



**SOLICITUD DE PROYECTO DE
INVESTIGACIÓN VIII CONVOCATORIA
GEHEP**

1. Datos del proyecto:

Título del proyecto: Utilidad de la cuantificación del HBsAg en la caracterización de la infección crónica por el VHB

Investigador principal: Raquel Carracedo Montero, Antonio Aguilera Guirao

Entidad Solicitante: Fundación Pública Galega Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago

Responsable de la entidad: Isabel Lista García

Dirección: Travesía da Choupana S/N, 15706

Ciudad: Santiago de Compostela

Tfno: +34 981 955 307

2. Resumen del proyecto:

Objetivos: Determinar si existe una asociación significativa entre el valor cuantitativo del HBsAg y distintas variables clínicas, demográficas y virológicas como la carga viral, el genotipo, el sexo, la edad o el nivel de ALT en los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B.

Metodología: Se llevará a cabo un estudio observacional transversal multicéntrico analítico prospectivo en el que se incluirán todos los pacientes portadores del HBsAg mayores de 18 años que acudan a los centros participantes entre enero de 2026 y diciembre de 2027, independientemente de si se trata de una infección ya conocida a seguimiento o de un nuevo diagnóstico.

A todos los pacientes incluidos en el estudio, y siguiendo la práctica clínica habitual de nuestros centros, se les realizará la determinación cuantificada del HBsAg. Asimismo, se recogerán las variables clínico-epidemiológicas de interés de cada uno de ellos. Cada paciente será registrado una única vez, por lo que si acudiese dos o más veces a consulta durante el período de estudio solo se tendrán en cuenta los datos de la primera visita para el análisis estadístico posterior.

Una vez finalizado el período de recogida de datos (enero 2026-diciembre 2027) se llevará a cabo un análisis estadístico detallado para determinar si existe una

asociación entre los valores de HBsAg cuantificado y alguna o algunas de las variables clínico-epidemiológicas.

3. Memoria del proyecto:

Justificación, antecedentes y estado actual del tema (máximo tres páginas):

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) sigue siendo un importante problema de salud pública a nivel global a pesar de que existe una vacuna eficaz. El VHB es el responsable de unas 820.000 muertes anuales, principalmente como consecuencia de la cirrosis y el hepatocarcinoma (1,2).

La evolución de la infección por el VHB es heterogénea y depende de factores del propio virus y del huésped. Tradicionalmente, el seguimiento de la infección se ha basado en la carga viral del VHB, la presencia del HBeAg, el nivel de transaminasas en suero y el grado de fibrosis hepática (1,2). Sin embargo, en los últimos años un nuevo parámetro ha adquirido relevancia como biomarcador complementario en el manejo de la infección crónica por el VHB: la cuantificación del HBsAg (3,4). Este marcador tiene la ventaja de que refleja tanto la replicación viral residual como la expresión del ADN viral integrado en el cromosoma del hepatocito (5).

Estudios recientes han mostrado que los niveles de HBsAg se correlacionan con la fase de la infección y con el estado HBeAg, por lo que ayudan a diferenciar infección crónica activa e inactiva (5,6). Además, la cinética del HBsAg es útil para predecir respuesta al tratamiento y la probabilidad de alcanzar la cura funcional, definida como pérdida del HBsAg (3,7).

Las guías clínicas actuales de la EASL recomiendan el uso del HBsAg cuantificado como marcador complementario en la estratificación y seguimiento de pacientes (8). No obstante, la aplicación del HBsAg cuantitativo en la práctica clínica diaria es aún limitada.

Son escasos los estudios que evalúen la relación entre la cuantificación del HBsAg y variables clínico-epidemiológicas, como edad, sexo, coinfecciones o exposición previa a antivirales, o factores virológicos como el genotipo o la carga viral del VHB (1,4). Identificar estas posibles asociaciones permitiría mejorar la estratificación de pacientes, personalizar las estrategias terapéuticas y definir criterios más precisos de seguimiento (2,5,8).

En este contexto, nos proponemos llevar a cabo el presente proyecto con el propósito de analizar el papel del HBsAg cuantitativo como biomarcador clínico aplicado en combinación con variables epidemiológicas y clínicas, contribuyendo a generar evidencia útil para la toma de decisiones y alineada con las recomendaciones para el manejo de la hepatitis B crónica.

Bibliografía (máximo una página):

1. Hudu SA, Shinkafi SH, Jimoh AO. A critical review of diagnostic and prognostic markers of chronic hepatitis B infection. *Med Rev.* 1 de junio de 2024;4(3):225-34.
2. World Health Organization. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection [Internet]. 2024 [citado 27 de octubre de 2025]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903?utm_source=chatgpt.com
3. Mahajan A, Kharawala S, Desai S, Kendrick S, Das J, Gielen V. Association of Hepatitis B Surface Antigen Levels With Long-Term Complications in Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Systematic Literature Review [Internet]. 2024 [citado 3 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jvh.13988>
4. Agarwal R, Gupta E, Samal J, Rooge S, Gupta A. Newer Diagnostic Virological Markers for Hepatitis B Virus Infection. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol.* 2024;14(2):214-20.
5. Liu Y, Wu D, Zhang K, Ren R, Liu Y, Zhang S, et al. Detection technology and clinical applications of serum viral products of hepatitis B virus infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 5 de julio de 2024;14:1402001.
6. Maimunah U, Wardhani P, Wungu CDK, Rahmanda AF, Kurniawan AA, Palayukan A. Correlation between quantitative HBsAg and quantitative HBV DNA in chronic hepatitis B patients: a systematic review and meta-analysis. *Egypt Liver J.* 21 de mayo de 2024;14(1):35.
7. Kılıç Tekin M, Sürme S, Yıldırım M. The Role of Quantitative HBsAg Levels in Chronic Hepatitis B Infection. *Istanb Med J.* 14 de agosto de 2024;229-35.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection - *Journal of Hepatology* [Internet]. 2025 [citado 27 de octubre de 2025]. Disponible en: https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278%2825%2900174-6/fulltext?utm_source=chatgpt.com

Hipótesis:

Existe una asociación entre el valor de la cuantificación del HBsAg y las variables clínico-epidemiológicas de los pacientes con hepatitis B.

Objetivos:

Objetivo principal: Determinar si existe una asociación significativa entre el valor cuantitativo del HBsAg y distintas variables clínicas, demográficas y virológicas: edad, sexo, país de origen, carga viral VHB, genotipo VHB, tratamiento actual VHB, HBeAg y anti-HBe, coinfección con VHD, VHC y/o VIH, niveles de AST, ALT, GGT y bilirrubina total, grado de fibrosis.

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

Diseño: estudio observacional transversal multicéntrico analítico prospectivo llevado a cabo desde los Servicios de Microbiología de varios hospitales del territorio nacional: Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Hospital Universitario Clínico San Cecilio (Granada), Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín y Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid). Este estudio tendrá una duración de dos años (enero 2026- diciembre de 2027).

Sujetos: se incluirán todos los pacientes portadores del HBsAg mayores de 18 años que acudan a consulta en los centros participantes durante el período de estudio, tanto si se trata de una infección previamente conocida a seguimiento como si es un nuevo diagnóstico.

Variables: edad (años), sexo (hombre/mujer), país de origen, vía de transmisión (parenteral/sexual/vertical/otros/desconocida), coinfección VHD (anti-VHD, carga viral y genotipo), coinfección con VHC (anti-VHC y carga viral), coinfección con VIH (anti-VIH y carga viral), HBsAg cuantificado (UI/mL), HBeAg (positivo/negativo), anti-HBe (positivo/negativo), carga viral VHB (UI/mL), genotipo VHB (A-J), tratamiento actual VHB (tenofovir/entecavir/otros), ALT (U/L), AST (U/L), GGT (U/L), bilirrubina total (mg/dL), plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$), grado de fibrosis (elastrografía (kPa) e índice FIB-4). El valor del índice FIB-4 se calculará aplicando la siguiente fórmula: $\text{FIB-4} = (\text{Edad (años)} \times \text{AST (U/L)}) / (\text{Plaquetas (mm}^3) \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}$

Recogida y análisis de datos: la recogida de datos se llevará a cabo entre enero de 2026 y diciembre de 2027, previa aprobación por parte del Comité de Ética correspondiente. Posteriormente, se realizará el análisis estadístico pertinente. Se realizará un análisis descriptivo de todas las variables. Las variables continuas se expresarán como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico según su distribución, mientras que las categóricas se presentarán como frecuencias y porcentajes. La distribución del HBsAg cuantificado se evaluará

mediante test de normalidad; si no sigue una distribución normal, se aplicará transformación logarítmica (\log_{10}).

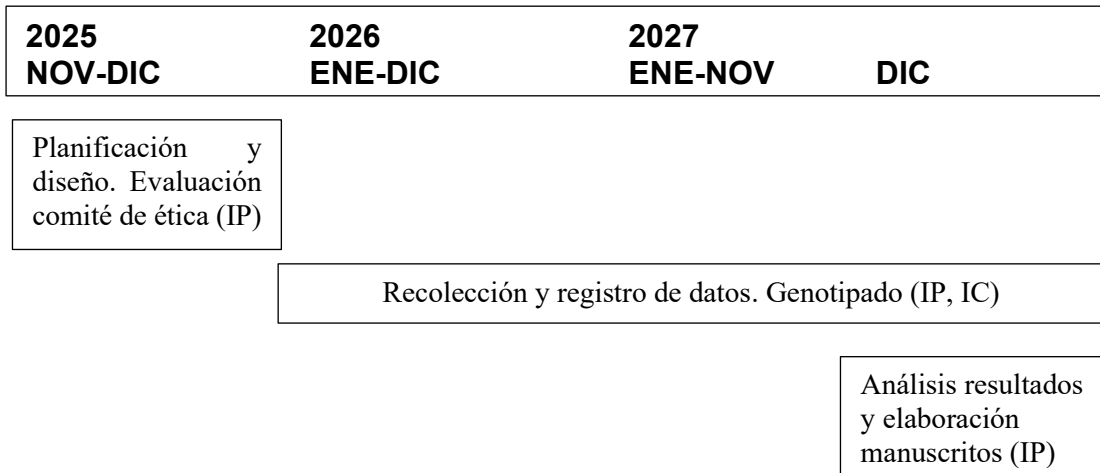
Para explorar asociaciones bivariantes, se usarán pruebas de comparación de medias o rangos: t-test o ANOVA para variables continuas normales y Mann-Whitney U o Kruskal-Wallis para variables no normales; las asociaciones con variables continuas se evaluarán mediante correlación de Pearson o Spearman según corresponda.

Finalmente, se construirá un modelo de regresión lineal múltiple con \log (HBsAg) como variable dependiente para identificar factores asociados, incluyendo edad, sexo, genotipo, tratamiento, coinfecciones y marcadores bioquímicos como ALT, AST y grado de fibrosis (FIB-4), ajustando por posibles confusores. Se considerará significación estadística $p < 0,05$.

Limitaciones:

- El ensayo cuantificado del HBsAg está disponible desde hace relativamente poco tiempo por lo que aún son pocos los datos publicados en cuanto a asociación con distintas variables, por lo que es posible que cuando se analicen los datos recogidos en este estudio no se encuentre ninguna asociación.
- Aunque el proyecto se limita a cuatro comunidades autónomas, se espera que los datos derivados de este estudio puedan extrapolarse al territorio nacional en su conjunto.

4. Etapas de desarrollo y distribución de las tareas del equipo investigador (insertar cronograma):



Este cronograma se complementará con el envío de comunicaciones a congresos nacionales e internacionales según se vayan generando resultados. Se priorizarán aquellas reuniones científicas relevantes para el área de las hepatitis como, por ejemplo, el Congreso de SEIMC o GEHEP. Se irá organizando en función de las fechas de celebración de cada uno de ellos.

Distribución de tareas:

- **IPs:** diseño, planificación y ejecución del estudio; supervisión del equipo investigador; gestión de recursos; recolección y registro de datos; genotipado; análisis, interpretación y publicación de los resultados; difusión de los resultados en congresos científicos.
- **ICs:** recolección y registro de datos; genotipado; difusión de los resultados en congresos científicos; aprobación de los borradores de los manuscritos.

5. Experiencia del equipo investigador sobre el tema (máximo una página):

El equipo investigador que llevará a cabo este proyecto cuenta con una amplia experiencia en diagnóstico y seguimiento de hepatitis virales así como en aplicación de metodologías novedosas en el diagnóstico microbiológico, como el DUSP o la agrupación de muestras.

Los investigadores incluidos en este estudio han participado en numerosos proyectos centrados en las distintas hepatitis virales (B, C y Delta), incluyendo estudios de prevalencia tanto en poblaciones vulnerables como en población general y estudios piloto para validar nuevas metodologías que faciliten el diagnóstico. A destacar:

- Cribado etario VHC en Galicia (2023 – actualidad). El algoritmo de agrupación de muestras para el diagnóstico de la hepatitis C diseñado y validado por este equipo en colaboración con otros hospitales del Sistema Nacional de Salud ha permitido que desde el año 2023 se esté llevando a cabo un cribado etario del VHC en Galicia. Actualmente, ya se han procesado más de 300.000 muestras con un coste mínimo gracias a que esta estrategia de cribado es coste-efectiva y, además, dominante.
- Epidemiología de la infección por el virus de la hepatitis delta (VHD) en Galicia: situación actual (2023-2024): parte del equipo de trabajo ha llevado a cabo un estudio para determinar la prevalencia e incidencia real de la hepatitis Delta en Galicia en colaboración con todos los Servicios de Microbiología del SERGAS. Este estudio no solo ha permitido conocer la situación real del virus en la Comunidad Autónoma sino que ha sido clave para la implementación del diagnóstico doble reflejo en todos los hospitales del SERGAS. Los resultados han sido publicados en una revista de alto impacto (Revista Española de Enfermedades Digestivas, Q1) y forma parte de la tesis doctoral de la coIP (RCM).
- Double Reflex Hepatitis Delta Diagnosis Across Spain (2024-actualidad): parte del equipo investigador está participando activamente en el estudio nacional que tiene por objetivo conocer la situación actual del VHD en España y promover la implementación del diagnóstico doble reflejo en todos los Servicios de Microbiología del territorio nacional.
- Diseño y validación de la metodología de agrupación de muestras (pooling) para el diagnóstico doble reflejo de la infección por el VHB/VHD (2025-actualidad). A raíz del éxito que ha supuesto la aplicación en vida real de la agrupación de muestras para el diagnóstico de la hepatitis C, hemos puesto en marcha un nuevo estudio con el objetivo de validar este mismo sistema para el diagnóstico de la hepatitis B. Los resultados preliminares, presentados en varios congresos nacionales, son prometedores y además se prevé que se pueda llevar a vida real gracias al apoyo de la directora general de Salud Pública de Galicia. Al igual que el estudio de VHD en Galicia, este proyecto forma parte de la tesis doctoral de uno de los investigadores colaboradores (SMG).

Por último, a modo informativo, el investigador principal y algunos de los investigadores colaboradores han sido invitados en numerosas ocasiones como ponentes expertos en hepatitis a distintos congresos, como el Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, y han participado en paneles de expertos para la redacción de documentos consenso como, por ejemplo, el documento *Recomendaciones para el diagnóstico integral de las hepatitis virales crónicas en una única extracción analítica*.

Asimismo, el equipo investigador ha sido muy proactivo en los últimos congresos tanto de SEIMC como de GEHEP en el área de las hepatitis virales, aportando un importante número de comunicaciones a los mismos.

6. Capacidad del proyecto de fomentar sinergias en GEHEP. Beneficios esperados para el Grupo (máximo una página):

El carácter multicéntrico de este proyecto tiene como finalidad consolidar y ampliar las redes de colaboración previamente establecidas entre nuestros centros, promoviendo un trabajo coordinado mediante un protocolo común y objetivos compartidos. El equipo de trabajo incluirá tanto expertos con amplia experiencia en el ámbito de las hepatitis virales como residentes y adjuntos jóvenes, favoreciendo así el intercambio de conocimientos y la transferencia metodológica intergeneracional. Este enfoque contribuirá a fortalecer la cohesión interna del grupo y a garantizar la continuidad científica del mismo mediante la incorporación activa de nuevos miembros.

Como beneficio directo para GEHEP, se prevé que los resultados del estudio tengan un impacto científico relevante y una difusión activa mediante comunicaciones en congresos nacionales e internacionales —incluido el congreso del propio grupo— así como publicaciones en revistas científicas indexadas. Por lo tanto, este proyecto contribuirá a incrementar la visibilidad, la producción científica y el posicionamiento de GEHEP como grupo de referencia nacional en hepatitis virales además de abrir oportunidades para futuras colaboraciones multicéntricas.

7. Plan de difusión y divulgación (máximo una página):

Los resultados obtenidos en este estudio, independientemente de si son los esperados o no, serán publicados.

Mientras el estudio esté en marcha, se elaborarán comunicaciones para distintos congresos en los que se mostrarán los resultados preliminares que se vayan obteniendo. Los congresos seleccionados dependerán del calendario anual pero se priorizarán los organizados por SEIMC y GEHEP.

Una vez finalizado el estudio, se redactará como mínimo un manuscrito con todos los resultados obtenidos y se publicará, preferiblemente, en una revista de alto impacto (Q1).

8. Presupuesto solicitado. Justificación detallada de las diferentes partidas:

Desglose presupuestario:

1. Gastos de Personal.....	0
2. Gastos de Ejecución	9.462,19 €
A) Adquisición de bienes y contratación de servicios.....	6.912,19 €
B) Gastos de Viajes	2.550 €
Subtotal	9.462,19 €
Costes indirectos.....	0
Total	9.462,19 €

Justificación:

Contratación de servicios

Licencia anual IBM® SPSS Statistics: este software será utilizado para llevar a cabo el análisis estadístico de los datos obtenidos en el estudio. Se contratará una licencia anual durante el segundo año del estudio para poder ir analizando los resultados preliminares antes de que acabe el estudio. El precio actual de un licencia anual es de 1.320 € ----- **1.597 €**

Servicio de traducción y revisión de inglés: los manuscritos se redactarán en español y posteriormente se contratará a un traductor experto para elaborar la versión en inglés. El precio de revisión de un manuscrito de 1.000-5.000 palabras es de unos 380 €. ----- **380 €**

Contrato Open Acces de los manuscritos: al ser un proyecto financiado con fondos públicos, consideramos que los resultados derivados del proyecto deben ser de acceso libre. Por ello, todos los manuscritos derivados del estudio se publicarán de forma abierta. El precio medio de publicación de acceso libre es de 1.500 € (sin gráficos a color) ----- **1.500 €**

Adquisición de bienes

Centrifuge 5420, teclado, sin refrigeración, con rotor hermético a los aerosoles FA-24x2, 230 V/50 – 60 Hz (EU) (Eppendorf SL Iberia, referencia 5420 000 113) ----- **2.780,58 €**

Rotor F-32x0.2-PCR, incl. tapa de rotor, para 32 × tubos PCR de 0,2 mL o 4 × tiras de 8 tubos PCR cada una, para 5420 (Eppendorf SL Iberia, referencia 5495 404 007) ----- **654,61 €**

Gastos de viaje

Asistencia a congresos: durante la duración del proyecto se enviarán los resultados parciales a congresos. Se pretende enviar al menos una comunicación a dos congresos por anualidad y que al menos un miembro del equipo investigador asista como representante del grupo a los mismos. Teniendo en cuenta el coste de desplazamiento, alojamiento e inscripción medios se estima que cada congreso tendrá un coste de unos 850 € ----- **2.550 €**

9. Aplicabilidad del proyecto. Antecedentes del investigador principal y del equipo investigador en la aplicación de resultados de proyectos anteriores (máximo 1 página):

El equipo investigador responsable de este proyecto cuenta con una trayectoria consolidada en el ámbito de las hepatitis virales, habiendo liderado previamente iniciativas que han supuesto avances significativos tanto en el diagnóstico como en la implementación de estrategias de salud pública en la práctica clínica real.

Entre las contribuciones más destacadas se encuentra el desarrollo y validación de un algoritmo innovador de diagnóstico de la infección por el VHC basado en la agrupación de muestras, diseñado por este grupo de trabajo e impulsado de manera decisiva por el investigador principal del presente proyecto. Esta estrategia diagnóstica ha demostrado ser una herramienta eficaz y coste-efectiva a la hora de procesar un gran volumen de muestras y ha permitido la puesta en marcha del cribado etario del VHC en Galicia. Asimismo, dados los excelentes resultados obtenidos hasta el momento, se prevé que en un futuro próximo esta metodología se pueda aplicar también al diagnóstico del VHB e incluso del VIH. Para ello, estamos trabajando en la validación de la metodología y su aplicabilidad en vida real para estos dos virus, como ya se hizo en su momento para el VHC.

Por otro lado, parte de nuestro equipo ha liderado el primer estudio de prevalencia del virus de la hepatitis D a nivel nacional en el que han participado todo los hospitales pertenecientes a una comunidad autónoma. Este proyecto no solo ha ayudado a conocer mejor el comportamiento de este virus en nuestra población sino que ha supuesto un punto de inflexión clave en el diagnóstico y manejo del VHD porque ha permitido implantar el diagnóstico doble reflejo en todos los Servicios de Microbiología del SERGAS. De esta manera, hemos conseguido establecer el cribado universal del VHD en todos los portadores del HBsAg como recomiendan la mayoría de las guías de práctica clínica, mejorando así la calidad asistencial ofrecida a nuestros pacientes y asegurando la equidad diagnóstica entre todos los centros pertenecientes al SERGAS.

En conjunto, estas aportaciones demuestran la capacidad de este equipo de trabajo para desarrollar proyectos de alto impacto, transferibles a la práctica clínica y orientados a resolver necesidades reales en el ámbito de las hepatitis virales.

Anexo 1. Informe del comité ético de referencia:

En proceso. El protocolo será enviado para su evaluación por parte del Comité de Ética correspondiente en los próximos meses, antes del inicio del estudio.

Anexo 2. Copia del consentimiento informado:

No aplica

Miembros del equipo investigador:

Investigador principal		
Nombre y apellidos: Antonio Aguilera Guirao	Centro de trabajo Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela	Firma:
Nombre y apellidos: Raquel Carracedo Montero	Centro de trabajo Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela	Firma:
Resto de investigadores		
Nombre y apellidos: Santiago Martínez García	Centro de trabajo Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela	Firma
Nombre y apellidos: Adrián Domínguez Lago	Centro de trabajo Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela	Firma
Nombre y apellidos: Javier Trastoy Pena	Centro de trabajo Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela	Firma
Nombre y apellidos: Federico García García	Centro de trabajo Hospital Universitario Clínico San Cecilio (Granada)	Firma
Nombre y apellidos: María José Pena López	Centro de trabajo Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín	Firma
Nombre y apellidos: Melisa Hernández Febles	Centro de trabajo Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín	Firma
Nombre y apellidos: Roberto Alonso Fernández	Centro de trabajo Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)	Firma

*** Se adjuntarán los curriculum vitae en formato FIS o generados mediante el editor CVN-FECYT**

Ariadna Rando Segura, Servicio Microbiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron
María Dolores Ocere Mochón, Servicio Microbiología, Hospital General Universitario de Valencia
Nieves Aparisi Valero, Servicio Microbiología, Hospital General Universitario de Valencia
Paloma Liendo Arenzana, Servicio Microbiología, Hospital Universitario Basurto
María Carmen Nieto Toboso, Servicio Microbiología, Hospital Universitario Basurto