



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ

DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

**MASTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS
Y SALUD INTERNACIONAL**

UNIVERSITAS Miguel Hernández

**UTILIDAD DE LOS ANTÍGENOS RELACIONADOS
CON EL CORE (Ag HBcr) EN EL MANEJO DE LA
INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE LA
HEPATITIS B (VHB).**

Alumna: Marta Santos Peña.

Tutores: Juan Carlos Alados Arboledas, Sergio Padilla Urrea.

Curso 2018/2019.

ÍNDICE

1. Resumen y palabras clave.	Página 3.
2. Introducción.	Página 4.
3. Hipótesis.	Página 7.
4. Objetivos.	Página 8.
5. Estado de la cuestión.	Página 9.
6. Metodología.	Página 11.
7. Plan de trabajo.	Página 15.
8. Aspectos éticos.	Página 16.
9. Aplicabilidad.	Página 17.
10. Presupuesto.	Página 18.
11. Bibliografía.	Página 19.
12. Anexos.	Página 22.



1. Resumen. Se estima que más de 257 millones de personas en el mundo padecen infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB). El daño hepático se produce por la interacción del virus y el sistema inmune del huésped. En su ciclo replicativo el ADN viral forma un ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc) que sirve de molde para la replicación viral, su persistencia es responsable de la cronificación de la infección y no es capaz de ser eliminado por diferentes antivirales. Para su cuantificación se requiere biopsia hepática, aunque no tiene utilidad clínica. Los marcadores serológicos actuales del VHB no solucionan completamente el problema diagnóstico y la toma de decisiones de tratamiento debido a que no se correlacionan con los niveles hepáticos de ADNccc ni la transcripción viral. Recientemente se ha establecido la utilidad de un nuevo marcador serológico, antígenos relacionados con el core (AgHBcr), debido a su correlación con el ADNccc, convirtiéndose en un potencial marcador de actividad viral que podría ayudar a tomar decisiones de inicio o pausa de tratamiento. Realizamos un estudio prospectivo transversal en un grupo de pacientes con hepatitis B crónica para evaluar la utilidad de dicho marcador (AgHBcr) en la práctica clínica diaria.

Abstract. Over 257 million people in the world have a chronic *Hepatitis B virus* (HBV) infection. The liver damage is determined by the interaction between the virus in the infected hepatocyte and the host's immune system. During its replication cycle, the viral DNA forms covalently closed circular DNA (cccDNA), which serves as a model for viral replication. Its persistence is responsible for the chronification of HBV infection and it can not be eliminated with various antivirals. A liver biopsy is required to determine quantification. Current HBV serological markers do not completely solve the issues with diagnosis and treatment decision making since these markers do not correlate with the hepatic cccDNA levels or viral transcription. Recently, it has been established the usefulness of a new serological marker, core-related antigen (AgHBcr). Due to its correlation with DNAccc, it becomes a potential marker for viral activity that could help make diagnostic and therapeutic decisions. To assess the usability of this marker (AgHBcr) in the daily clinic practice, we have carried out a prospective cross-sectional study in a group of patients with chronic Hepatitis B virus (HBV) infection.

Palabras clave: *chronic Hepatitis B, core-related antigens, viral replication.*

2. Introducción.

En 2015, 257 millones de personas padecían infección crónica por VHB y causó 887000 muerte en todo el mundo. A pesar de que disponemos de una vacuna eficaz sigue presentando un problema de salud a nivel mundial¹⁰.

Una revisión reciente de nuestro grupo en el Área Sanitaria de Jerez²² (población aproximada 400000 habitantes) reflejó que durante el periodo de 2004-2015, 1136 pacientes con infección crónica por VHB accedieron al sistema sanitario. Según la prevalencia estimada por Muñoz-Gámez y Salmerón²³, menos de la mitad de los portadores crónicos acceden al sistema sanitario. En nuestra revisión se detectó que sólo el 33% de los pacientes disponían de carga viral para el VHB y sólo el 30% habían sido valorados por un especialista en Enfermedades infecciosas o Digestivo.

En los últimos años se ha asistido a una revolución sin precedentes en el tratamiento de las hepatitis víricas, fundamentalmente la hepatitis C, convirtiendo esta enfermedad crónica en una enfermedad curable¹. La hepatitis B sigue planteando incógnitas en cuestiones de tratamiento, diagnóstico y seguimiento óptimo de pacientes². La interpretación de la serología del virus de la hepatitis B (VHB) es compleja para la estratificación de los pacientes y toma de decisiones. El VHB no es citopático de forma directa, activa una respuesta inmunitaria que es la que provoca el daño en los hepatocitos infectados, es por eso que el virus interacciona con el huésped de distintas formas según el estado inmunológico del paciente y de eso depende el curso natural de la enfermedad³. El ciclo replicativo del VHB empieza con la unión del virión al hepatocito, el ADN entra en el núcleo donde forma una estructura circular cerrada covalentemente conocida como el ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc) que sirve de molde para la replicación viral y es responsable de la persistencia de la infección⁴. El tratamiento con análogos de nucleós(t)idos sólo controla la viremia circulante, sin llegar a eliminar el ADNccc viral de los hepatocitos infectados^{13, 15}. La actividad viral se relaciona con el riesgo de desarrollar complicaciones como cirrosis o hepatocarcinoma^{17, 18}.

El estudio de Evaluación de los riesgos de la elevación de la carga viral asociados a la enfermedad hepática/cáncer por VHB (REVEAL-HBV²¹) encontró que la cuantificación de la carga viral es esencial para caracterizar el estado en el que se

encuentra la infección y para evaluar el riesgo de desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma, al existir una relación directa entre el riesgo y el nivel de carga viral en el momento del inicio del seguimiento o bien por el mantenimiento de niveles altos de replicación durante el mismo. Por este motivo, el manejo de la infección en las guías terapéuticas se basa en la medida de la carga viral antes y durante el tratamiento. Sin embargo, en estas guías existen controversias en la determinación e interpretación de valores de corte utilizados para definir la indicación del tratamiento y la respuesta, debido a que se ha visto que niveles bajos de ADN viral también pueden estar asociados con la enfermedad hepática progresiva y pueden justificar el tratamiento, sobre todo en pacientes que son AgHBe negativo y han desarrollado cirrosis.

En la Guía de European Association for the Study of the Liver (EASL)² de 2017 se propone una nueva definición de las fases de la enfermedad para facilitar el manejo de los pacientes en la cual nos basaremos para clasificar a nuestros pacientes (figura 1). En esta clasificación se divide a los pacientes en AgHBe positivos o negativos, y a su vez en infección crónica o hepatitis crónica según la carga viral y la elevación de transaminasas. No obstante, la carga viral puede tener valores oscilantes entre 2000 y 20000 UI/ml en determinados pacientes con daño hepático a pesar de no presentar signos de hepatitis, lo que podría suponer dejar a un grupo de pacientes que están sufriendo daño hepático sin tratamiento si valoramos solamente la carga viral. En esta zona gris en la que la carga viral no traduce exactamente el grado de actividad viral, con el consecuente daño hepático, es donde se necesitan nuevos marcadores que definan mejor la actividad viral. Se requiere de un seguimiento habitualmente de un año para diferenciar entre infección crónica y hepatitis crónica en este grupo de pacientes¹⁹.

Hasta ahora la única forma exacta de saber el nivel de actividad viral era realizar una biopsia hepática para medir en los hepatocitos la cantidad de ANDccc⁶ y su actividad transcripcional, aunque pocas veces está justificada clínicamente.

Desde el año 2015 se han publicado varios estudios que analizan la relación entre un nuevo marcador serológico y la cantidad de ANDccc intrahepático medido mediante biopsia^{11,12}. Este nuevo marcador cuantifica los antígenos relacionados con el core (AgHBcr): AgHBe desnaturalizado, antígeno del core (AgHBc) y una proteína relacionada con el núcleo (p22cr)^{7,14}. Los trabajos publicados hasta la fecha han sido esperanzadores en cuanto a la utilidad de este marcador para valorar la actividad viral

real sin necesidad de biopsia hepática. La implantación de este marcador podría suponer un gran avance en el manejo de la hepatitis B pues permitiría estimar el ANDccc y la actividad transcripcional, facilitando la toma de decisiones a la hora de iniciar o detener tratamiento de la que se podrían beneficiar aquellos pacientes con carga viral baja que presentan enfermedad hepática progresiva.^{7, 16, 20.}

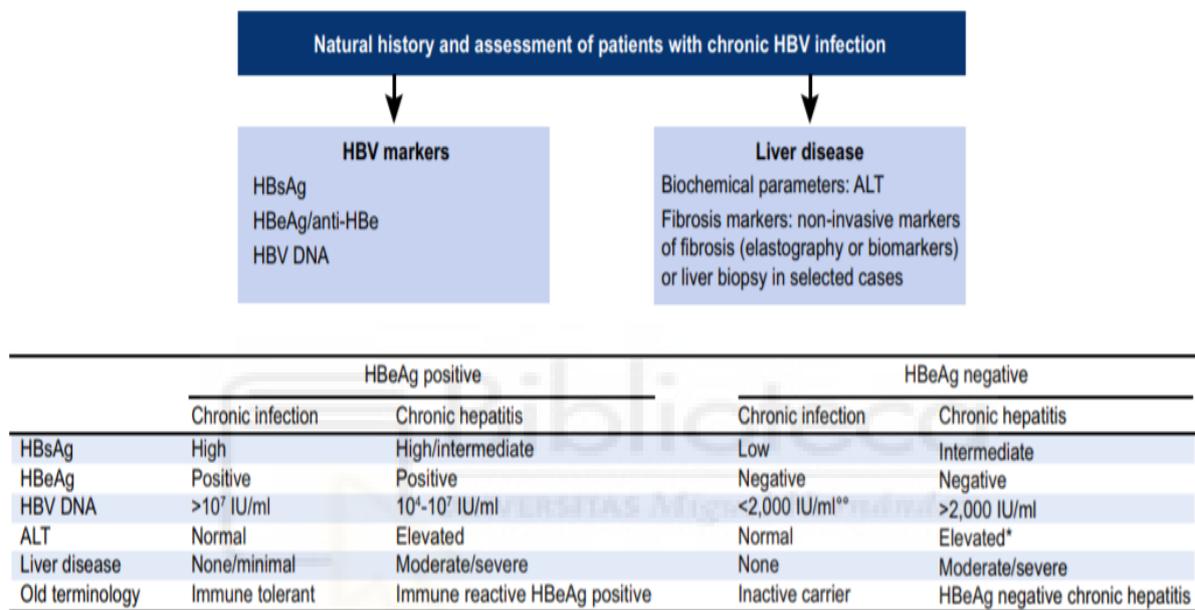


Fig. 1. Natural history and assessment of patients with chronic HBV infection based upon HBV and liver disease markers. *Persistently or intermittently. **HBV DNA levels can be between 2,000 and 20,000 IU/ml in some patients without signs of chronic hepatitis.

Figura 1. Historia natural y fases de la hepatitis B crónica. Guías EASL 2017².

3. Hipótesis.

Utilizar el AgHBcr como marcador adicional en la práctica clínica diaria facilitaría el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con infección crónica por VHB, sobre todo en aquellos que presentan carga viral entre 2000 y 20000 UI/ml, permitiendo tomar decisiones con una sola determinación, sin tener que esperar a realizar un año de seguimiento.



4. Objetivos.

- **Principal:** Cuantificación prospectiva de los antígenos relacionados con el core de la hepatitis B (AgHBcr) y sus cambios con las diferentes fases de la infección/enfermedad por VHB.

- **Secundarios:**

- Relacionar el AgHBcr con los marcadores serológicos y bioquímicos habituales [cuantificación del antígeno S de la hepatitis B (AgHBs), ADN VHB, antígeno E de la hepatitis B (AgHBe), Alanina aminotransferasa (ALT)].

- Cuantificar en cuantos pacientes con carga viral entre 2000 y 20000 UI/ml supondría un cambio en la toma de decisiones (inicio, mantenimiento o finalización) evitando el retraso del seguimiento.

- Describir la cinética de los AgHBcr según las diferentes fases de la infección/enfermedad, realizando determinaciones a cada paciente en el momento 0, a los 12 y 24 meses.

5. Estado de la cuestión.

Actualmente nos basamos para el manejo de los pacientes con infección crónica por VHB en el AgHBs, AgHBe, carga viral y más recientemente la cuantificación del AgHBs. Mantener carga viral baja ha demostrado mejorar la supervivencia y el desarrollo de complicaciones hepáticas como hepatocarcinoma y cirrosis hepática². La cinética del AgHBs ha demostrado predecir la posibilidad de curación funcional de pacientes con infección crónica, es decir, la desaparición del AgHBs, ayudando a la toma de decisiones sobre tratamiento. Muy recientemente se publicó en *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* una revisión en la que proponen usar la cinética del AgHBs para tomar decisiones de finalizar tratamiento, convirtiendo así tratamientos indefinidos de por vida en tratamientos finitos¹⁹.

Desde hace años se estudia la importancia de los AgHBcr como marcador adicional e indirecto de actividad viral a nivel hepático, aunque de momento sólo está disponible para su uso en investigación y no aparecen referencias a él en la última guía de la *American Association for the Study of Liver Diseases* sobre hepatitis B publicadas por Terrault⁵ en 2018. En 2015, B. Masoumy et al⁷ publicaron un trabajo donde describían el comportamiento de este marcador en distintas fases de la infección por VHB, resultando valores más altos en fases de tolerancia inmune y aclaramiento inmunitario, y menores en sujetos con enfermedad inactiva u oculta concluyendo que en pacientes con AgHBe negativo el AgHBcr podría ayudar a distinguir entre portadores inactivos (infección crónica) y pacientes con enfermedad activa (hepatitis crónica). Por otro lado M. Riveiro-Barciela et al⁸ en 2017 demostraron la utilidad de este marcador para diferenciar entre portadores inactivos y pacientes con enfermedad activa, con la limitación de que sólo estudiaron pacientes con genotipos A, D, E, F y H. Un trabajo de revisión publicado ese mismo año (L.Y. Mak et al⁹) que analizaba los estudios publicados hasta marzo de 2017, concluía que el AgHBcr era un buen marcador subrogado del ANDccc intrahepático y se relacionaba con la actividad del VHB en todos los estadios de la enfermedad, aunque la correlación era de distinta intensidad según la fase de la enfermedad. Por otro lado, en abril de 2019 B. Testoni⁶ publicaron en *Journal of Hepatology*, la correlación entre la actividad transcripcional del ANDccc y los AgHBcr, no sólo demostró la relación entre los AgHBcr y el ADNccc independientemente del genotipo viral, sino con la actividad transcripcional del mismo,

dándole una utilidad potencial como marcador de curación real o funcional de las futuras terapias que actúan a nivel del ADNccc que se están investigando en la actualidad. Hasta ahora la evidencia disponible apoya su utilidad para diferenciar a pacientes que requieren o no tratamiento en función de la actividad trascricional demostrada según el HBcrAg²⁰, sin embargo, la literatura es controvertida sobre la utilidad en todas las fases de la enfermedad y no se usaría como marcador aislado, sino como complementario al resto de determinaciones que se usan en la práctica clínica diaria. En nuestro trabajo intentaremos dar respuesta a algunas de estas incógnitas.



6. Metodología.

Diseño.

Realizaremos un estudio descriptivo, transversal.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con antígeno S en suero (HBAgS) positivo durante más de 6 meses detectados en el laboratorio de Microbiología en el periodo de septiembre de 2019 - septiembre de 2020, independientemente del genotipo de VHB que presenten, diagnosticados el Área de Gestión Sanitaria Norte de Cádiz.
- Naive para tratamiento con análogos de nucleót(s)idos.
- No han recibido tratamiento con análogos de nucleot(s)idos ni con interferón en los últimos 24 meses.
- Firmar el consentimiento informado.

Criterios de exclusión.

- Pacientes en tratamiento activo con análogos de nucleót(s)idos para VHB o que han recibido tratamiento con análogos de nucleót(s)idos o interferón en los últimos 24 meses.
- Pacientes coinfectados con VIH, VHC o VHD.
- Padecer enfermedad hepática de origen diferente al viral (comprobado por revisión de historia clínica).
- Pacientes que no estén dispuestos a incluirse en el estudio.

Variables.

Variables demográficas:

- Sexo.
- Fecha de nacimiento.
- Edad.
- País de nacimiento.

Variables clínicas:

- Enfermedad hepática establecida diagnosticada mediante ecografía y/o fibroscan.
- Grado de fibrosis hepática estimado por fibroscan.
- Estadio de la enfermedad/infección crónica por VHB (siguiendo las definiciones de la EASL 2017 ²).
- Antecedentes personales de descompensación hepática.
- Inicio de tratamiento tras la determinación del AgHBcr.
- Antiviral utilizado en caso de inicio de tratamiento.

Variables serológicas y bioquímicas:

- Antígenos relacionados con el core del virus de la hepatitis B (AgHBcrAg).
- Cuantificación del antígeno “s” de la hepatitis B (AgHBsqt).
- Anticuerpos frente al antígeno “s” de la hepatitis B (AcHBs).
- Anticuerpos frente al antígeno del core de la hepatitis B (AcHBc).
- Antígeno “e” de la hepatitis B (AgHBe).
- Anticuerpos frente al antígeno “e” de la hepatitis B (AcHBe).
- DNA VHB cuantificado (UI/ml).
- Alanin aminotransferasa (ALT).
- Filtrado glomerular (CKD-EPI).
- Bilirrubina total.
- Albúmina.
- INR.
- Valor escala de Child-Pugh.
- Valor MELD.

Procesamiento de las muestras.

Todas las determinaciones serológicas se realizarán en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario de Jerez, salvo la cuantificación del AgHBcr que será remitida al Laboratorio de Microbiología del Hospital Vall d’Hebron que actuará de laboratorio de referencia para su determinación. Para la determinación de los niveles séricos de AgHBcr se utilizará el ensayo Lumipulse G® HBcrG. Este ensayo, para uso exclusivo en investigación, utiliza tecnología CLEIA (inmunoensayo de enzimas quimioluminiscentes), y es capaz de cuantificar en U/ml en un rango de

mediciones entre 3 y 7 log U/ml (información disponible en: <https://www.fujirebio-europe.com/products-services/product-browser/lumipulser-g-hbcrag>).

Para la determinación de los marcadores serológicos (AgHBs, AcHBs, AcHBtotal, AcHBc-IgM, AcHBe, AgHBe) se utilizará el autoanalizador Infinity ® Abbott basado en microquimioluminiscencia.

La cuantificación de DNA VHB se realizará mediante la técnica basada en PCR tiempo real (Cobas®, Roche).

Reclutamiento de pacientes.

Se realizará a través de la consulta especializada, previo consentimiento informado, durante el periodo del estudio, ofreciéndole participar a todos los pacientes que acuden de forma consecutiva. En el caso de los pacientes que provengan de atención primaria se contactará con el médico referente para que derive al paciente a la consulta especializada.

En el primer semestre de 2019 casi 200 pacientes fueron identificados como pacientes con infección crónica por VHB en el Hospital Universitario de Jerez, de los cuales un tercio estaban en tratamiento activo o lo habían estado hasta hace 24 meses.

Análisis estadístico.

Se utilizará el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences v24 (SPSS v24). Los datos descriptivos de las variables recogidas se presentarán en forma de media y desviación estándar o mediana y rango según la forma en la dispersión de los datos. Las variables categóricas en forma de porcentajes. Para estudiar la asociación de los niveles de antígenos relacionados y el resto de variables explicativas se usarán análisis de la varianza y correlación según corresponda. Se construirán modelos de regresión lineal con la variable dependiente los niveles de AgHBcr con intención de encontrar predictores independientes de asociación.

Limitaciones.

- El número de pacientes esperados puede que no sea suficiente para alcanzar un poder suficiente del estudio en la detección de asociaciones significativas. Podría ser necesario prolongar la fase de reclutamiento del estudio.
- Podemos tener pérdidas de pacientes por pérdida de seguimiento en el caso de pacientes que sean seguidos en Atención Primaria, intentaremos minimizar las pérdidas realizando búsqueda activa de estos pacientes mediante llamadas telefónicas y contacto con su Médico de Atención Primaria referente.



7. Plan de Trabajo.

	1º semestre (3/19- 9/19)	2º semestre (10/19- 3/20)	3º semestre (4/20-9/20)	4º semestre (10/20-3/21)	5º semestre (4/21-9/21)
Elaboración del proyecto y formación del equipo investigador.					
Presentación al comité de ética provincial.					
Presentación del proyecto a convocatoria de proyectos financiados.					
Inclusión de pacientes y realización de determinaciones serológicas.					
Análisis preliminar de datos recogidos.					
Análisis estadístico de los datos.					
Difusión de resultados (congresos y revistas científicas)					

La presentación del proyecto servirá como trabajo fin de Máster del Máster Oficial en Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional de la Universidad Miguel Hernández. Además, el proyecto sentará las bases para mi tesis doctoral, iniciando preinscripción al Doctorado en septiembre de 2019. Se solicitará beca a la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) para jóvenes investigadores. Se solicitará financiación, entre otras, al Grupo de Estudio de las Hepatitis Víricas (GEHEP) en la convocatoria en septiembre de 2019 y a la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) en la próxima convocatoria disponible.

Mi papel será el de coordinar especialistas de primaria y digestivo que van a llevar a cabo el reclutamiento e inclusión de pacientes, además de ser nexo entre dichos especialistas y el laboratorio de Microbiología, recoger los datos una vez estén las determinaciones realizadas y elaborar comunicaciones a congresos y el artículo para la difusión de los resultados.

8. Aspectos Éticos.

Este estudio de investigación se realizará conforme a los principios éticos para las investigaciones médicas con seres humanos recogidos en la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial (AMM), la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, y se llevará a cabo cumpliendo la Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, los principios de las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos de las autoridades reglamentarias para la verificación de los documentos originales y la auditoría/inspección del estudio. Los investigadores, cuando procesen y traten los datos tomarán las medidas oportunas para protegerlos y evitar el acceso a los mismos de terceros no autorizados. Además, los investigadores solicitarán la evaluación ética de este estudio de investigación al Comité de Ética de la Investigación de Cádiz.



9. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados obtenidos o previsibles.

Es de especial importancia saber a qué pacientes con infección por VHB se debe hacer un seguimiento más estrecho, cuando iniciar tratamiento y cuando finalizarlo en condiciones de seguridad. Aunque ya se ha demostrado en otros trabajos la relación entre la concentración de AgHBcr y la actividad replicativa hepática del ANDccc este trabajo contribuiría a aumentar la evidencia disponible del AgHBcr como marcador adicional.

En resumen, el impacto en la práctica clínica de este trabajo se basaría en:

- Diferenciar entre hepatitis crónica e infección crónica con una sola muestra en aquellos pacientes con carga viral entre 2000 y 20000 UI/ml, sin necesidad de seguimiento prolongado.
- Incorporar este nuevo marcador para tomar decisiones de finalizar tratamiento.



10. Presupuesto.

1. Gastos de Personal.....	NO
2. Gastos de Ejecución	
a) Adquisición de bienes y contratación de servicios: Reactivos para la determinación de HBcrAg.	
- (600 determinaciones) (10 euros/test)	6000 euros
- Resto de determinaciones: forman parte de la práctica clínica establecida.	
b) Gastos de Viajes	
Inscripción congreso nacional y gastos de transporte y estancia.....	1000 euros
Subtotal	7000 euros
Costes indirectos (15% Fundación)	1050 euros
Total.....	8050 euros



11. Bibliografía.

1. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide Polymerase Inhibitor Sofosbuvir plus Ribavirin for Hepatitis C. *N Engl J Med* [Internet]. 3 de enero de 2013 [citado 16 de agosto de 2019];368(1):34-44. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1208953>
2. European Association for the Study of the Liver. K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* [Internet]. 1 de agosto de 2017 [citado 7 de agosto de 2019];67(2):370-98. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427875>.
3. Milich DR, Schödel F, Peterson DL, Jones JE, Hughes JL. Characterization of self-reactive T cells that evade tolerance in hepatitis B e antigen transgenic mice. *Eur J Immunol* [Internet]. 1 de junio de 1995 [citado 7 de agosto de 2019];25(6):1663-72. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/eji.1830250628>.
4. Flint SJ et al. *Principles of Virology*. 2ª ed. Washington: ASM Press; 2004:809.
5. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* [Internet]. abril de 2018 [citado 15 de julio de 2019];67(4):1560-99. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29405329>
6. Testoni B, Lebossé F, Scholtes C, Berby F, Miaglia C, Subic M, et al. Serum hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* [Internet]. abril de 2019 [citado 18 de julio de 2019];70(4):615-25. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827818325820>.
7. Maasoumy B, Wiegand SB, Jaroszewicz J, Bremer B, Lehmann P, Deterding K, et al. Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) levels in the natural history of hepatitis B virus infection in a large European cohort predominantly infected with genotypes A and D. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 1 de junio de 2015 [citado 15 de julio de 2019];21(6):606.e1-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25700889>

8. Riveiro-Barciela M, Bes M, Rodríguez-Frías F, Tabernero D, Ruiz A, Casillas R, et al. Serum hepatitis B core-related antigen is more accurate than hepatitis B surface antigen to identify inactive carriers, regardless of hepatitis B virus genotype. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 1 de noviembre de 2017 [citado 18 de julio de 2019];23(11):860-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28288829>
9. Mak L-Y, Wong DK-H, Cheung K-S, Seto W-K, Lai C-L, Yuen M-F. Review article: hepatitis B core-related antigen (HBcrAg): an emerging marker for chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 1 de enero de 2018 [citado 18 de julio de 2019];47(1):43-54. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.14376>.
10. Suzuki F, Miyakoshi H, Kobayashi M, Kumada H. Correlation between serum hepatitis B virus core-related antigen and intrahepatic covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol*. 2009;81:27-33.
11. Seto WK, Wong DK, Fung J, et al. Linearized hepatitis B Surface antigen and hepatitis B core-related antigen in the natural history of chronic World Health Organization. World Health Organization factsheets for chronic hepatitis B (Last updated July 2019). Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
12. Hepatitis B. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1173-1180.
13. Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut* 2015;64:1972–1984. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309809>. 1.
14. Chen EQ, Feng S, Wang ML, Liang L-B, Zhou LY, Du LY, et al. Serum hepatitis B core-related antigen is a satisfactory surrogate marker of intrahepatic covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B. *Sci Rep* 2017;7:173. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00111-0>.
15. Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau, G, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology*. 2004;126:1750–1758.
16. Wong DK, Tanaka Y, Lai CL, Mizokami M, Fung J, Yuen MF. Hepatitis B virus core-related antigens as markers for monitoring chronic hepatitis B infection. *J Clin Microbiol* 2007;45:3942e7.

17. Loeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis b viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678e86.
18. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology*. 2010;138:1747-1754.
19. Liaw Y-F. Clinical utility of HBV surface antigen quantification in HBV e antigen-negative chronic HBV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2 de septiembre de 2019 [citado 2 de septiembre de 2019];1-11. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41575-019-0197-8>
20. Honda M, Shirasaki T, Terashima T, Kawaguchi K, Nakamura M, Oishi N, et al. Hepatitis B virus (HBV) core-related antigen during nucleos(t)ide analog therapy is related to intra-hepatic HBV replication and development of hepatocellular carcinoma. *J Infect Dis* 2016;213:1096–1106. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv572>.
21. Chen C-J, Iloeje UH, Yang H-I. Long-Term Outcomes in Hepatitis B: The REVEAL-HBV Study. *Clin Liver Dis* [Internet]. noviembre de 2007 [citado 9 de septiembre de 2019];11(4):797-816. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17981229>
22. Alados Arboledas JC, Peña Benitez D, Blanco Rodriguez MJ et al. Infección por Virus de la Hepatitis B en el Área de Gestión Sanitaria norte de Cádiz. Comunicación P17, Reunión XXX SAMPAC. Jaén 2017.
23. Muñoz-Gámez JA , Salmerón J. Prevalencia de hepatitis B y C en España: se necesitan más datos. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013 mayo-junio; 105 (5): 245-8.

12. Anexos.

1. Modelo de hoja de información para el paciente y consentimiento informado.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación clínica en el que se le invita a participar de manera voluntaria.

Nuestra intención es que reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio.

Una vez que conozca el estudio se le pedirá que firme este formulario de consentimiento informado para participar en él. Su decisión sobre la participación en este estudio es voluntaria, es decir, es libre de decidir si participa o no. Su negativa a participar en este estudio no afectará a sus cuidados médicos.

También es libre de abandonar y retirar el consentimiento en cualquier momento sin que por ello se alteren sus cuidados médicos, la relación con los profesionales que cuidan de su salud ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

En la actualidad es difícil establecer mediante las pruebas serológicas habituales la fase de la enfermedad en la que se encuentra un paciente con hepatitis B crónica. Recientemente ha aparecido un nuevo marcador múltiple que se relaciona con la actividad viral que cuantifica diferentes antígenos relacionados con el core de la hepatitis B (AgHBcr). Además de los controles habituales que se realizan en consulta para ver la actividad viral, la muestra de sangre que se va a extraer se enviará a un laboratorio de referencia para analizar este nuevo marcador.

TÍTULO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN:

“UTILIDAD DE LOS ANTÍGENOS RELACIONADOS CON EL CORE (Ag HBcr) EN EL MANEJO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)”.

Persona responsable: Marta Santos Peña.

Dirección: Ctra. Circunvalación s/n. 11407. Jerez de la Frontera. Hospital de Jerez. Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología (Planta baja del edificio nuevo)

Teléfono de contacto: 956032053.

CONFIDENCIALIDAD

El acceso a sus datos clínico-asistenciales se realizará guardando la más estricta confidencialidad de forma que no se viole la intimidad de las personas participantes en el mismo. Sus datos serán objeto de un tratamiento disociado, de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable. Sólo tendrá acceso a esta información el Grupo de Investigación encargado del estudio, las Autoridades Sanitarias, los Comités Éticos de Investigación Clínica de los Centros Participantes, así como los estamentos oficiales públicos o privados que, por obligación legal o necesidad material, deban acceder a los datos a efectos del correcto desarrollo del proyecto investigación, de acuerdo con las buenas prácticas científicas.

Durante la realización del Estudio, se le garantiza el estricto cumplimiento de la **Ley 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos Personales**, así como su derecho de acceso, rectificación y cancelación de sus datos ante el investigador/a.

Los investigadores, cuando procesen y traten sus datos tomarán las medidas oportunas para protegerlos y evitar el acceso a los mismos de terceros no autorizados.

Usted tiene derecho a anular este consentimiento en cualquier momento.

Si usted anula este consentimiento, el investigador/a ya no utilizarán ni divulgarán durante más tiempo su información médica, a menos que esto sea necesario para proteger la integridad científica del estudio. Sin embargo, la anulación del consentimiento no afectará a los usos ni divulgaciones previas y su información médica será eliminada de los registros del estudio. Hasta que usted anule el consentimiento, éste continuará siendo válido y vigente.

Usted puede ejercer en cualquier momento, los derechos de acceso, rectificación, cancelación u oposición en el ámbito reconocido por la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, a través del responsable del Estudio de Investigación:

Dra. Santos Peña

Tf.: 956 032053

UGC Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica del Hospital SAS de Jerez.

Carretera de Circunvalación s/n. CP: 11407. Jerez de la Frontera

En ningún caso el ejercicio de este derecho condicionará la manera en la que usted será tratado por los responsables clínicos del ensayo en el que participa.

Los resultados y cualquier otra información científica obtenida de este estudio pueden ser presentados a publicaciones científicas, organismos, agencias o entidades públicas, nacionales y de otros países. Sin embargo, a usted sólo se le identificará con un código y con el número de sujeto. Su nombre o identidad no aparecerán en ningún informe, resultado o publicación relacionada con el estudio.

Usted recibirá una copia firmada de esta hoja de información para que la guarde o para que la comente con su médico, familia o con cualquier persona que desee comentarla.

Si en algún momento usted desea obtener una información más detallada y si desea hacer alguna pregunta o aclarar algún tema relacionado con el estudio de investigación, por favor, no dude en ponerse en contacto con los investigadores:

Dra. Santos Peña. Teléfono: 956 0320

CONSENTIMIENTO INFORMADO (CI)

He leído y comprendido este documento y se me ha explicado su contenido.

He podido hacer preguntas sobre el estudio de investigación titulado “*UTILIDAD DE LOS ANTÍGENOS RELACIONADOS CON EL CORE (AgHBcr) EN EL MANEJO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)*”.

He hablado con el profesional sanitario informador:

D/Dña.....

Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.

Comprendo el propósito de este estudio de investigación.

Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Otorgo libremente mi consentimiento para que mis datos sean incluidos en el mencionado estudio de investigación.

Mediante el presente documento y en virtud del derecho a la propia imagen, reconocido y regulado por la Ley Orgánica 1/1982, de 5 de mayo, sobre protección civil del derecho al honor, a la intimidad personal y familiar y a la propia imagen, **no autorizo y expresamente no consiento** la utilización de mis imágenes para su difusión, distribución, reproducción y comunicación pública en prensa, revistas, folletos, catálogos y/o similares e incluso en páginas Web y otros medios multimedia que pudieran crearse.

Paciente Nombre Completo en Mayúsculas: (Pegatina)	
DNI:	Fecha:
Firmado:	

2. Hoja de recogida de datos.

CÓDIGO PACIENTE

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Sexo: M H

Fecha de nacimiento

Edad

Nacionalidad

VARIABLES CLÍNICAS

Enfermedad hepática establecida (fibroscan o ecografía).

SI:

NO

Fibroscan

Fase infección VHB

Child

Meld

Descompensación hepática

Inicio de tratamiento

Antiviral

VARIABLES SEROLÓGICAS Y BIOQUÍMICAS

Fecha extracción.

AgHBcrAg		ALT	
AgHBsqt		FG (CKD-EPI)	
AcHBs		BT	
AcHBc		Albúmina	
AgHBc		INR	
AcHBc			
DNA VHB cuantificado			

