en todos los pacientes, y se observó una disminución significativa de la fibrosis hepática estimada por elastografía, así como de las cifras de transaminasas. Los valores de GGT, en cambio, experimentaron un incremento significativo. En 34 pacientes (35%) apareció después del tratamiento alguno de los indicios de SM estudiados: hipercolesterolemia en 16, hipertrigliceridemia en 9, hiperuricemia en 6 y un HOMA-IR superior a 3,2 en 13. En conjunto, se observó un incremento estadísticamente significativo en las cifras plasmáticas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico, pero no se observaron diferencias en las de ferritina ni en el HOMA-IR. **Conclusiones:** Este estudio es el primero en observar, en concordancia con los estudios epidemiológicos previos, una asociación entre la inhibición de la replicación del VHB con el tratamiento antiviral y la aparición de indicios de SM. Por su naturaleza retrospectiva, y por la ausencia de un grupo control, no permite inferir una relación causal entre el tratamiento de VHB y la aparición de SM, pero sustenta la realización de un estudio prospectivo y controlado con el objetivo de confirmarla.

Resum

Justificació e hipòtesi: existeixen dades tant epidemiològiques com experimentals, que suggereixen que la infecció pel virus de la hepatitis B (VHB) exerceix un paper protector sobre la aparició del síndrome metabòlic (SM). Per tant, la inhibició de la replicació viral induïda per el tractament podria associar-se a un increment de la incidència de SM. Però no s'ha publicat fins l'actualitat cap estudi que avaluï aquest possible efecte. **Objectiu:** avaluar la relació entre el tractament antiviral i la aparició d'indicis de CM en pacients amb infecció crònica per VHB. **Mètodes:** Estudi observacional i retrospectiu en el qual s'inclouen aquells pacients amb infecció crònica per VHB, majors de 16 anys, no coinfectats per altres virus hepatotrops i sense malalties hepàtiques concomitants diferents a fetge gras no alcohòlic, que van seguir tractament antiviral durant almenys un any en les consultes de Hepatologia del Hospital Joan XXIII. A l'inici del tractament i al final del seguiment es van registrar diferents variables clínic-analítiques, epidemiològiques, virològiques, i els següents indicis de SM: nivells plasmàtics de ferritina, colesterol, triglicèrids, àcid úric e índex de resistència insulínica (HOMA-IR). **Resultats:** Es van incloure un total de 96 pacients (72% homes) amb una mitjana d'edat de 46 ± 13 anys. La majoria (80%) eren HBeAg negatius i predominaven els casos autòctons (66%). Després del tractament es va obtenir resposta virològica (negativitat del DNA-VHB) en tots els pacients, i es va observar una disminució significativa de la fibrosi hepàtica estimada per elastografia, així com de les xifres de transaminases. Els valors de GGT, en canvi, van experimentar un increment significatiu. En 34 pacients (35%) va aparèixer després del tractament algun dels indicis de SM estudiats: hipercolesterolèmia en 16, hipertrigliceridemia en 9, hiperuricèmia en 6 i un HOMA-IR superior a 3,2 en 13. En conjunt, es va observar un increment estadísticament significatiu després del tractament de les xifres plasmàtiques de colesterol, triglicèrids i àcid úric, però no es van observar diferències en les de ferritina ni en el HOMA-IR. **Conclusions:** Aquest estudi és el primer en observar, en concordança amb els estudis epidemiològics previs, una associació entre la inhibició de la replicació del VHB amb el tractament antiviral i la aparició d'indicis de SM. Donada la seva naturalesa retrospectiva, i l'absència de grup control, no permet inferir una relació causal per aquesta associació, però sustenta la realització d'un estudi prospectiu i controlat que la recolzi.

Abstract

Hypothesis: Prior epidemiological and experimental evidence suggests that hepatitis B virus (HBV) infection has a protective effect on the occurrence of metabolic syndrome (MS). Treatment-induced inhibition of viral replication may therefore be associated with an increased incidence of MS. However, a study evaluating this possible connection has yet to be published. **Objective:** To evaluate the relationship between antiviral treatment and the occurrence of signs of MS in patients with chronic HBV infection. **Methods:** This observational, retrospective study included patients who were 16 years of age or older, with chronic HBV infection, and who received antiviral therapy for at least one year at the hepatology clinics of the Joan XXIII Hospital of Tarragona. Patients who were co-infected with other hepatotropic viruses and concomitant liver diseases other than non-alcoholic fatty liver were excluded from this study. Clinical-analytical, epidemiological, and virological variables were recorded at the beginning and end of treatment. The researchers of this study also included the following indications of MS plasma ferritin levels, cholesterol, triglycerides, serum uric and insulin resistance index (HOMA-IR). **Results:** The included 96 patients (72% men) had a mean age of 46 ± 13 years. Most cases (80%) were HBeAg negative and there was a predominance of indigenous cases (66%). Virological response (HBV-DNA negativity) was achieved in all patients after treatment. Significant decreases in elastography estimated liver fibrosis and transaminase counts were observed. On the other hand, a significant increase in GGT values was noted. In 34 patients (35%) some of the investigated signs of MS appeared after treatment: hypercholesterolaemia in 16, hypertriglyceridemia in 9, hyperuricaemia in 6 and HOMA-IR greater than 3.2 in 13. Overall, statistically significant increases in plasma levels of cholesterol, triglycerides and uric acid were observed after treatment, but no differences were observed for ferritin or HOMA-IR. **Conclusions:** In agreement with previous epidemiological articles, this study was first to observe an association between anti-viral treatment for HBV infection and the appearance of signs of MS. Due to the retrospective nature of this study, the researchers cannot infer a causal relationship between these two variables; however, this study may serve as a basis to help future scientific investigations using prospective and controlled study designs.

Índice:

1.	Introducción	5
2.	Hipótesis	8
3.	Objetivos	9
3.1.	Objetivo principal	9
3.2.	Objetivos secundarios	9
4.	Material y métodos	10
4.1.	Criterios de inclusión	10
4.2.	Criterios de exclusión	10
4.3.	Variables a registrar y recolección de los datos	11
4.4.	Variables principales	11
4.5.	Variables secundarias	11
4.6.	Métodos y definiciones	11
4.7.	Evaluación de la presencia de RI	11
4.8.	Evaluación de datos indicativos de la presencia de CM:	11
5.	Análisis estadístico	13
6.	Aspectos éticos	14
7.	Análisis y resultados	15
7.1.	Descripción básica de la cohorte:	15
7.2.	Descripción del tratamiento recibido:	16
7.3.	Diferencias respecto a la presencia de CM basalmente según HBeAg.	16
7.4.	Diferencias basales respecto a la presencia de indicios de CM según el origen del paciente.	17
7.5.	Diferencias basales respecto a la presencia de indicios de CM según la edad del paciente.	18
7.6.	Diferencias basales respecto a la presencia de CM según el sexo.	20
7.7.	Influencia de la presencia basal de CM sobre los marcadores de HC	21
7.8.	Marcadores de CM antes y después del tratamiento	22
7.9.	Evolución de los parámetros de hepatopatía crónica después del tratamiento	24
7.10.	Comparación de los indicios de CM al final del tratamiento según el tipo de tratamiento recibido (entecavir vs tenofovir).	24
7.11.	Diferencias con respecto al efecto sobre los parámetros de inflamación/necrosis	25
8.	Discusión	26
9.	Referencias:	28
10.	Anexos:	30
10.1.	Dictamen comité ético	31

1. Introducción:

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) es un importante problema de salud pública. La infección por VHB no solo puede causar hepatitis aguda y crónica, sino que también es uno de los factores etiológicos más importantes para la aparición de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (CHC) [1]. Según un estudio de la OMS, la prevalencia mundial de infección crónica por VHB en el año 2015 era del 3,5% (257 millones de personas) [2]; por lo que ésta sigue siendo muy elevada pese a disponerse desde 1981 de una vacuna efectiva que ha ocasionado un descenso muy significativo de la misma [3].

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de desórdenes o anomalías metabólicas que son consideradas como un factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes [4-7]. En la fisiopatología de este síndrome desempeña un papel fundamental la insulinoresistencia (IR). El SM se manifiesta, entre otras, por hipertensión arterial, hiperglicemia en ayunas, hiperuricemia, hipertrigliceridemia, disminución de la fracción HDL y obesidad central. El incremento en la prevalencia del SM a nivel mundial le ha otorgado una gran importancia en la prevención y control de riesgo de la enfermedad cardiovascular y la diabetes. El gran número de publicaciones a nivel mundial dedicadas al SM nos da una idea de la importancia que se concede a su diagnóstico y tratamiento [8].

El hígado graso no alcohólico (HGNA) puede considerarse como la manifestación hepática del SM. Por tanto, su prevalencia (especialmente en Occidente) es muy elevada y su incidencia muestra un progresivo aumento. En muchos casos el HGNA presenta un curso indolente, con escasa repercusión sobre la función hepática, pero en una proporción significativa de casos puede conducir a la aparición de cirrosis (CH) y hepatocarcinoma (HCC), a través de la aparición de un estadio evolutivo con inflamación y fibrosis significativa denominado esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

Por tanto, dado que se trata de dos hepatopatías frecuentes en la población, es de interés conocer qué consecuencias puede tener la coexistencia de ambas entidades en un mismo paciente. A diferencia de lo que sucede en la hepatitis C, en la que se ha demostrado que la presencia de SM i/o IR incrementa el riesgo de la evolución hacia la fibrosis hepática y el HCC, en el caso del VHB sigue sin estar tan bien establecido el efecto de dicha interacción [9].

La relación entre la infección por VHB y el SM se ha explorado en varios estudios. En la mayoría de ellos se ha observado un efecto protector de la seropositividad del HBsAg frente a la aparición de SM [10]. En un estudio realizado en Taiwán en 2016, se constató, después de controlar por sexo y edad, un menor riesgo de SM entre los individuos seropositivos para HBsAg [11]. Por otro lado, en otro estudio poblacional, realizado en Estados Unidos en 2014, Jinjuvadia et al, coincidieron en observar una asociación inversa entre la infección por VHB y el SM [12]. Pero probablemente la evidencia más consistente proviene del metaanálisis de Razi et al que incluyó 13 estudios con un total de más de 35 millones de individuos con SM. En este estudio se observó que la infección por VHB se asociaba de forma significativa con un riesgo menor de SM (OR=0,83, 95%CI 0,71-0,79) [13]. Cabe destacar que en los últimos estudios realizados en 2019 se observó que el efecto protector frente al SM sí estaría establecido en los pacientes con HGNA y VHB, y no así

en pacientes solo con HGNA [14]. Al mismo tiempo, en un amplio estudio de cohortes en los que se observó la aparición de esteatosis hepática (EH) en función de la presencia de o no de HBsAg, se confirmó el posible efecto “protector” de la infección por VHB para la aparición de HGNA [15]. Finalmente, en un sentido contrario, la presencia de HGNA podría ejercer un efecto positivo sobre la evolución de la hepatitis vírica: en el estudio de Chu CM et al, se observó que en los pacientes con esteatosis había una mayor pérdida de HBsAg y en el de Wang MM et al, se registró una disminución significativa del título de HBsAg en pacientes con esteatosis [16,17].

Sin embargo, la naturaleza de la interacción entre el VHB y el SM sigue sin estar establecida de una forma concluyente, puesto que en otros estudios no se corroboró esta asociación negativa entre la positividad del HBsAg y SM [18]. En este sentido, se debería tener en cuenta que la posibilidad de aclaramiento espontáneo del HBsAg se incrementa con la edad y forma parte de la historia natural de la hepatopatía. Es decir, en una situación de hepatopatía avanzada debido a HGNA podría coincidir con una pérdida espontánea de HBsAg, lo que podría explicar parcialmente la asociación negativa entre VHB y HGNA [19]. Por lo tanto, en ese caso se trataría de dos variables independientes sin ninguna relación causal.

En cuanto a los mecanismos moleculares responsables del hipotético riesgo reducido de HGNA y SM en pacientes infectados por VHB permanecen no esclarecidos. Según algunos autores, podría venir mediado por la proteína X del VHB, la cual, inducida por la presencia de IR o por cambios en los niveles de adiponectina, interrumpiría, a través de la activación de la vía PPAR-gamma, la síntesis de novo de lípidos alterando de esa forma el metabolismo de los triglicéridos [20]. También se ha sugerido que dicho efecto podría estar mediado por la activación de SREBP, inducida también por la proteína X del VHB, o de la ácido graso sintasa, en este caso a través de la LXRalpha [21,22].

Desde un punto de vista clínico, esta posible relación inversa entre el VHB y el HGNA, puede ser relevante en el momento de clasificar el estadio de la infección por VHB y de establecer la indicación de tratamiento, dado que ambos aspectos se basan en gran parte en las cifras de transaminasas y éstas pueden verse influidas por la presencia de HGNA. Es importante, por tanto, determinar cual es la causa de elevación de la cifra de transaminasas en un paciente con VHB y HGNA. Recientemente se ha sugerido que la HGNA y no la infección por VHB puede ser la causa de la elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) en paciente infectados por el VHB con negatividad del HBeAg y un nivel bajo de ADN viral. En 2014, Spradling et al informaron que la elevación de ALT en pacientes con un nivel alto de ADN del VHB (≥ 2000 UI / mL) fue causada principalmente por la respuesta inmune a la infección por VHB mientras que el HGNA puede ser un factor importante que contribuye a la elevación de ALT en pacientes con un nivel bajo de ADN del VHB (< 2000 UI / mL) [23]. En la misma línea, en el estudio de Enomoto et al, se concluyó que la EHNA probada histológicamente podría estar involucrada en el aumento de los niveles de aminotransferasa en pacientes HBeAg negativos con un nivel bajo de ADN del VHB. A su vez, la presencia de HGNA puede modular la inmunidad del huésped y afectar a la eficacia para controlar la replicación viral y la producción de HBsAg en el hígado [24]. Así pues, esta elevación de ALT a causa de HGNA puede ser un factor de confusión a la hora de clasificar la infección [25].

Por otro lado, la clasificación errónea de un paciente con hepatitis B también puede afectar a la indicación del tratamiento antiviral, tratando de forma innecesaria a pacientes que no lo necesitan, o, por el contrario, no tratando a otros en los que sí estaría indicado al asumir que, como se ha señalado antes, la elevación de ALT es a causa de HGNA. Este problema puede afectar a una proporción significativa de los pacientes infectados por VHB HBeAg negativos. En muchos casos estos se encuentran en la llamada “zona gris”, es decir, sin reunir criterios claros ni de portador inactivo HBeAg ni de hepatitis crónica, puesto que tienen transaminasas normales o levemente elevadas y cargas virales bajas o moderadamente elevadas. En estos casos, de por sí difíciles de clasificar, la presencia de HGNA, al ser la causa de la hipertransaminasemia, puede conducir, una vez más, a la indicación de tratamientos innecesarios [24]. Además a la hora de tratar a los HBeAg positivos, es importante saber el grado de elevación de la ALT, ya que ha demostrado ser uno de los predictores más importantes sobre la seroconversión de HBeAg. En casos con ALT normal o mínimamente elevada, es poco probable que el tratamiento consiga lograr la seroconversión. Sin embargo, en aquellos en los que la ALT esté significativamente elevada ($>2 \times \text{ULN}$) hay más probabilidades de que el tratamiento sea efectivo, por lo que, en presencia de HGNA y la elevación de transaminasas que esta entidad conlleva, el tratamiento puede no ser lo eficaz que se espera, dado a que el aumento no se debe a la patología viral. [26].

En definitiva, según los datos disponibles en la literatura es posible que la infección por VHB ejerza un efecto protector sobre la aparición de HGNA y SM, mientras que, por el contrario, la presencia de HGNA/SM podría ejercer un efecto inhibitor de la replicación viral. La combinación de ambos factores podría explicar la asociación negativa entre ambas entidades que se observa en los estudios epidemiológicos.

2. Hipótesis

Numerosos estudios sugieren que la replicación viral del VHB es un factor protector para el desarrollo de la comorbilidad metabólica (CM) y RI. No obstante, la interacción entre el tratamiento de la infección por VHB y la presencia de CM no ha sido evaluada hasta el momento de forma simultánea en la misma cohorte de pacientes.

Así pues, es razonable pensar que la disminución de la replicación viral del VHB con el tratamiento antiviral pueda aumentar la incidencia de CM en los infectados por VHB.

3. Objetivos

3.1. Objetivo principal

Evaluar el efecto del tratamiento antiviral a largo plazo sobre la presencia de CM y/o resistencia insulínica (RI) en pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB).

3.2. Objetivos secundarios

Evaluar el efecto del tratamiento antiviral sobre:

- Las cifras de transaminasas y GGT
- La fibrosis hepática evaluada mediante elastografía de transición

4. Material y métodos

Se trata de un estudio clínico observacional, descriptivo, de cohortes retrospectivas con el objetivo principal de evaluar el efecto de la inhibición de la replicación viral sobre la aparición de indicios de CM y/o RI en pacientes con infección crónica por VHB sin tratamiento antiviral previo.

4.1.- Criterios de inclusión

Se valoraron para su inclusión en el estudio todos aquellos pacientes con infección crónica por VHB (definida por HBsAg positivo durante 6 meses) que fueron valorados en la consulta monográfica de VHB de la Unidad de Hepatología del Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2018 y que cumplieron con un seguimiento mínimo de un año, que habían recibido tratamiento antiviral en ese período. Se consideró fecha de inclusión la del inicio del tratamiento, y fecha final la correspondiente al último control en dicha consulta.

La **indicación de tratamiento** se realizó de acuerdo a las recomendaciones de guía de práctica clínica en cada momento (siendo las últimas recomendaciones las de la guía de la EASL de J Hepatol 2017)

4.2. Criterios de exclusión

1. Coinfección por VHC y/o VIH.
2. Presencia de otras enfermedades hepáticas concomitantes diferentes a la secundaria a hígado graso no alcohólico (autoinmunes, CBP, Wilson, etc)
3. Recibir o haber recibido tratamiento antiviral o tratamiento con interferón para VHB previo a la fecha de la inclusión.
4. Recibir tratamiento con inmunosupresores en la fecha de la inclusión.
5. Diagnóstico de HCC en el momento de la inclusión.
6. Consumo de alcohol significativo (definido como 40 g/día en hombres y 20 g/día en mujeres) en los últimos 6 meses.
7. Edad menor a 16 años.

4.3. Variables a registrar y recolección de los datos

En todos los casos, se registraron las variables que se enumeran a continuación (excepto las variables demográficas, el cálculo del IMC y la ecografía abdominal que solo se recogieron al inicio) en la fecha más próxima a

la de la inclusión (definida más arriba) y en la fecha más próxima a la de final de seguimiento.

Los datos se revisaron retrospectivamente y se recogieron en una base de datos, con un código numérico específico y correlativo, que estaba disociada de cualquier dato personal del paciente que permitiera su identificación.

4.3.1. Variables principales

1. Evaluación de RI mediante el índice HOMA-IR
2. Presencia de indicios analíticos de SM: cifras de colesterol, triglicéridos, ácido úrico y ferritina.

4.3.2. Variables secundarias

1. Variables demográficas: sexo, edad y procedencia geográfica.
2. Variables virológicas: HBsAg (con cuantificación si es inferior a 1000 UI/mL) HBeAg, carga viral (DNA-VHB).
3. Otras variables de SM registradas solo en la inclusión: IMC y presencia de esteatosis ecográfica.
4. Variables básicas de analítica hepática: AST, ALT y GGT.

4.4. Métodos y definiciones

4.4.1. Evaluación de la presencia de RI

- **Método:** cálculo del índice **HOMA-IR** a través de la correspondiente fórmula a partir de los valores de glucemia e insulinemia del paciente (obtenidos siempre en la misma extracción analítica)
- **Definición de RI:** Se considerará que existe RI si el valor de índice HOMA-IR es superior a 3,2

4.4.2. Evaluación de datos indicativos de la presencia de CM:

- La presencia o no de **esteatosis hepática** se establecerá a partir de la descripción del informe ecográfico (si hay una referencia explícita a la presencia de esteatosis o bien a la descripción de parénquima hepático como difusamente hiperecogénico)
- Se considerará que existe **hiperferritinemia** si el valor de ferritina sérica es superior a 500 ng/mL.
- Se considerará que existe **hipercolesterolemia** si el valor de colesterol sérico es superior a 200 mg/dL.

- Se considerará que existe **hipertrigliceridemia** si el valor de triglicéridos séricos es superior a 150 mg/dL.
- Se considerará que existe **hiperuricemia** si el valor de ácido úrico sérico es superior a 6 mg/dL en mujeres y a 7 mg/dL en hombres.
- **Cálculo del IMC:** se hará a través de la fórmula habitual a partir del peso y la talla al inicio del seguimiento. Se considerará que existe un **IMC significativamente elevado** cuando este es $> 30 \text{ kg/m}^2$, equivalente a la presencia de obesidad.
- Se considerará que existen **indicios de comorbilidad metabólica (CM)** al presentar algunos de los criterios descritos anteriormente: HOMA-IR $> 3,2$; IMC > 30 ; hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia, hiperferritinemia o esteatosis ecográfica.

5. Análisis estadístico

Las variables continuas se expresarán como media y desviación estándar (DE) y las cualitativas como frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Para las comparaciones entre grupos se utilizará la T de Student en las variables continuas de distribución normal y el Test de McNemar o de Mann-Whitney en las no paramétricas; mientras que en las variables categóricas se utilizará X-cuadrado o test exacto de Fisher cuando corresponda. Para realizar el análisis estadístico se utilizará el programa SPSS, versión 21. Se considerará una P significativa a aquella $P < 0,05$

6. Aspectos éticos

La información se obtendrá retrospectivamente a través de la revisión de las historias clínicas y de la base informática de datos analíticos del hospital. Todas las analíticas, así como todas las exploraciones radiológicas incluidas en el estudio se indicaron y realizaron previamente siguiendo el protocolo asistencial de diagnóstico y tratamiento de la hepatitis B utilizado en el servicio de Digestivo, el cual (con sucesivas actualizaciones) ha seguido las recomendaciones de las guías de práctica clínica de las sociedades científicas. No se realizará ninguna exploración ni determinación, ni se recabará ninguna información adicional, diferente a la que se revisa rutinariamente en las consultas externas en base a los requerimientos asistenciales habituales. Por este motivo no se solicitará consentimiento informado de los pacientes para la recolección de los datos. Los datos referentes a la identidad de los pacientes serán confidenciales a todos los efectos, cumpliendo con la Ley Orgánica de 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal. Sólo el investigador principal revisará la base de datos con acceso a datos personales. El estudio será evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV) antes de ser llevado a la práctica.

7. Análisis y resultados

7.1 Descripción básica de la cohorte (Tabla I):

En el análisis descriptivo de la muestra (ver tabla I), en la que se incluyen un total de 96 pacientes, podemos observar una mayor prevalencia del género masculino, con un mayor porcentaje de autóctonos y una media de edad alta (por encima de los 50 años). La mayor parte de los representantes de la muestra (80%) habían presentado seroconversión a antiHBe e iniciaron el tratamiento en fase de hepatitis crónica HBeAg negativa. Más de la mitad de los pacientes (54.2%) presentaban al menos un indicio de comorbilidad metabólica al inicio del estudio. Así mismo, se observa en la gran mayoría una carga viral alta e índices analíticos y elastográficos de inflamación y fibrosis.

Tabla I: Características basales	
Género [nº hombres (%)]	69 (72%)
Edad [media +/- DE]	(46±13)
Procedencia [nº autóctonos (%)]	63 (66%)
HBeAg negativo [nº (%)]	77 (80%)
DNA-VHB en Log10 [media +/- DE]	5,1±1,8 UI/mL
AST (UI/ml) [media +/- DE]	(47±48)
ALT (UI/ml) [media +/- DE]	(114±170)
GGT (UI/ml) [media +/- DE]	(52±62)
Elastografía (KPa) [media +/- DE] [nº > 7,5 (%)]	(8,1±7,1)

Parámetros de Comorbilidad metabólica	
HOMA>3,2 [nº (%)]	46 (48%)
IMC > 30 kg/m2 [nº (%)]	17 (18%)
Ferritina > 500ng/ml[nº (%)]	1 (1.04%)
Esteatosis Ecográfica [nº (%)].	27 (28%)
Colesterolemia >200 mg/dl[nº (%)].	22 (24%)
Trigliceridemia >150 mg/dl [nº (%)].	10 (11%)
Ácido úrico >6 en mujeres/ >7 en hombres mg/dl [nº (%)]	6 (7%)

7.2 Descripción del tratamiento recibido:

El tratamiento recibido inicialmente fue: lamivudina (n=6), adefovir (n=7), peg-interferón (n=2), telbivudina (n=7), entecavir (n=34) y tenofovir (n=40). Posteriormente, todos los pacientes tratados con entecavir se mantuvieron con este fármaco durante el seguimiento, mientras que los tratados con lamivudina, adefovir, peg-interferón y telbivudina cambiaron a tenofovir en algún momento del seguimiento. El tiempo medio de seguimiento fue de 106 meses (rango 13-248). Se consiguió respuesta virológica (negatividad del DNA-VHB) en todos los casos.

7.3 Diferencias respecto a la presencia de CM basalmente según HBeAg (Tabla II):

La presencia o no de HBeAg no parece influir en la presencia o no de CM, a pesar de que entre los pacientes HBeAg positivos es mayor la proporción de jóvenes.

Tabla II: Comparación de las características basales según HBeAg

Variable	HBeAg pos (n=19)	HBeAg neg (n=77)	P
Sexo masculino [nº (%)]	16 (84)	53 (69)	NS
Edad [media +/- DE]	42±15	48±12	NS
Joven (< 40 años) [nº (%)]	11 (58)	26 (33)	0,06
Hipercolesterolemia (>200 mg/dl) [nº (%)]	4 (21)	18 (25)	NS
Hipertrigliceridemia (>150 mg/dl) [nº (%)]	3 (16)	7 (10)	NS
Hiperuricemia (>6 en mujeres/ >7 en hombres mg/dl) [nº (%)]	0 (0)	6 (9)	NS
Esteatosis ecográfica [nº (%)]	6 (31)	21 (27)	NS
HOMA-IR > 3,2 [nº (%)]	12 (63)	34 (44)	NS
Hiperferritinemia (> 500ng/ml) [nº (%)]	0 (0%)	1 (1,3%)	NS

IMC (> 30 kg/m ²) [nº (%)]	4 (21,1%)	13 (16,9%)	NS
AST (UI/ml) [media +/- DE]	45±30	48±52	NS
ALT (UI/ml) [media +/- DE]	180±261	98±135	0,05
GGT (UI/ml) [media +/- DE]	51±32	52±68	NS
Elastografía (KPa) [media +/- DE]	7,1±5,2	8,2±7,6	NS
DNA-VHB en Log10 [media +/- DE]	5,1±1,9	4,9±1,6	NS

7.4 Diferencias basales respecto a la presencia de indicios de CM según el origen del paciente (Tabla III):

Entre los pacientes de origen inmigrante la proporción de hipercolesterolemia y esteatosis es menor, probablemente en gran medida porque son más jóvenes.

Tabla III: Comparación de las características basales según origen del paciente

Variable	Autóctonos (n= 63)	Inmigrantes (n= 33)	P
Sexo masculino [nº (%)]	42 (67)	27 (82)	0,09
Edad (media±DE)	51±12	37±10	<0,0001
HBeAg negativo [nº (%)]	12 (19)	7 (21)	Ns
Hipercolesterolemia (>200 mg/dl) [nº (%)]	19 (32)	3 (9)	0,02
Hipertrigliceridemia (>150 mg/dl) [nº (%)]	5 (9)	5 (16)	Ns
Hiperuricemia (>6 en mujeres/ >7 en hombres mg/dl) [nº (%)]	4 (7)	2 (7)	Ns
Esteatosis ecográfica [nº (%)]	22 (35)	5 (15)	0,05
HOMA-IR > 3,2 [nº (%)]	28 (44)	18 (54)	Ns

Hiperferritinemia (> 500ng/ml) [nº (%)]	1 (1,6%)	0 (0%)	Ns
IMC (> 30 kg/m ²) [nº (%)]	10 (21,2%)	7 (15,9%)	Ns
AST (UI/ml) [media +/- DE]	42±44	57±55	Ns
ALT (UI/ml) [media +/- DE]	132±30	80±68	Ns
GGT (UI/ml) [media +/- DE]	51±68	54±40	Ns
Elastografía (KPa)[media +/- DE]	8,2±7,9	7,6±5,5	Ns
DNA-VHB en Log10 [media +/- DE]	5,1±1,9	4,9±1,6	Ns

7.5 Diferencias basales respecto a la presencia de indicios de CM según la edad del paciente (tabla IV):

En función de la edad del paciente, podemos observar diferencias significativas con respecto a la hipercolesterolemia, lo que probablemente se puede asociar a que los niveles de colesterol son más elevados en pacientes más añosos. También podemos observar aumento de los triglicéridos, ácido úrico, HOMA-IR en pacientes >40 años, aunque estas diferencias no son significativas. Destacamos que la proporción de autóctonos es más característica en los >40 años ya que existe una alta proporción de pacientes jóvenes inmigrantes.

Se puede apreciar una diferencia estadísticamente significativa en la relación entre HBeAg negativo y la edad; de los 59 pacientes mayores de 40 años, 51 presentan HBeAg negativo, y de los 37 pacientes menores de 40 años, 26 tienen HBeAg negativo, es decir, el porcentaje de HBeAg positivo es mayor en el grupo de jóvenes. Esto podría ser debido a que en los países de procedencia de estos pacientes jóvenes, existe mayor prevalencia de transmisión vertical del VHB.

Tabla IV: Comparación de las características basales según la edad del paciente

Variable	< 40 años (n=37)	> o = 40 años (n= 59)	P
Sexo masculino [nº (%)]	28 (75,7%)	41 (69,5%)	Ns
HBeAg ng [nº (%)]	26 (70,3%)	51 (86,4%)	0,067

Autóctonos [nº (%)]	14 (37,8%)	49 (83,1%)	0,000
Hipercolesterolemia (>200 mg/dl) [nº (%)]	4 (11,1%)	18 (32,1%)	0,025
Hipertrigliceridemia (>150 mg/dl) [nº (%)]	3 (8,6%)	7 (13%)	Ns
Hiperuricemia (>6 en mujeres/ >7 en hombres mg/dl) [nº (%)]	2 (5,9%)	4 (7,8%)	NS
Esteatosis ecográfica [nº (%)]	7 (18,9%)	20 (33,9%)	NS
HOMA-IR > 3,2 [nº (%)]	15 (40,5%)	31 (52,5%)	NS
Hiperferritinemia (> 500ng/ml) [nº (%)]	0 (0%)	1 (1,7%)	NS
IMC (> 30 kg/m ²) [nº (%)]	6 (16,2%)	11 (18,6%)	Ns
AST (UI/ml) [media +/- DE]	49±43	46±52	Ns
ALT (UI/ml) [media +/- DE]	88±92	130±203	Ns
GGT (UI/ml) [media +/- DE]	48±41	55±73	Ns
Elastografía (KPa) [media +/- DE]	7,3±6,4	8,5±7,7	Ns
DNA-VHB en Log10 [media +/- DE]	5,3±1,7	4,9±1,9	Ns

7.6 Diferencias basales respecto a la presencia de CM según el sexo (tabla V):

Mediante el análisis de los datos, podemos observar que no hay diferencia estadísticamente significativa respecto a la presencia de comorbilidad metabólica según el sexo de los pacientes. Sin embargo, la carga viral, pese a ser similar en ambos sexos, visualizamos una diferencia estadísticamente significativa, siendo la cifra de carga viral más elevada en el sexo masculino.

Tabla V: Comparación de las características basales según el sexo

Variable	Sexo masculino (n=69)	Sexo femenino (n=27)	P
Edad [media +/- DE]	46±13,5	47,2±11,8	Ns
HBeAg ng [nº (%)]	53 (76,8%)	24 (88,9%)	Ns
Autóctonos [nº (%)]	42 (60,9%)	21 (77,8%)	Ns
Hipercolesterolemia (>200 mg/dl) [nº (%)]	14 (21,2%)	8 (30,8%)	Ns
Hipertrigliceridemia (>150 mg/dl) [nº (%)]	9 (14,1%)	1 (4%)	Ns
Hiperuricemia (>6 en mujeres/ >7 en hombres mg/dl) [nº (%)]	3 (4,9%)	3 (12,5%)	Ns
Esteatosis ecográfica [nº (%)]	21 (30,4%)	6 (22,2%)	Ns
HOMA-IR > 3,2 [nº (%)]	34 (49,3%)	12 (44,4%)	Ns
Hiperferritinemia (> 500ng/ml) [nº (%)]	0 (0%)	1 (3,7%)	Ns
IMC (> 30 kg/m2) [nº (%)]	14 (20,3%)	3 (11,1%)	Ns
AST (UI/ml) [media +/- DE]	44±38	56±69	Ns
ALT (UI/ml) [media +/- DE]	128±190	81±100	Ns
GGT (UI/ml) [media +/- DE]	58±68	38±42	Ns
Elastografía (KPa) [media +/- DE]	8±7	8,3±8	Ns

DNA-VHB en Log10 [media +/- DE]	5,3±1,9	4,5±1,5	0,031
------------------------------------	---------	---------	-------

7.7 Influencia de la presencia basal de CM sobre los marcadores de HC (tabla VI, VII y VIII):

La presencia de CM basal no se asocia a unas cifras mayores de AST, ALT y GGT ni a una mayor presencia de fibrosis evaluada por elastografía.

Tabla VI: Marcadores de hepatopatía crónica según presencia o no de CM

Variable	CM (n= 63)	No CM (n= 33)	P
AST (UI/ml) [media +/- DE]	49±51	46±48	Ns
ALT (UI/ml) [media +/- DE]	136±205	106±155	Ns
GGT (UI/ml) [media +/- DE]	69±92	46±47	Ns
Elastografía (KPa) [media +/- DE]	8,1±9,2	8,1±6,3	Ns
DNA-VHB (Log10) [media +/- DE]	5,1±1,9	5,1±1,8	Ns

En cuanto a la presencia de esteatosis ecográfica, observamos que tampoco hay una asociación con respecto a cifras mayores de AST, ALT y GGT ni de fibrosis.

Tabla VII: Marcadores de hepatopatía crónica según presencia o no de esteatosis

Variable	Esteatosis (n= 27)	NO esteatosis (n= 69)	P
AST (UI/ml) [media +/- DE]	51±49	46±48	Ns
ALT (UI/ml) [media +/- DE]	126±197	109±159	Ns
GGT (UI/ml) [media +/- DE]	52±44	52±68	Ns
Elastografía (KPa) [media +/- DE]	7,7±8,7	8,3±6,9	Ns

DNA-VHB en Log10 [media +/- DE]	4,9±1,9	5,2±1,8	Ns
------------------------------------	---------	---------	----

Por último, la presencia HOMA-IR elevado tampoco se asocia a unas cifras mayores de AST, ALT, GGT o fibrosis.

Tabla VIII: Marcadores de hepatopatía crónica según presencia o no de HOMA-IR > 3,2

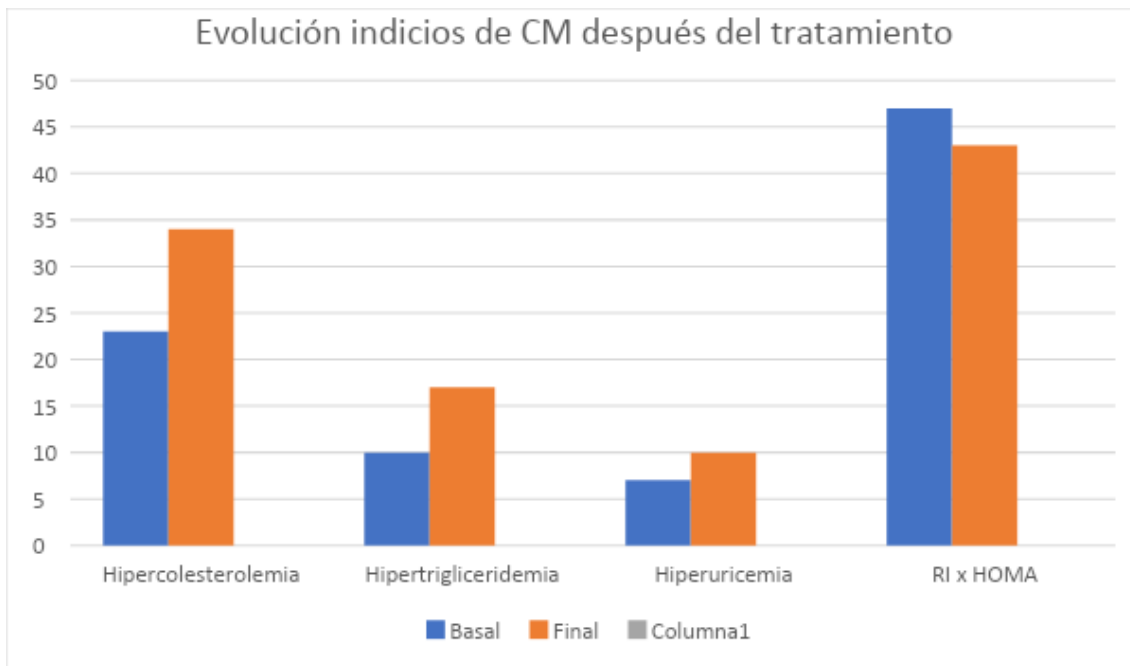
Variable	HOMA IR > 3,2 (n= 46)	HOMA IR < 3,2 (n= 50)	P
AST (UI/ml) [media +/- DE]	52,07±57,7	43,3±39,3	Ns
ALT (UI/ml) [media +/- DE]	97,7±94,8	130±217,5	Ns
GGT (UI/ml) [media +/- DE]	58,3±72,1	46,9±52,2	Ns
Elastografía (KPa) [media +/- DE]	8,1±7,3	8±7,2	Ns
DNA-VHB en Log10 [media +/- DE]	5,34±1,86	4,8±1,8	Ns

7.8 Marcadores de CM antes y después del tratamiento (Figura I)(Tabla IX):

34 pacientes (35%) presentan algún nuevo indicio de CM después del tratamiento: 25 (26%) sólo un indicio, 8 (8%) dos indicios y sólo 1 (1%) tres. En 16 (17%) fue hipercolesterolemia; en 9 (10%) hipertrigliceridemia; en 6 (7%) hiperuricemia; y en 13 (13%) IR (por HOMA-IR)

Como se puede observar en la figura I, en el momento de final del seguimiento la evolución de los cuatro parámetros de CM evaluados es el siguiente: Mayor proporción de todos ellos, excepto HOMA, siendo las diferencias estadísticamente significativas para los parámetros de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperuricemia, pero no para los parámetros del HOMA.

Figura I: Proporción de indicios de CM antes y después del tratamiento



Expresado de forma cuantitativa se observa un aumento significativo (o tendencia casi significativa) en las cifras de colesterol, triglicéridos y ácido úrico, pero (de nuevo) no en HOMA.

Tabla IX: Comparación de los indicios de CM al inicio del tratamiento y al final del seguimiento

Variable	Basal	Final	P
Colesterol (mg/dl) [media +/- DE]	172±36	185±46	0,004
Triglicéridos (mg/dl) [media +/- DE]	98±42	108±60	0.06
Ácido úrico (mg/dl) [media +/- DE]	5±1	5,3±1,3	0,009
Ferritina (ng/ml) [media +/- DE]	114±95	117±111	Ns
HOMA [media +/- DE]	3,4±1,9	3,2±1,9	Ns

7.9 Evolución de los parámetros de hepatopatía crónica después del tratamiento (Tabla X):

Después del tratamiento se observa una disminución significativa de las cifras de AST y de ALT (así como de los valores de la elastografía) pero no de la GGT (que es la alteración analítica característica del hígado graso asociado a CM).

Tabla X: Comparación de los parámetros de hepatopatía crónica al inicio del tratamiento y al final del seguimiento

Variable	Basal	Final	P
ALT (UI/ml) [media +/- DE]	114±170	32±30	<0,001
GGT (UI/ml) [media +/- DE]	52±62	62±104	Ns
Elastografía (KPa) [media +/- DE]	8,1±7,1	4,9±5,5	<0,001

7.10 Comparación de los indicios de CM al final del tratamiento según el tipo de tratamiento recibido (entecavir vs tenofovir) (Tabla XI):

Al final del seguimiento, los tratados con entecavir tienen una cifra media de colesterol superior pero no hay diferencias con respecto al resto de indicios de CM. Hay que señalar que el tiempo medio de seguimiento es algo superior en los tratados con entecavir.

Tabla XI: Comparación de los indicios de CM al inicio del tratamiento y al final del seguimiento según el tratamiento recibido

Variable	Entecavir (n= 34)	Tenofovir (n= 40)	P
Tiempo tratamiento	113,6	101,3	Ns
Colesterol (mg/dl) [media +/- DE]	195±82	175±82	0,03

Triglicéridos (mg/dl) [media +/- DE]	112±26	102±41	Ns
Ácido úrico (mg/dl) [media +/- DE]	5,2±1,2	5,2±1,3	Ns
Ferritina (ng/ml) [media +/- DE]	140±19	98±100	0,08
HOMA [media +/- DE]	3,5±2,3	2,8±1,5	Ns

7.11 Diferencias con respecto al efecto sobre los parámetros de inflamación/necrosis (Tabla XII):

No se observaron diferencias entre ambos tratamientos por lo que respecta a los marcadores de hepatopatía crónica.

Tabla XII: Comparación de los marcadores de hepatopatía crónica al inicio del tratamiento y al final del seguimiento según el tratamiento recibido

Variable	Entecavir (n= 34)	Tenofovir (n= 40)	P
AST (UI/ml) [media +/- DE]	35±30	31±15	Ns
ALT (UI/ml) [media +/- DE]	33±38	31±22	Ns
GGT (UI/ml) [media +/- DE]	55±50	66±131	Ns
Elastografia (KPa) [media +/- DE]	5,1±7,3	4,6±3,7	NS

8. Discusión

En numerosos estudios epidemiológicos se ha observado una relación inversa entre la infección por VHB y la presencia de SM. Aunque la causa de esta interacción no se ha esclarecido de forma concluyente, dichos datos sugieren que la replicación del VHB podría ejercer un efecto protector frente a la aparición de SM, así como de su manifestación hepática, el HGNA. Por tanto, la inhibición de la replicación del VHB inducida por los fármacos antivirales podría asociarse a un incremento de la incidencia de SM postratamiento al desaparecer dicho efecto protector.

Los resultados del presente estudio, el primero que evalúa el posible efecto del tratamiento del VHB sobre la aparición de SM, se encuentran en la línea de esta hipótesis, al observar un aumento de la prevalencia de diversos indicadores de comorbilidad metabólica tras la inhibición de la replicación viral. Debe destacarse el hecho de que dicho efecto se observa en los diferentes subgrupos de pacientes analizados, independientemente de su procedencia geográfica, género o grupo de edad.

Únicamente en el caso del HOMA-IR se observa una conducta diferente al resto de los parámetros analizados, ya que no se observa un aumento significativo de sus valores después del tratamiento. Esta diferencia de comportamiento, que ya se ha observado en otros estudios, puede deberse a una característica propia de dicho índice, o bien a que el efecto de la replicación viral se ejerza de una forma más acentuada sobre el metabolismo lipídico que en el de la glucosa.

Las limitaciones principales de este estudio se derivan de su carácter retrospectivo, de manera que no se han podido controlar todas las posibles variables asociadas a la aparición de parámetros de comorbilidad metabólica. Por otra parte, si bien lo prolongado del intervalo transcurrido entre la recogida de datos iniciales y los finales permite captar el posible efecto a largo plazo del tratamiento sobre la aparición comorbilidad metabólica, introduce una variable de confusión al no poderse diferenciar con claridad el posible efecto del tratamiento del previsible aumento de incidencia asociado con la edad. Por tanto, los resultados de nuestro estudio no permiten afirmar que exista una relación causal entre el tratamiento del VHB y la aparición de comorbilidad metabólica y tan sólo constatan la posible asociación entre ambos hechos. No obstante, nuestros resultados son consistentes con las evidencias epidemiológicas existentes en la literatura científica, que, como ya se ha dicho, constatan que la replicación viral ejerce un factor protector frente a la presencia de comorbilidad metabólica.

Los resultados obtenidos en este estudio sugieren, desde una perspectiva teórica, que sería interesante desarrollar líneas de investigación centradas en evaluar los mecanismos fisiopatológicos por los que el VHB ejerce este posible efecto protector sobre la comorbilidad metabólica (y más específicamente sobre el metabolismo lipídico) lo que podría abrir la puerta a posibles nuevas dianas terapéuticas para la comorbilidad metabólica y el

hígado graso. Por otra parte, desde un punto de vista mucho más práctico, el presente estudio apoya la idea de que, en el momento de indicar el tratamiento antiviral en un paciente infectado por VHB, debería hacerse hincapié en recomendarle que siga estrategias para la prevención de la comorbilidad metabólica, ya que podría suceder que la inhibición de la replicación viral incremente su riesgo de desarrollar SM e hígado graso. Pensamos que un estudio de carácter prospectivo y controlado, en el cual se realice un examen exhaustivo de aquellas variables con un efecto significativo sobre la presencia de comorbilidad metabólica permitiría confirmar los resultados del nuestro y apoyar la existencia de una relación causal.

Referencias:

- [1] Yan, L., Liao, J., Han, N. *et al.* Association between Hepatitis B Virus Infection and Metabolic Syndrome in Southwest China: A Cross-sectional Study. *Sci Rep* 10, 6738 (2020).
- [2] WHO. GLOBAL HEPATITIS REPORT 2017.
- [3] Karayiannis P. Hepatitis B virus: virology, molecular biology, life cycle and intrahepatic spread. *Hepatol Int.* 2017;11(6):500-508.
- [4] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
- [5] Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-607.
- [6] Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24(4):683-9.
- [7] DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991;14(3),173-94.
- [8] Lizarzaburu Robles Juan Carlos. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *An. Fac. med.* 74(4), 315-320 (2013).
- [9] Ballestri, S. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology.*31(5), 936–44 (2016).
- [10] Yen, S. L. *et al.* Obesity and hepatitis B infection are associated with increased risk of metabolic syndrome in university freshmen. *Int. J. Obesity.*32(3), 474–80 (2008).
- [11] Huang, C. Y. *et al.* Relationship between chronic hepatitis B and metabolic syndrome: A structural equation modeling approach. *Obesity.* 24(2), 483–9 (2016).
- [12] Jinjuvadia, R. & Liangpunsakul, S. Association between metabolic syndrome and its individual components with viral hepatitis B. *The American journal of the medical sciences.* 347(1), 23–7 (2014).
- [13] Razi B, *et al.* Diabetes Metab Syndr 2017.
- [14] Pei C, Wu CZ, Hsieh CH, Chang JB, Laing YJ, Chen YL, *et al.* Protective effect of hepatitis B against metabolic syndrome in patients with non alcoholic

fatty liver disease but not in normal individuals. *Metabolic syndrome and related disorders* 2019; 17:458-464.

[15] Joo EJ, Chnag Y, Yeom JS, Cho YK, Ryu S. Chronic hepatitis B virus infection and risk of dyslipidemia: a cohort study. *J Viral Hepatol* 2019; 26:12-22.

[16] Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Clinical and virological characteristics post HBsAg seroclearance in hepatitis B virus carriers with hepatic steatosis versus those without. *Dig Dis Sci* 2013;58:275-281.

[17] Wang MM, Wang GS, Shen F, et al. Hepatic steatosis is highly prevalent in hepatitis B patients and negatively associated with virological factors. *Dig Dis Sci* 2014;59:2571-9.

[18] Li, Y., Zhao, Y. & Wu, J. Serum HBV surface antigen positivity is associated with low prevalence of metabolic syndrome: A meta-analysis. *PloS one*.12(5), e0177713 (2017).

[19] Morales ML, Sendra C, Romero-Gómez M. Hepatitis B and NAFLD: lives crossed. *Annals Hepatol* 2017;16:185-187.

[20] Chiang CH, Huang KC. Association between metabolic factors and chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2014;20:7213-7216.

[21] Kim KH, Shin HJ, Kim K, et al. Hepatitis B virus X protein induces hepatic steatosis via transcriptional activation of SREBP1 and PPAR-gamma. *Gastroenterology* 2017;32:667-676

[22] Lamontagne RJ, Casciano JC, Bouchard MJ. A broad investigation of the HBV-mediated changes to primary hepatocyte physiology reveals HBV significantly alters metabolic pathways. *Metabolism* 2018.

[23] Spradling PR, Bulkow L, Teshale EH, et al. Prevalence and causes of elevated serum aminotransferase levels in a population-based cohort of persons with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2014; 61:785–791.

[24] Enomoto H, Aizawa N, Nishikawa H, Ikeda N, Sakai Y, Takata R, Hasegawa K, Nakano C, Nishimura T, Yoh K, Ishii A, Takashima T, Iwata Y, Iijima H, Nishiguchi S. Relationship Between Hepatic Steatosis and the Elevation of Aminotransferases in HBV-Infected Patients With HBe-Antigen Negativity and a Low Viral Load. *Medicine (Baltimore)*. 2016

[25] Serra Desfilis MÁ. *Virus de la Hepatitis B*. 1996.

[26] SF Lok A. *Hepatitis B virus: Case studies*. 2020.

Anexos:

1.Dictamen comité ético



CEIm
Comitè Ètic d'Investigació amb medicaments

DICTAMEN COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

DOÑA ELISABET GALVE AIXA, Secretaria del COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL INSTITUT D'INVESTIGACIÓ SANITÀRIA PERE VIRGILI. CEIm-IISPV da fe de los acuerdos aprobados con el visto bueno de Presidenta la DRA. TERESA AUGUET QUINTILLA.

Este Comité, en su reunión de fecha 25/02/2021 acta número 02/2021 se ha evaluado y decidido emitir Informe Favorable para que se realice el estudio titulado:

"Relación entre la inhibición de la replicación viral y los parámetros de comorbilidad metabólica en pacientes con infección crónica por VHB tratados con antivirales."

Código: CM-VHB-TX
Versión Protocolo: V. ENERO 2021
Ref. CEIM: 017/2021

CONSIDERA QUE:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.

Este comité acepta que dicho estudio sea realizado en el Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII por el Dr. Albert Pardo Balteiro del Servicio de Digestivo.

En el caso que se evalúe algún proyecto en el que participe como investigador/colaborador algún miembro de este comité, se ausentará de la reunión durante la discusión del estudio.

La composición actual del CEIm del Instituto d'Investigació Sanitària Pere Virgili es la siguiente:

Presidente

Dra. Maria Teresa Auguet Quintilla
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Joan XXIII. Representante de la Comisión de Investigación.

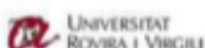
Vicepresidente

Dr. Josep M^e Alegret Colomé
Cardiólogo. Hospital Universitari Sant Joan de Reus

Secretaria

Sra. Elisabet Galve Aixà
Secretaria CEIm IISPV

1 / 2



www.iispv.cat