

Grupo de Estudio de Hepatitis. GEHEP

Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

PROYECTO DE INVESTIGACION GEHEP

1. Datos del proyecto

Título del proyecto:

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

Investigador principal:

Juan Carlos Alados Arboledas

Personal participante en el proyecto:

Abierto a todos los centros hospitalarios del SNS preferentemente miembros de GEHEP.

Para ello deberán contactar con el IP: Juan Carlos Alados Arboledas

juanc.alados.sspa@juntadeandalucia.es

2. Resumen del proyecto

Objetivos:

- Implantación del diagnóstico en un solo paso de la infección por virus de la hepatitis B y cuantificar los antígenos relacionados con el core de la hepatitis B (AgHBcr) en pacientes con infección crónica (naïve y en tratamiento) y analizar su correlación con las diferentes fases de la infección/enfermedad según las definiciones actuales de las últimas guías de la EASL, con el fin de mejorar el diagnóstico y “linkage to care” de los pacientes con infección crónica VHB mediante el establecimiento de grupos de trabajo que coordinen Atención Primaria, Microbiología, Enfermedades infecciosas y Digestivo.

Metodología: Estudio multicéntrico ambispectivo a desarrollar en centros pertenecientes al Sistema Nacional de Salud y pertenecientes a GEHEP.

Fases del estudio:

- 1.- Fase retrospectiva: Revisión de BBDD de los laboratorios e historias clínicas durante los últimos 5 años (2014-2019) para calcular la tasa de infección crónica, distribución según variables epidemiológicas y clínicas, derivación desde Atención Primaria a especialistas y tratamiento de pacientes.
- 2.- Fase de implantación del diagnóstico en un solo paso (Dx1P) en los nuevos diagnósticos de infección. A las muestras de pacientes en las que se detecte AgHBs en ausencia de AcHBc-IgM, se les determinará carga viral VHB, AgHBcr y se cuantificará el AgHBs. Se incluirá un comentario informativo sobre fase de infección que refuerce la necesidad de que el paciente sea revisado por el especialista.
- 3.- Fase prospectiva. Seguimiento de los pacientes que hayan entrado en el estudio durante dos años para determinar: nuevos casos diagnosticados, casos antiguos no derivados a especialista, tasa de derivación tras el Dx1P, tasa de pacientes tratados, evolución de los marcadores virológicos y bioquímicos en pacientes tratados y no tratados. Analizar las tomas de decisión relacionadas con la determinación de HBcrAg.

3. Memoria del proyecto

JUSTIFICACION

En la actualidad la hepatitis B (HB) afecta a más de 292 millones de personas, correspondiendo más del 90% a Asia y Africa (1). Menos del 10% de las personas con

hepatitis B están diagnosticadas y sólo una pequeña fracción de las personas diagnosticadas ha recibido tratamiento. Los datos disponibles a nivel Europeo sobre prevalencia de HB son escasos y poco representativos **(2-4)**. En España, no existen registros actualizados y sólo se dispone de estudios locales. En la Comunidad de Madrid (5), la seroprevalencia de HB se sitúa en el 10,1% siendo la de portadores de antígeno “s” (AgHBs) de 0,6%. Otros trabajos describen prevalencias más elevadas y variadas (0.27-1.69%) (6). Es importante destacar más de la mitad de los pacientes infectados desconocen su estado (7).

Una revisión reciente de nuestro grupo sobre una población aproximada de 400.000 habitantes, detectó en el periodo 2004-2015 a 1136 pacientes con infección crónica (8); si nos basamos en la prevalencia estimada por Muñoz-Gámez (6), concluiríamos que accedieron al sistema sanitario menos de la mitad de los portadores crónicos de dicha población. Sólo el 33% de los pacientes de esta serie disponían de carga viral VHB y algo menos (30%) habían sido visto por un especialista en Medicina Interna o Digestivo (8).

La última Guía EASL de manejo de la hepatitis B (9), destaca la importancia de diferenciar los casos de infección que necesiten un seguimiento más estrecho y/o tratamiento (hepatitis crónica), de aquellos con sólo infección crónica. Los criterios utilizados son clínicos y de laboratorio, jugando un papel fundamental el grado de fibrosis, valores de ALT y carga viral VHB. Las oscilaciones a lo largo del tiempo de ALT como de DNA obligan a un seguimiento estrecho de al menos un año para poder clasificar de forma correcta a los pacientes. Se han propuesto alternativas a este seguimiento tales como la cuantificación de DNA y AgHBs, basadas en que niveles de DNA ≤ 2.000 UI/mL y de AgHBs < 1.000 UI/mL se asocian con infección crónica sin actividad (10-12).

En la actualidad se investiga sobre otros marcadores no invasivos como la cuantificación en suero de los antígenos relacionados con el core (AgHBcr), que guardan una buena correlación con ADNccc y la actividad replicativa intrahepática, que ayudarían a la clasificación de pacientes e incluso a la toma de decisiones sobre

discontinuar el tratamiento (13-15).

La mayoría de los laboratorios de microbiología sólo hacen de rutina las determinaciones serológicas, no determinando la carga viral salvo petición expresa del especialista, lo cual puede originar retraso en toma de decisiones y pérdida de pacientes, sobre todo de aquellos con menos manifestaciones clínicas. Nuestro grupo ha trabajado en la implantación del diagnóstico de la hepatitis C en un solo paso (Dx1P), es decir en la determinación sobre la misma muestra de anticuerpos frente a virus de la hepatitis C y posterior determinación de RNA mediante técnicas moleculares, demostrando su utilidad clínica y eficiencia (16, 17). Creemos que el paciente con infección por VHB se beneficiaría de la realización de la carga viral DNA sobre la misma muestra en la que se detecta y cuantifica AgHBs, y junto a la determinación de los niveles de Ag-HBcr podría ser determinante a la hora de tomar una decisión clínico-terapéutica.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modeling study. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 3, 383-403 (2018)
- 2.- WHO. June 2016. ESTRATEGIA MUNDIAL DEL SECTOR DE LA SALUD CONTRA LAS HEPATITIS VÍRICAS 2016-2021. HACIA EL FIN DE LAS HEPATITIS VÍRICAS (<https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/es>)
- 3.- WHO 2017. INFORME MUNDIAL SOBRE LAS HEPATITIS, 2017 <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>)
- 4.- European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
- 5 - García Comas L, Ordobás M, Sanz JC , Ramos B, García J, Cevallos C, Verdejo J, Barranco D, Astray J, Echevarría JM, Ortiz M, del Amo J, Moreno S.

IV Encuesta de serovigilancia de la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Dirección General de Atención Primaria. Documento Técnico de Salud Pública xxx, Madrid 2015.

6- Muñoz-Gámez JA, y Salmerón J. Prevalencia de la hepatitis B y C en España: se necesitan más datos. Rev Esp Enf Dig, 2013; 105:245-8

7.- European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C epidemiology in selected population groups in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2018

8.- Alados Arboledas JC, Peña Benítez D, Blanco Rodríguez MJ, Torres Martos E, Sánchez Calvo JM, López Prieto MD. Infección por Virus de la Hepatitis B en el Área de Gestión Sanitaria norte de Cádiz. Comunicación XXX Reunión SAMPAC. Jaén 2017.

9.- EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology 2017 vol. 67 j 370–398

10.- Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. Gastroenterology. 2010; 139(2): 483–90.

11.- Liu J, Yang HI, Lee MH, et al. Serum levels of hepatitis B surface antigen and DNA can predict inactive carriers with low risk of disease progression. Hepatology 2016;64:381–389.

12 - Liaw YF. Clinical utility of HBV surface antigen quantification in HBV e antigen negative chronic HBV infection. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0197-8>

13.- Mak LY, Wong DKH, cheung KS, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Review article: hepatitis B core-related antigen (HBcrAg): an emerging marker for chronic hepatitis B infection. Aliment Pharmacol Ther. 2017; 47:43-54. DOI:10.1111/apt.14376.

14.-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

15.- 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 hepatitis B. Clin Microbiol Infect. 2014;20:1173-1180.

16.- Casas et al, Towards the elimination of hepatitis C: Implementation of reflex testing in Andalusia. Revista Española de Enfermedades Digestivas, en prensa

17.- García F, Domínguez-Hernández R, Casado M, Macías J, Téllez F, Pascasio JM, Casado MA, Alados JC. La simplificación del proceso de diagnóstico de la hepatitis C crónica es una estrategia coste-efectiva. EIMC 2019 DOI: 10.1016/j.eimc.2019.03.001

Hipótesis: La incorporación de la determinación de los antígenos relacionados con el core del Virus de la hepatitis B (AgHBcr-VHB) a los marcadores serológicos actuales, permitirá tomar decisiones de forma más fundamentada en el manejo de la infección crónica.

Objetivos:

Primario.

- Incorporación de la determinación de los antígenos relacionados con el core (AgHBcr) y cuantificación de antígeno “s” (qAgHBs) en el manejo de los pacientes VHB, valorando el impacto en su manejo y toma de decisiones terapéuticas.

Secundarios.

- Implantación del diagnóstico en un solo paso (cuantificación de ADN-VHB en todas las muestras que, por primera vez se detecte antígeno “s” y a aquellas a las que nunca se les haya determinado

- Descripción de la epidemiología de la hepatitis B en diferentes áreas de la geografía española, con especial interés en variables demográficas como raza, país de origen, nivel socio económico y factores/prácticas de riesgo (adicciones, procede).
- Mejorar el diagnóstico y “linkage to care” de los pacientes con infección crónica VHB mediante el establecimiento de grupos de trabajo que coordinen Atención Primaria, Microbiología, Enfermedades infecciosas y Digestivo.
- Elaborar unas recomendaciones para el manejo de la VHB en el laboratorio de microbiología y difusión a nivel de autoridades sanitarias y sociedades científicas (Sociedad Española de Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica, Sociedad Española de Patología Digestiva, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, etc).
- Establecimiento de medidas preventivas en caso de identificarse subgrupos más vulnerables

Metodología: diseño, sujetos, variables, recogida y análisis de datos y limitaciones del estudio (máximo 3 páginas):

Diseño

Estudio multicéntrico ambispectivo a desarrollar en centros pertenecientes al Sistema Nacional de Salud.

Fases del estudio:

1.- Fase retrospectiva: Revisión de BBDD de los laboratorios durante los últimos 5 años (2014-2019) para calcular la tasa de infección crónica, distribución según variables epidemiológicas y clínicas, derivación desde Atención Primaria a especialistas y tratamiento de pacientes.

2.- Fase de implantación del diagnóstico en un solo paso (Dx1P) en los nuevos diagnósticos de infección. A las muestras de pacientes en las que se detecte AgHBs en ausencia de AchBc-IgM, se les determinará carga viral VHB, AgHBcr y se cuantificará el AgHBs. Se incluirá un comentario informativo sobre fase de infección que refuerce la necesidad de que el paciente sea revisado por el especialista.

3.- Fase prospectiva. Seguimiento de los pacientes que hayan entrado en el estudio durante dos años para determinar: nuevos casos diagnosticados, casos antiguos no derivados a especialista, tasa de derivación tras el Dx1P, tasa de pacientes tratados, evolución de los marcadores virológicos y bioquímicos en pacientes tratados y no tratados. Analizar las tomas de decisión relacionadas con la determinación de HBcrAg.

Sujetos

Se seleccionarán los individuos con infección crónica por el virus de la hepatitis B definidos como aquellos en los que se detecte antígeno "s" (AgHBs) durante más de 6 meses.

Criterios de inclusión: Pacientes con hepatitis crónica que acepten entrar en el estudio.

Criterios de exclusión: Nos disponer de muestra suficiente para las diferentes pruebas serológicas y TAN (técnicas de ácidos nucleicos) o no dar consentimiento.

Duración del estudio

El tiempo total de ejecución lo estimamos en 24/36 meses.

Pérdidas

Pacientes que no sean seguidos al menos una vez al año. Estimamos que no será superior al 15%.

Tamaño muestral

Una muestra aleatoria de **102** individuos por centro es suficiente para estimar, con una confianza del 95% y una precisión de +/- 5 unidades porcentuales, un porcentaje poblacional que previsiblemente será de alrededor del 6% en una población de referencia de 400.000 habitantes. En porcentaje de reposiciones necesaria se ha previsto que será del 15%.

Variables

VARIABLES

Demográficas:

- Sexo.
- Edad.
- Nacionalidad.
- Nivel de estudios

Clínicas:

- Año en que se detectó infección
- Seguimiento por especialistas
- Fibroscan.
- Encefalopatía. Ascitis.
- Tratamiento.
- Antiviral utilizado.
- Consumo de sustancias adictivas

- Coinfección (VHC, VIH)

Laboratorio:

- Marcadores serológicos:
 - AcHBs
 - AcHBc totales
 - AcHBc-IgM
 - AcHBe
 - AgHBe
 - AgHBs cuantificado
 - AgHBcr cuantificado
 - Carga viral VHB
 - Genotipo viral (secuenciación)
 - Ac VHD
- Alanina aminotransferasa (ALT).
- Aspartato aminotransferasa (AST)
- Filtrado glomerular (CKD-EPI).
- Bilirrubina total.
- Albúmina.

- INR.
- Valor escala de Child-Pugh.
- Valor MELD.
- APRI/FIB4

Recogida y monitorización de datos

Toda la información reseñada será recogida en un formulario electrónico y grabada en una base de datos común que no incluirá datos que permitan la identificación del paciente. Una vez que se compruebe que el enfermo cumple criterios de inclusión y que no hay criterios de exclusión se procederá a grabar sus datos basales.

7. Plan de Trabajo.

	1º semestre	2º semestre	3º semestre	4º semestre	5º semestre
Elaboración del proyecto y formación del equipo investigador.					
JCA, MSP, AA, FGG					
Presentación al comité de ética provincial.					
JCA					
Presentación del Proyecto a convocatorias.					
JCA, MSP					
Recogida de datos de la Fase retrospectiva					
MSP, ETM....					
Reclutamiento de pacientes					

MSP, Digestivo					
Análisis de muestras					
JCA, ETM, JMSC....					
Análisis de resultados					
JCA, MSP,ETM					
Difusión de resultados (congresos y revistas científicas)					
JCA, MSP, AA, FGG					

Limitaciones del estudio.

Aunque el acceso al Sistema Sanitario Público (SSP) es generalizado, existe un grupo de población que no accede rutinariamente a éste, bien por que recibe asistencia mediante sanidad privada u otros centros no pertenecientes al SSP.

El tamaño muestras podría ser otra limitación que nos podría inducir a prolongar la duración del estudio.

Aspectos éticos de la investigación

Fase retrospectiva: se anonimizarán los datos procedentes del Sistema de Información de Laboratorio, los cuales se utilizan para la preparación de informes de seguimiento, de forma que no sea posible la identificación de casos.

Fase prospectiva: se les solicitará la firma del consentimiento informado para su participación en el estudio.

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.

4. Financiación del proyecto (concedida o prevista solicitar)

Actualmente el proyecto no tiene financiación, estando previsto participar en la próxima convocatoria de GEHEP/SEIMC, así como otras oportunidades de entidades públicas o privadas.

¿El proyecto ha pasado el Comité de Ética de la Investigación Clínica?

En trámites

Si

☐

No

☐

5. Producción científica esperada

Comunicación a Congreso

X

Artículo científico

X

Tesis Doctoral

X

Otros (especificar)

☐

6. Firma de los investigadores		
Coordinador		
Juan Carlos Alados Arboledas	Hospital Universitario de Jerez de la Frontera	
Marta Santos Peña	Hospital Universitario de Jerez de la Frontera	
Eva Torres Martos	Hospital Universitario de Jerez de la Frontera	
Antonio Aguilera	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela	
