

Tesis doctoral

Estudio de dos situaciones especiales en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B: Eficacia y seguridad de los análogos de nucleós(t)idos de segunda generación en una cohorte de práctica clínica real y nuevos biomarcadores para la identificación de portadores inactivos

Mar Riveiro Barciela

Directora

Dra. María Buti



Universitat Autònoma
de Barcelona

Sumario

- Introducción
- Estudio 1: Effectiveness and safety of entecavir or tenofovir in a Spanish cohort of chronic hepatitis B patients. Validation of the Page-B score to predict hepatocellular carcinoma
- Estudio 2: Hepatitis B core-related antigen is more accurate than HBsAg to identify inactive carriers, regardless of genotype
- Conclusiones

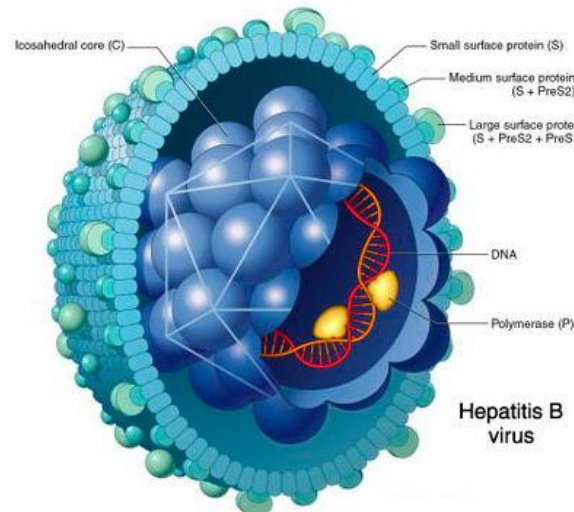
Introducción. Virus de la hepatitis B

A “New” Antigen in Leukemia Sera

The “Australia antigen” is found in the sera of some normal individuals from foreign populations. The total absence of the antigen from the sera of normal United States subjects and its relatively high frequency in acute leukemia suggests that the presence of the antigen may be of value in the diagnosis of early acute leukemia. Whether the antigen results from or precedes the leukemia process remains to be seen.

Baruch S. Blumberg, MD, Harvey J. Alter, MD, and Sam Visnich

- Virus DNA
- Hepadnaviridae



Prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB)

A nivel mundial ¹⁻³

- 350-400 millones de personas infectadas
- 600.000 muertes/año en relación con VHB

España ⁴

- 0.7% población está infectada por el VHB

Relevancia de la infección por VHB

Cirrosis hepática ¹

Riesgo del 8 al 20% a los 5 años en pacientes con infección crónica por VHB

En caso de cirrosis descompensada, la supervivencia a los 5 años es del 14-35%

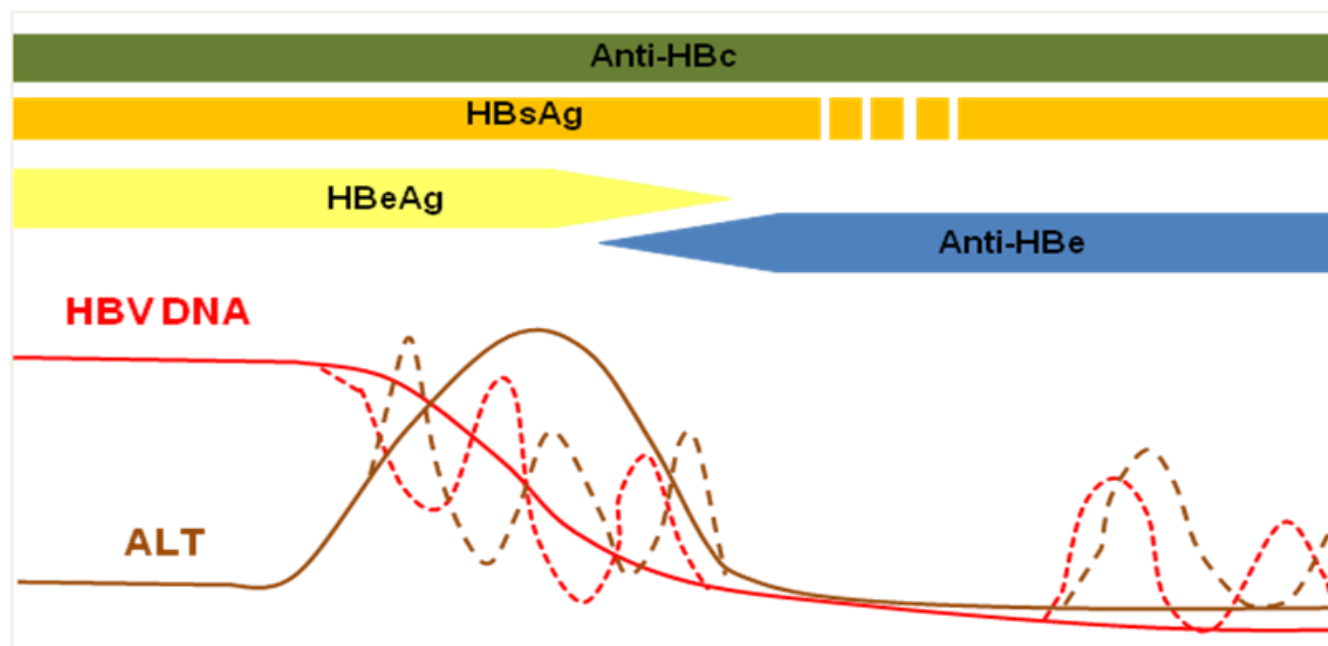
Hepatocarcinoma (CHC) ²

Los pacientes con infección crónica por VHB presentan riesgo

Mucho mayor en sujetos con cirrosis hepática:

- 17% en el sudeste asiático
- 10% en el Oeste de Europa y Estados Unidos

Fases de la infección por VHB



	Inmunotolerancia	Aclaramiento inmune ó HCB HBeAg positivo	Portador inactivo VHB	HCB HBeAg negativo
HBeAg	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
Niveles ALT	Normales	Elevados	Normales	Normales/Elevados
ADN VHB	Elevados	Elevados	≤2.000 UI/mL	>2.000 UI/mL
			No tratamiento	Tratamiento

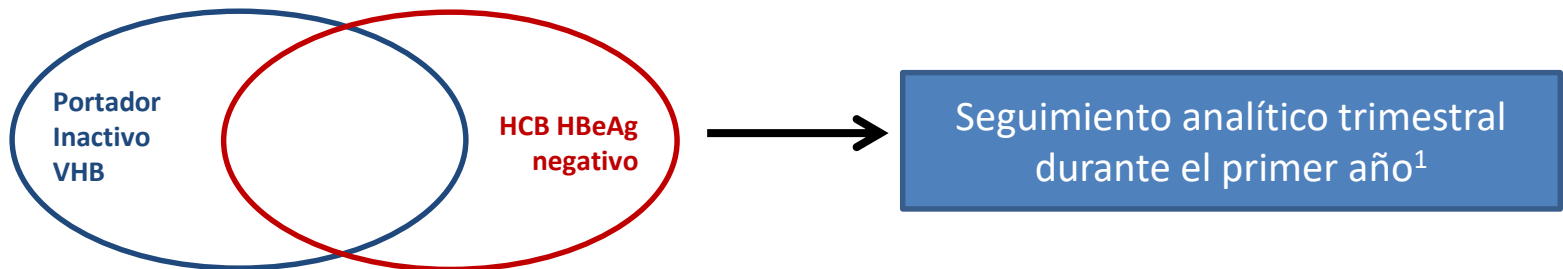
Infección crónica HBeAg negativo

➤ Portador inactivo VHB:

- ALT normal + ADN VHB ≤ 2.000 UI/mL
- Riesgo muy bajo de evolución a cirrosis o desarrollo de CHC¹⁻⁴
- 1-3% casos/año pueden perder el HBsAg y seroconvertir a anti-HBs⁵
- Algunos presentan ADN VHB 2.000-20.000 UI/mL pero requieren de confirmación histológica⁶

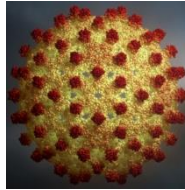
➤ Hepatitis crónica HBeAg negativo:

- ALT elevados ó normales + ADN VHB habitualmente > 2.000 UI/mL
- Riesgo de desarrollo de cirrosis y CHC

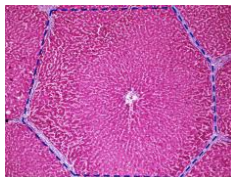


1. EASL clinical practice guidelines. J Hepatol 2012; 57:167-185; 2. de Franchis R, *et al.* Ann Intern Med 1993;118:191-194;
3. Tai DI, *et al.* Hepatology 2009;49:1859-1867; 4. Chen Y-C, *et al.* J Viral Hepat 2012;19:138-146;
5. Martinot-Peignoux M, *et al.* J Hepatol 2002;36:543-548; 6. Papatheodoridis GV, *et al.* J Hepatol 2012;57(1):196-202

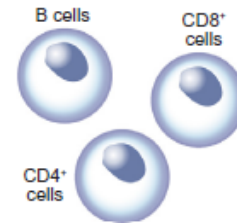
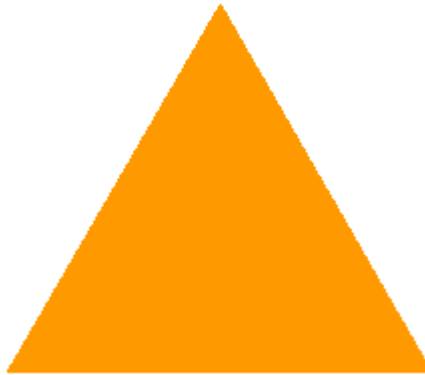
Virus de la hepatitis B



VHB



Hepatocito



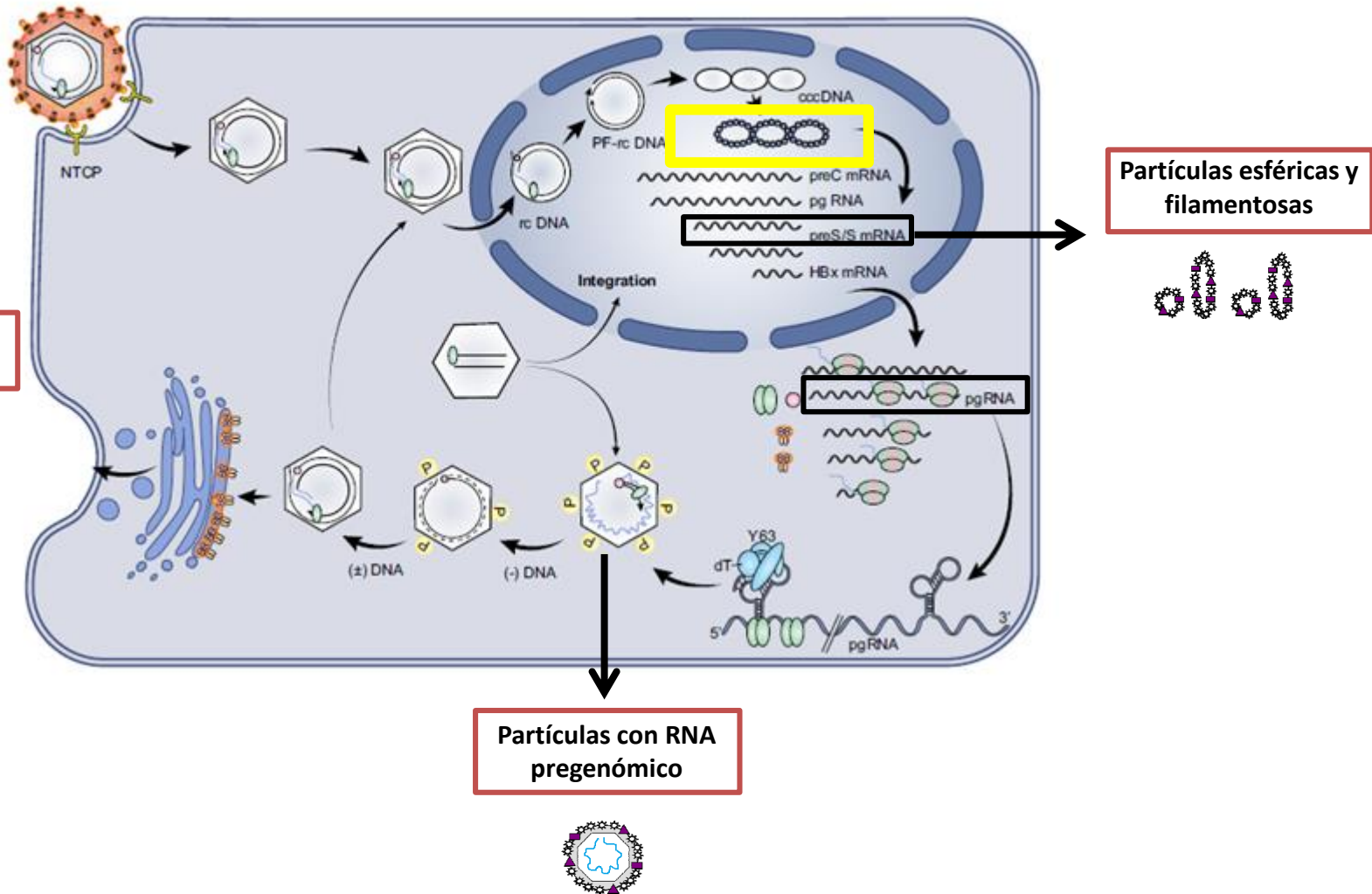
Sistema inmune

Ciclo replicativo del VHB

Plasma

Hepatocitos

⚙ = HBsAg S (26 kD) (S)
 ■ = HBsAg M (33 kD) (Pre-S2)
 ▲ = HBsAg L (41 kD) (Pre-S1)



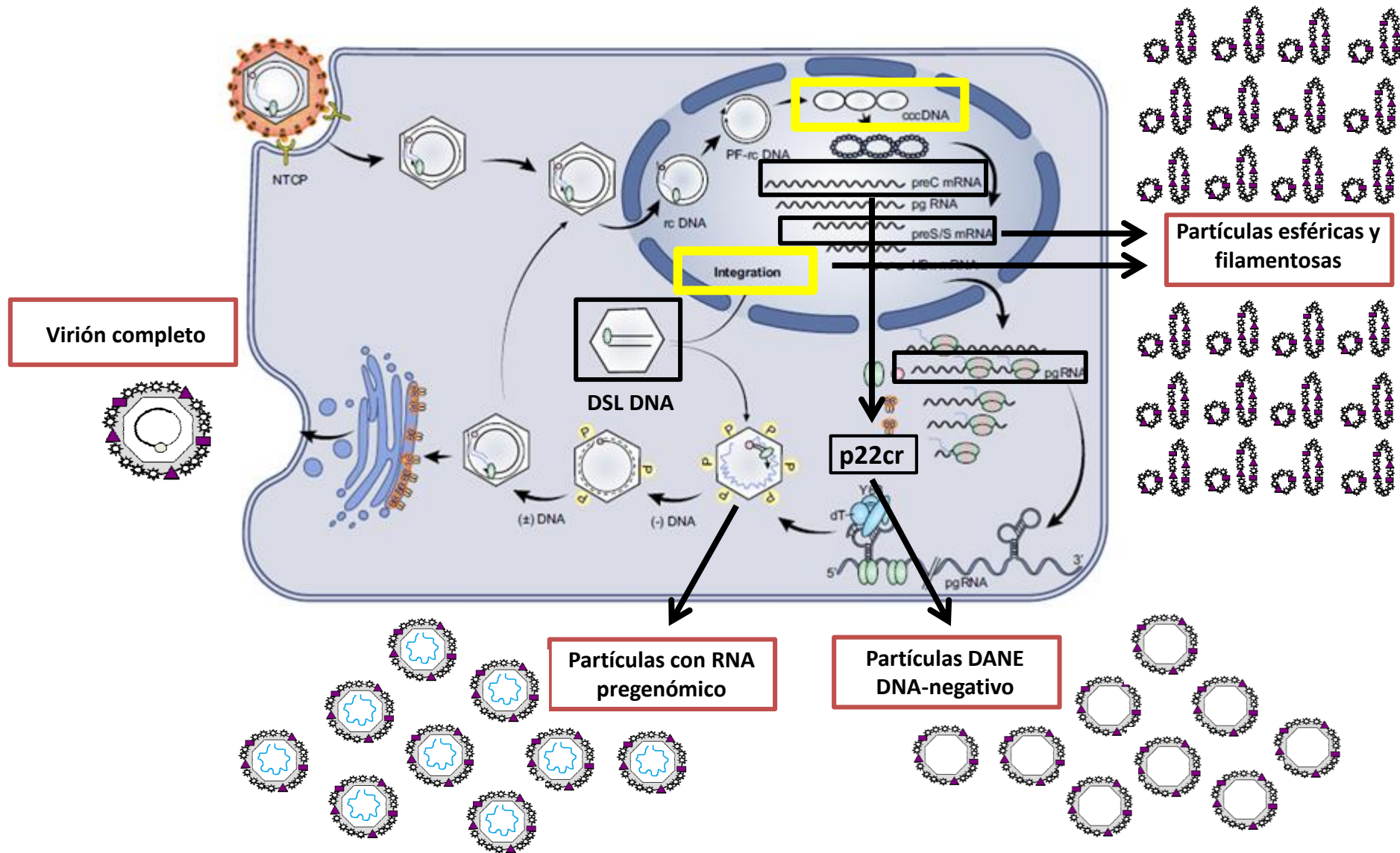
Marcadores serológicos de la actividad del ADNccc

Partículas de RNA pregenómico

qHBsAg

HBcrAg (antígeno relacionado con el core VHB)

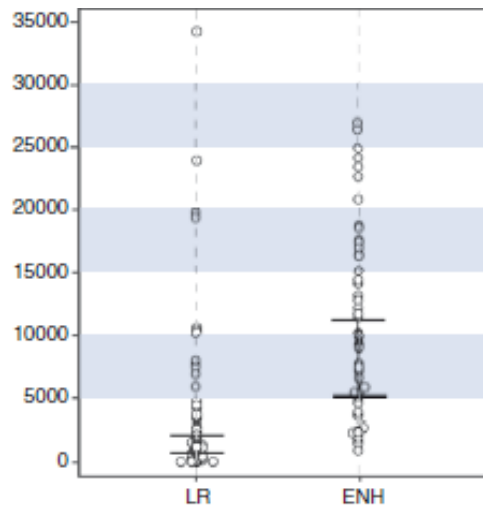
Formación del HBsAg



qHBsAg en la historia natural de la hepatitis B

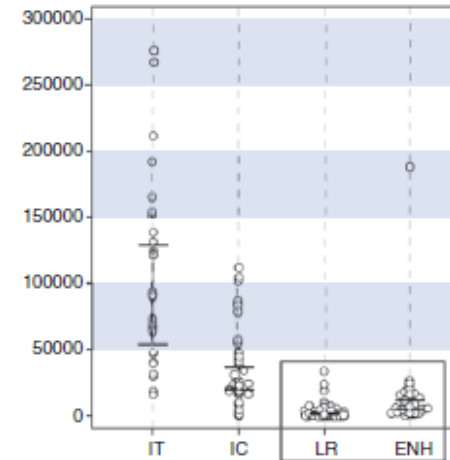
Los niveles de HBsAg disminuyen a lo largo de la infección por VHB

HBeAg + > HBeAg -



HBeAg negativo

Los niveles de HBsAg son más altos en sujetos con infección activa en comparación con portadores inactivos del VHB



Genotipos:

A (16%), B (0.7%), C (2%), D (32%), F (1.5%). Desconocido 48%.

Potenciales utilidades clínicas qHBsAg

Hepatitis crónica sin tratamiento antiviral

HBeAg positivo

- ✓ Diferenciar entre inmunotolerancia y aclaramiento inmune^{1,2}

HBeAg negativo

- ✓ Aclaramiento espontáneo HBsAg^{3,4}
- ✓ Identificación portadores inactivos⁵
- ✓ Riesgo de reactivación espontánea⁶

Hepatitis crónica en tratamiento antiviral

Interferón pegilado

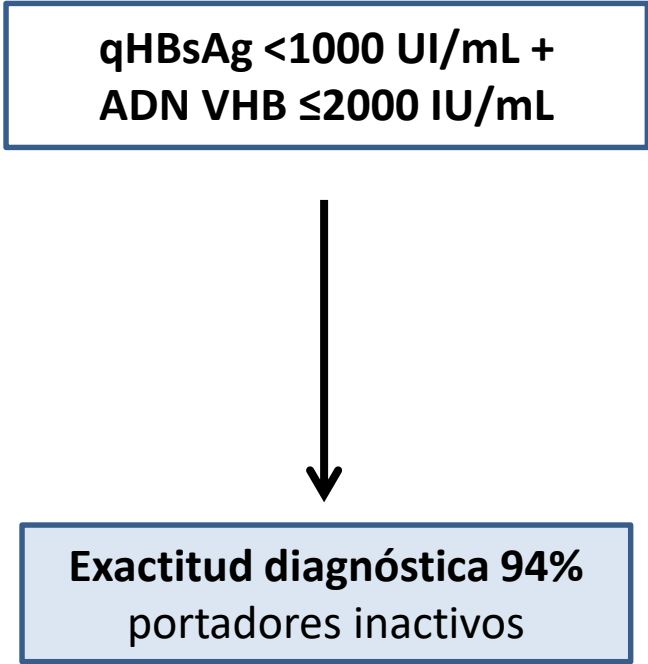
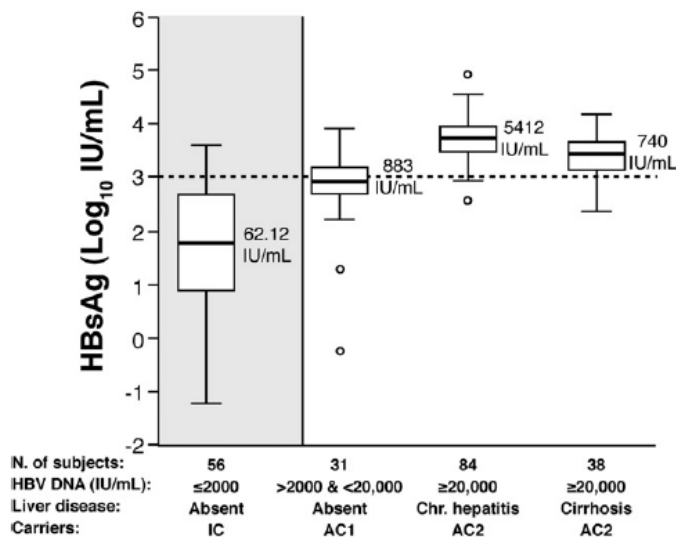
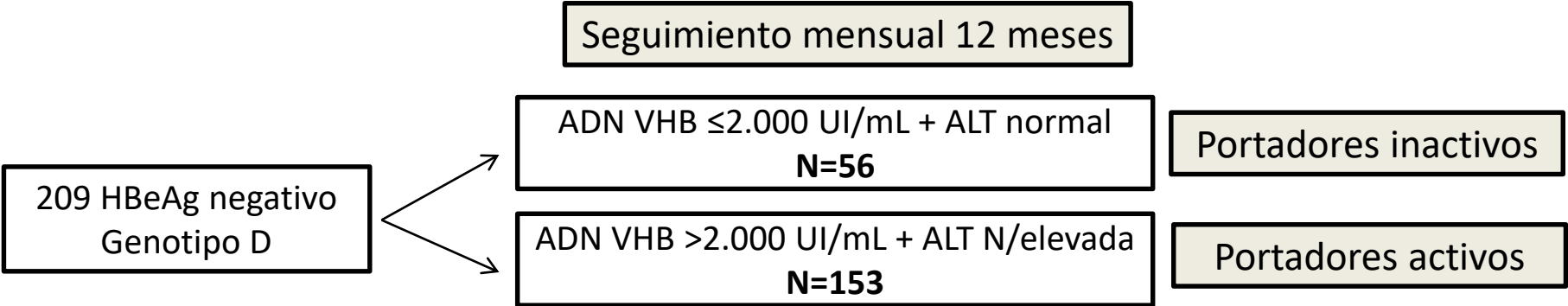
- ✓ Monitorización y criterio de suspensión de tratamiento^{7,8}

Análogos de nucleós(t)idos

- ✓ Riesgo de desarrollar CHC⁹
- ✓ Riesgo de recidiva virológica al suspender el tratamiento¹⁰

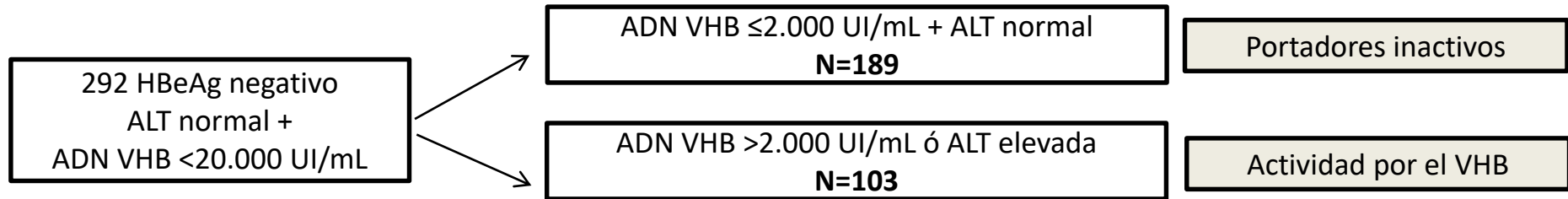
¹Jaroszewicz J, *et al.* J Hepatol 2010;52:514-22; ²Chan HL, *et al.* Hepatology 2010;52:1232-41; ³Su TH, *et al.* PloS one 2013;8:e55916; ⁴Seto WK, *et al.* Hepatology 2012;56:812-819; ⁵Brunetto MR, *et al.* Gastroenterology 2010;139:483-490; ⁶Martinot-Peignoux M, *et al.* J Clin Virol 2013;58:401-407; ⁷Sonneveld MJ, *et al.* Hepatology 2010;52:1251-7; ⁸Rijckborst V, *et al.* Hepatology 2010;52:454-61; ⁹Tseng TC, *et al.* Gastroenterology 2012;142:1140-1149; ¹⁰Hadziyannis SJ, *et al.* Gastroenterology 2012; 143: 629-636

qHBsAg en la identificación de portadores inactivos del VHB

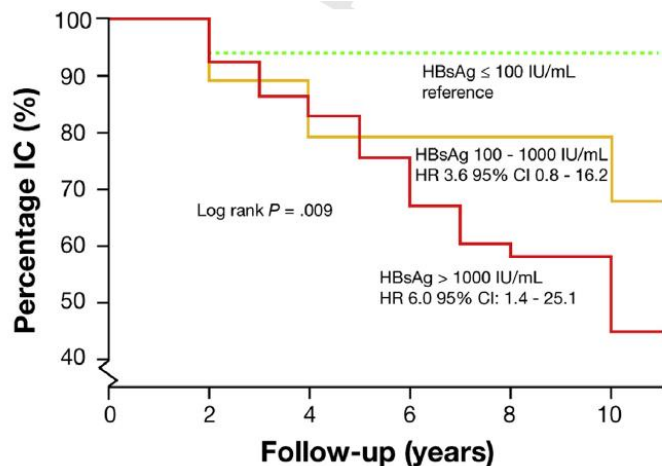


HBsAg en la identificación de portadores inactivos del VHB

Estudio retrospectivo, con seguimiento anual (mediana 8 años, rango 4-9)



Probabilidad acumulada de continuar como portador inactivo del VHB durante el seguimiento



qHBsAg ≤ 1000 UI/mL + ADN VHB ≤ 2000 UI/mL:

valor predictivo positivo del 92%

especificidad del 88%

Marcadores serológicos de la actividad del ADNccc

Partículas de RNA pregenómico

qHBsAg

HBcrAg (antígeno relacionado con el core VHB)

Marcadores serológicos de la actividad del ADNccc

HBcrAg (antígeno relacionado con el core VHB)

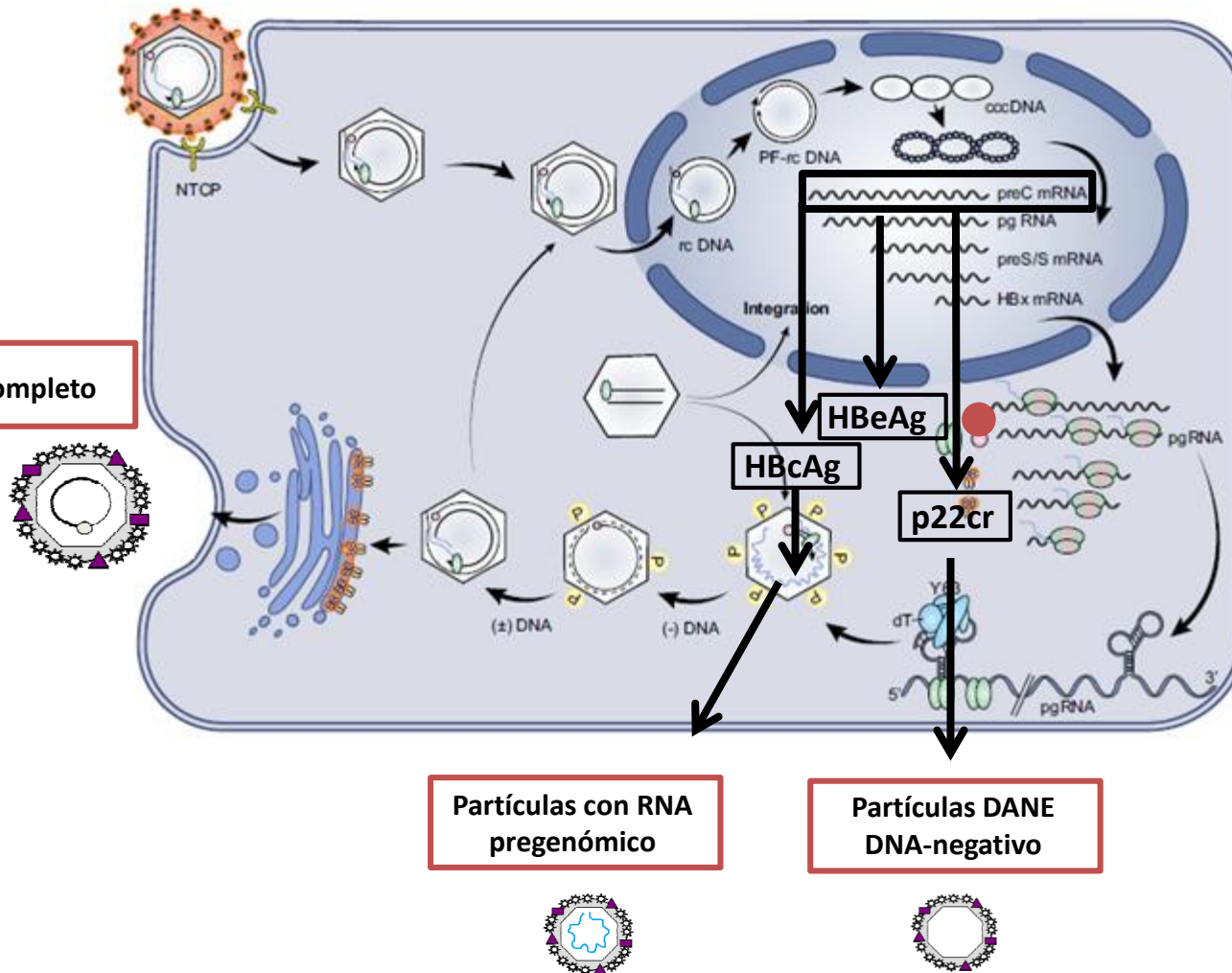
Reactividad antigénica contra 3 proteínas:

- **HBeAg desnaturalizado**
- **HBcAg**
- **Proteína p22cr**



Secuencia idéntica
de 149 aminoácidos

Formación del HBcrAg



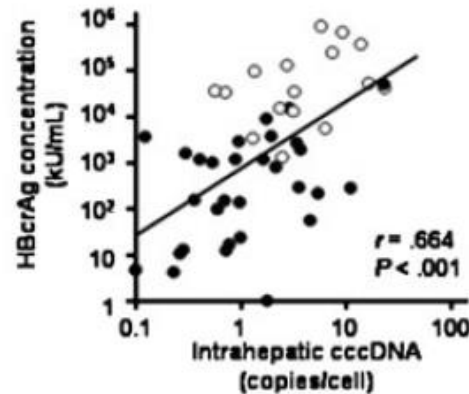
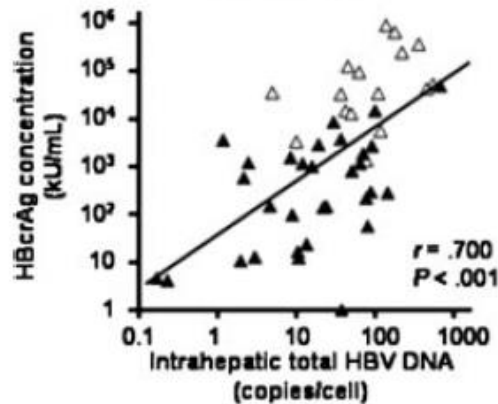
HBcrAg en la historia natural de la hepatitis B

HBsAg positivos >> HBsAg negativo¹

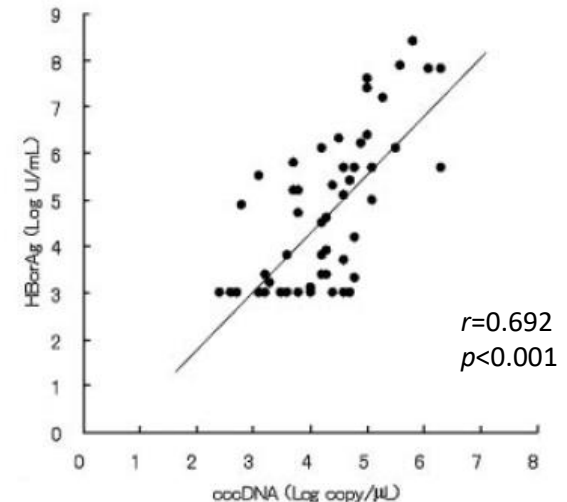
Phase	IT (n = 30)	IC (n = 60)	ENH (n = 50)	ENQ (n = 109)	p*
HBcrAg (log U/mL), median (range)	8.41 (7.42–9.61)	8.11 (4.57–10.34)	4.82 (2.00–7.73)	2.00 (2.00–5.35)	<0.0001

Buena correlación entre HBcrAg y cccDNA^{2,3}

Pacientes sin tratamiento²



Pacientes tratados con ANs³



¹Maasoumy B, *et al.* Clin Microbiol Infect 2015;21:606.e1-10

²Wong DK, *et al.* J Clin Microbiol 2007;45:3942-7; ³Suzuki F, *et al.* J Med Virol 2009;81:27-33

Potenciales utilidades clínicas HBcrAg

Hepatitis crónica sin tratamiento antiviral

- ✓ Riesgo de desarrollar hepatocarcinoma¹
- ✓ Identificación de portadores inactivos²

Hepatitis crónica en tratamiento antiviral

- ✓ Riesgo de reactivación del VHB al suspender el tratamiento con análogos de nucleós(t)idos³

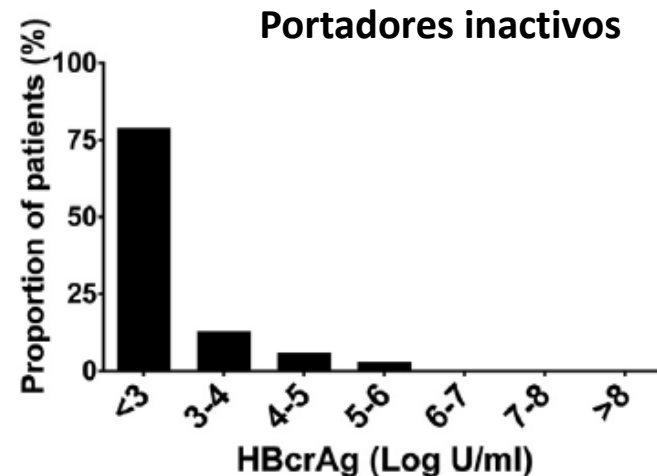
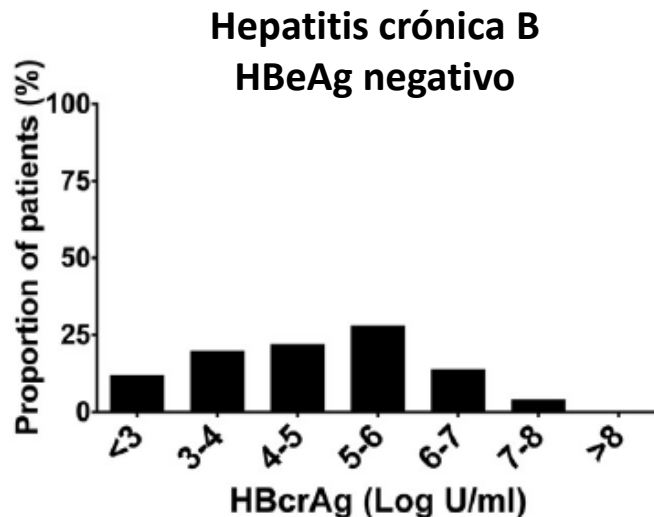
¹Tada T, *et al.* J Hepatol 2016;65:48-56; ²Maasoumy B, *et al.* Clin Microbiol Infect 2015;21:606.e1-10

³ Matsumoto A, *et al.* Hepatol Res 2007;37:661-6

HBcrAg en la identificación de portadores inactivos del VHB

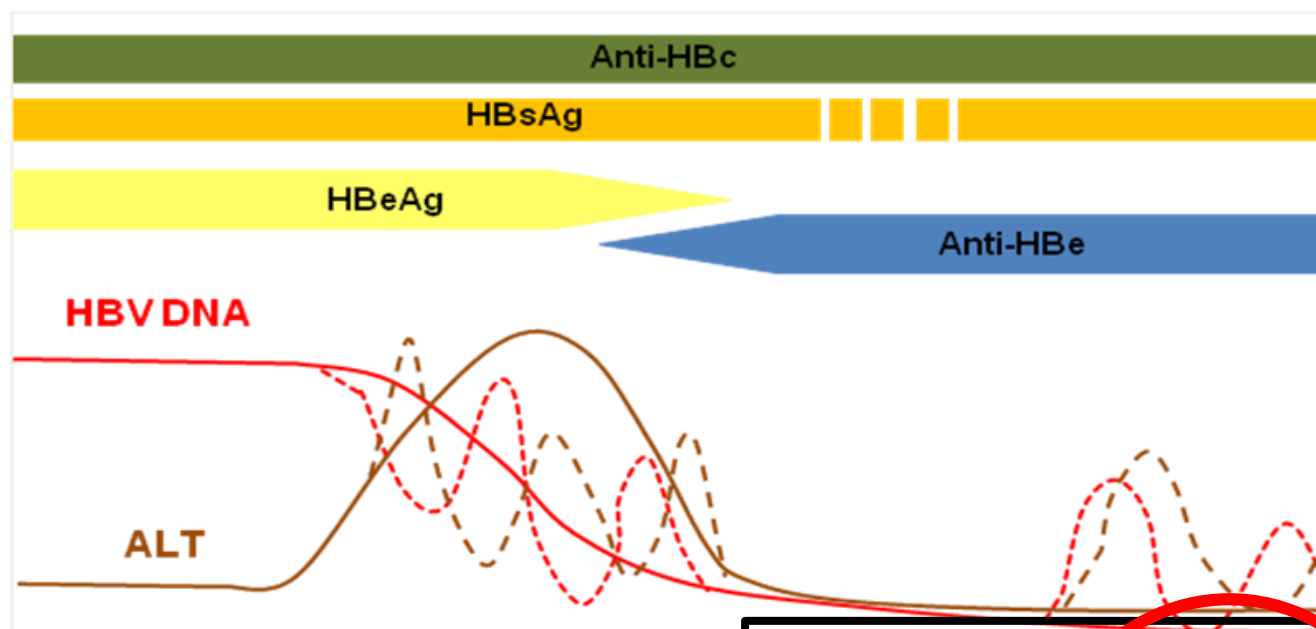
Cohorte multicéntrica europea hepatitis crónica B (GT A o D)			
Inmunotolerantes	Aclaramiento inmune	HCB HBeAg negativo	Portadores inactivos*
N=30	N=60	N=50	N=109

*45% no genotipados



80% portadores inactivos HBcrAg <3 logU/mL

Fases de la infección por VHB



HBeAg
Niveles ALT
ADN VHB

	Inmunotolerancia	Aclaramiento inmune ó HCB HBeAg positivo
HBeAg	Positivo	Positivo
Niveles ALT	Normales	Elevados
ADN VHB	Elevados	Elevados

Portador inactivo VHB

Negativo
Normales
≤2.000 UI/mL

No tratamiento

HCB HBeAg negativo

Negativo
Normales/Elevados
>2.000 UI/mL

Tratamiento

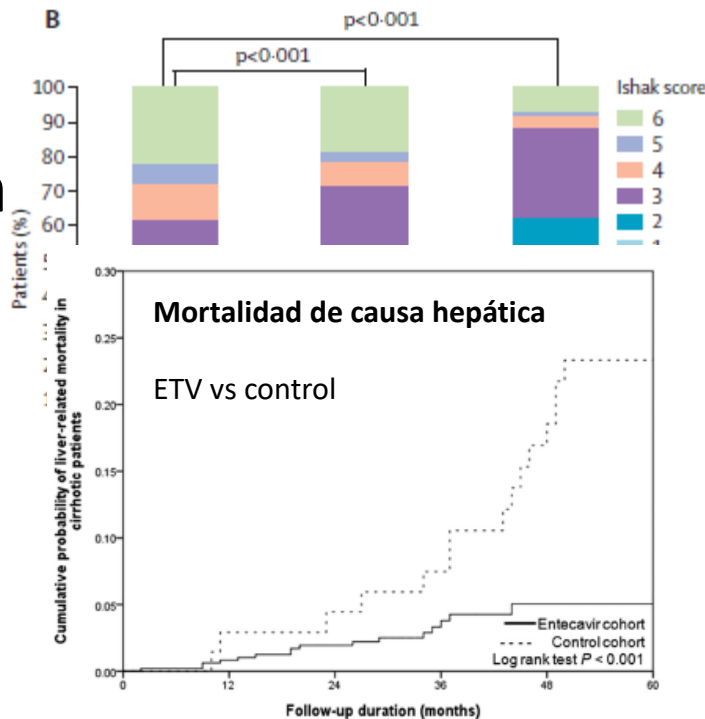
Tratamiento con análogos de nucleós(t)idos (Tenofovir o Entecavir)

✓ Supresión mantenida de la replicación viral¹

✓ Mejor

Eficacia de TDF tras 5 años de tratamiento		
	HBeAg positivo	HBeAg negativo
ADN VHB < 400 copias/mL	170/175 (97%)	292/295 (99%)

✓ Aum



5 años TDF
obal y libre de trasplante²
87% mejoría fibrosis
74% regresión cirrosis

¹Marcellin P, *et al.* Lancet 2013;381:468-475

²Wong GT, *et al.* Hepatology 2013;58(5):1537-47

Riesgo de hepatocarcinoma bajo terapia antiviral

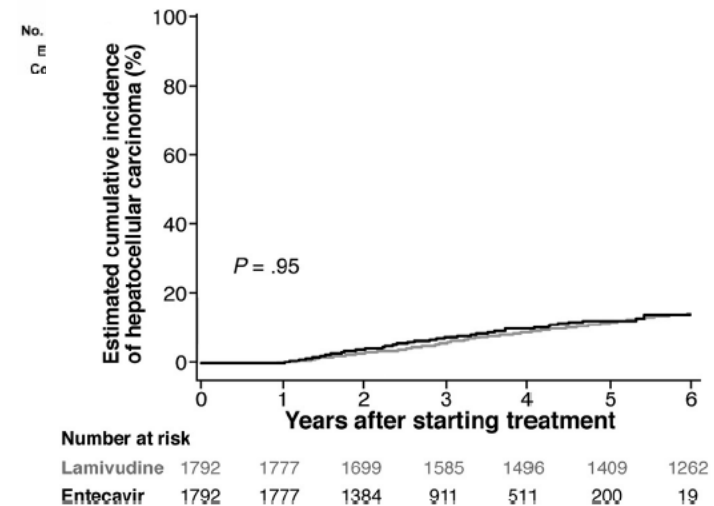
- ✓ Reducción del riesgo de CHC en comparación con pacientes no tratados¹

X Reduce aunque no desaparece

Entecavir >12 meses²

N= 1531 (Seguimiento 42 m)

No cirróticos		Cirróticos	
HCC	No HCC	HCC	No HCC
21 (1.8%)	1178	26 (7.8%)	306



¹ Hosaka T, *et al.* Hepatology 2013;58:98-107;²Wong G, *et al.* Gastroenterology 2013;144:933-944;³Lim YS, *et al.* Gastroenterology 2014;147:152-61

Identificación de pacientes en riesgo de desarrollar hepatocarcinoma

Puntuaciones para predicción de riesgo acumulado de CHC

Etnia	Modelo	N	Población		Edad	Sexo	ALT	Cirrosis	ADN VHB	LSM	HBeAg	Otros
			Cirrosis	TTO								
Asiáticos	REACH-B ¹	5.089	0%	0%	X	X	X			X	X	
	GAG-HCC ²	820	15%	10%	X	X	X	X	X	X	X	Precore/Core
	CU-HCC ³	150	38%	15%	X			X	X			Bil./ Albúmina
	mREACH-B ⁴	1.130	17%	60%	X	X	X			X	X	
	LSM-HCC ⁵	1.555	32%	38%	X				X	X		Albúmina
Caucásicos	Page-B ⁶	1.815	20%	100%	X	X						Plaquetas

¹Yang HI, *et al.* Lancet Oncol 2011; 12:568–574; ²Yuen MF, *et al.* J Hepatol 2009;50:80–88; ³Wong VW, *et al.* J Clin Oncol 2010;28:1660-1665; ⁴Jung KS, *et al.* Hepatology 2011;53:885-894; ⁵Wong GL, *et al.* J Hepatol 2014;60:339-345; ⁶Papatheodoridis G, *et al.* J Hepatol 2016

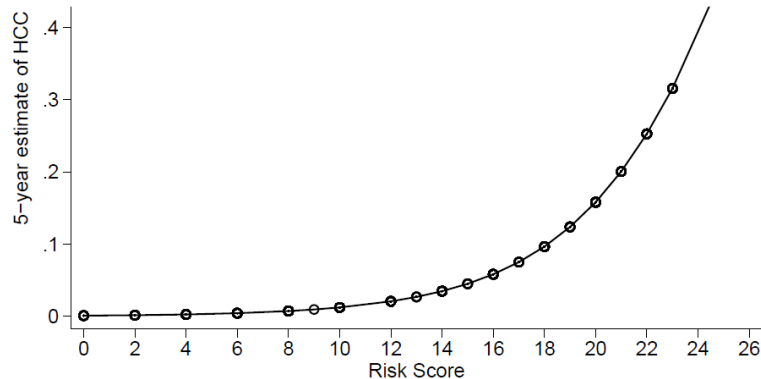
Puntuación Page-B

Pacientes caucásicos tratados ETV ó TDF en riesgo de CHC

Age (years)

Gender

Platelets (mm³)



PAGE-B risk score ≥ 10

	Derivation cohort (N=1,264)	Validation cohort (N=484)
Sensitivity	100%	100%
Specificity	41.2%	19.6%
Positive predictive value	9.8%	10.3%
Negative predictive value	100%	100%

Papatheodoridis GV, *et al.* J Hepatol 2015 ;62(2):363-70

Papatheodoridis G, *et al.* J Hepatol 2016;64(4):800-6

Seguridad del tratamiento con análogos de nucleós(t)idos

- Baja frecuencia y severidad de efectos adversos
- Tenofovir y Entecavir se eliminan por la orina

Tenofovir y eventos renales

- ✓ Síndrome Fanconi, insuficiencia renal, diabetes insípida: coinfectados VIH-VHB^{1,2}
- ✓ Estudios de registro: todos mantuvieron FG>60 mL/min^{3,4}
- X Cohorte multicéntrica europea con 374 pacientes⁵
 - Hipofosfatemia aumentó del 3 al 6% a los 4 años
 - Ajuste de dosis o suspensión del tratamiento en 39 (10%) casos, 28 de ellos por eventos renales (24 por insuficiencia renal y 4 por hipofosfatemia)

¹Fontana RJ. Hepatology 2009;49:S185-95; ²Gupta SK. AIDS Patient Care STDS 2008;22:99-10

³Marcellin P, *et al* N Engl J Med 2008;359:2442-55; ⁴Buti M, *et al*. Dig Dis Sci 2015;60:1457-64; ⁵Lampertico P, *et al*. Hepatology 2013;58:S653

Estudio 1: Effectiveness and safety of entecavir or tenofovir in a Spanish cohort of chronic hepatitis B patients. Validation of the Page-B score to predict hepatocellular carcinoma

Hipótesis y objetivos

Hipótesis

- En práctica clínica real la eficacia y tasa de efectos adversos de los análogos de nucleós(t)idos (ANs) es similar a los estudios de registro

Objetivos

- Los objetivos primarios fueron: a) respuesta virológica b) respuesta bioquímica; c) pérdida de HBeAg y seroconservión a anti-HBe; d) pérdida de HBsAg
- Los objetivos secundarios fueron: a) validar en una cohorte de práctica clínica real el modelo Page-B para predicción del riesgo de CHC; b) analizar la seguridad renal de la terapia a largo plazo con entecavir (ETV) y tenofovir disoproxil fumarato (TDF)

Pacientes y métodos

Análisis de la base de datos multicéntrica española CIBERHEP-AEEH

✓ **Criterios de inclusión:**

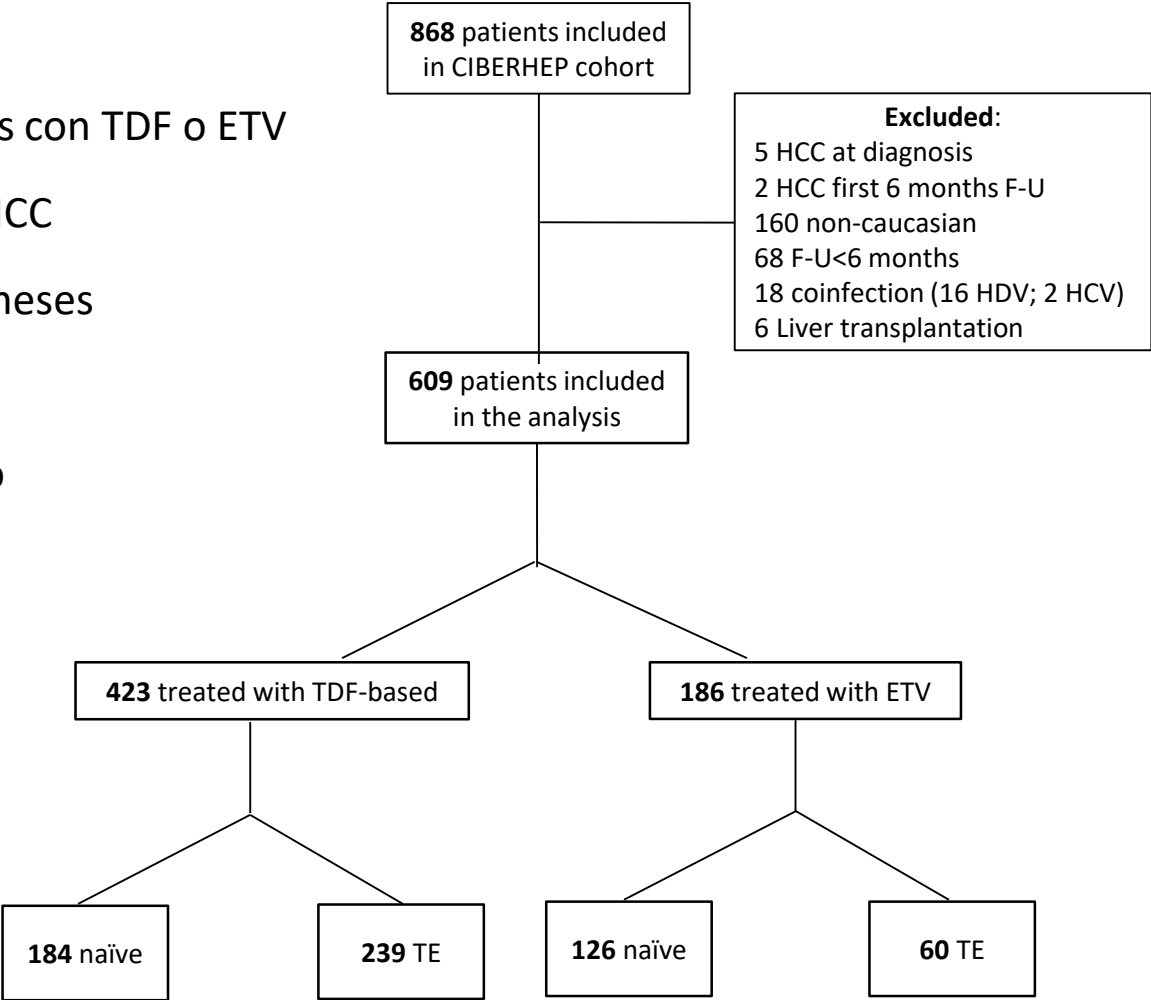
- Caucásicos >18 años
- Hepatitis crónica B tratados con TDF o ETV
- Sin diagnóstico previo de HCC
- Seguimiento superior a 6 meses

X **Criterios de exclusión:**

- HCC <6 meses seguimiento

Diagnóstico de cirrosis:

- Histología
- Datos clínicos y analíticos
(Plaquetas <140x10E9/mL)
- Datos ecográficos



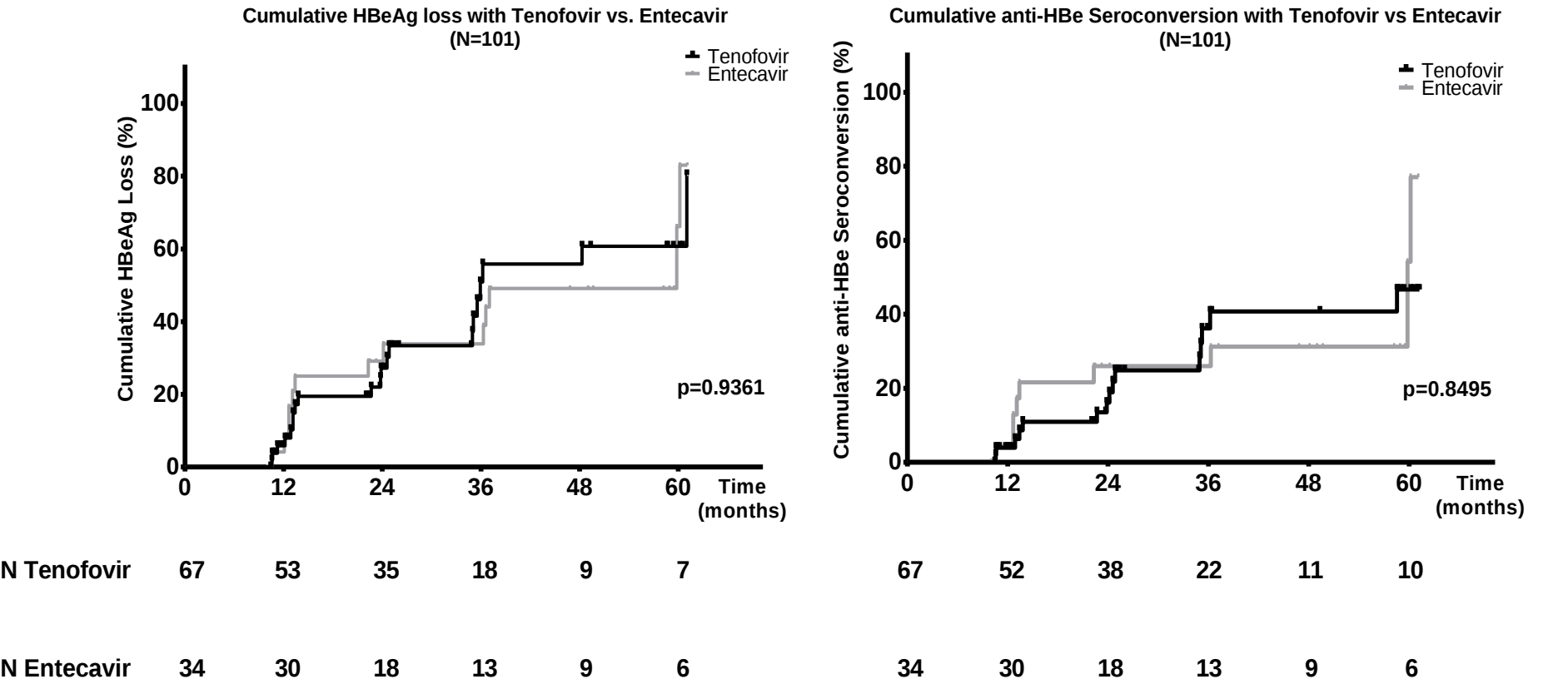
Resultados. Características basales

	Total N= 609	TDF-containing N= 423	ETV N= 186	p value
Age, years, mean±SD	50±13	50±13	50±13	0.98
Men, n (%)	442 (72.6%)	304 (71.9%)	138 (74.2%)	0.31
Treatment experienced, n (%)	299 (49.1%)	239 (56.5%)	60 (32.3%)	<0.001
Cirrhosis, n (%)	196 (32.2%)	132 (31.2%)	64 (34.4%)	0.25
HBeAg-positive, n (%)	101 (18.6%)	67 (17.8%)	34 (20.5%)	0.27
ALT, IU/mL, mean±SD	90±235	69±139	138±367	<0.001
Platelets, 10E9/mL, mean±SD	191±70	192±70	189±71	0.39
Creatinine, mg/dL, mean±SD	0.96±0.28	1.11±0.22	1.06±0.20	0.001
HBV DNA, logIU/mL, mean±SD	4.0±2.4	3.8±2.3	4.9±2.4	<0.001
Undetectable HBV DNA, n (%)&	158 (27%)	129 (32%)	29 (16%)	<0.001
MELD score, mean±SD	9±3	8±3	10±4	<0.001
Page-B score, mean±SD	13±5	13±5	13±6	0.42
Follow-up, mean±SD	51±24	49±29	55±22	0.002

Resultados. Respuesta virológica y bioquímica

	Baseline	Month 12	Month 36	Month 60
HBV DNA <69 UI/mL, n (%)				
TDF-containing				
All, N=423	135 (32%)	205 (92%)	118 (96%)	55 (98%)
Treatment naïve, N=184	11 (6%)	98 (93%)	46 (98%)	18 (95%)
ETV				
All, N=186	30 (16%)	87 (86%)	65 (88%)	44 (100%)
Treatment naïve, N=126	9 (7%)	65 (84%)	44 (90%)	32 (100%)
ALT levels normalized, n (%)				
TDF-containing				
All, N=423	254 (61%)	221 (86%)	120 (85%)	53 (88%)
Abnormal ALT at BL, N=169	-	78 (74%)	47 (84%)	21 (84%)
ETV				
All, N=186	80 (44%)	96 (85%)	70 (84%)	46 (92%)
Abnormal ALT at BL, N=106	-	58 (81%)	38 (79%)	27 (87%)
Cumulative HBsAg loss, n (%)				
TDF-containing, N=423	-	0(0%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)
ETV, N=186	-	0(0%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)

Resultados. Pérdida HBeAg y seroconversión a anti-HBe



101 (18.6%) pacientes HBeAg positivo (67 tratados con TDF y 34 con ETV):
34 (33.7%) presentaron pérdida HBeAg y 24 (23.8%) seroconversión anti-HBe

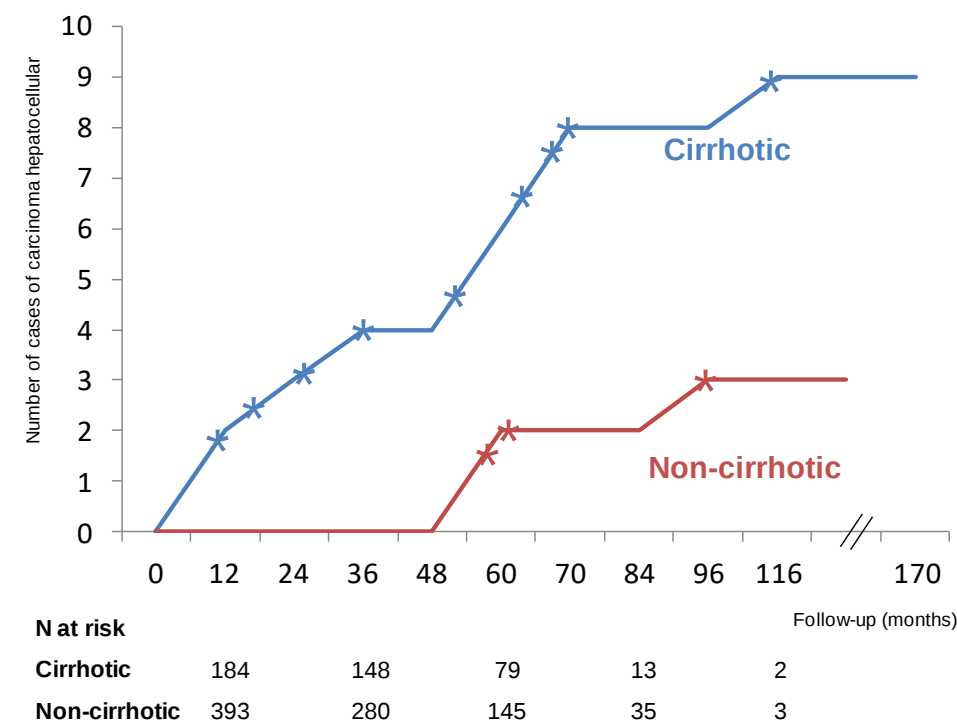
Resultados. Seguridad renal de ETV y TDF

	FG, mL/min	Cambio medio, mL/min (rango)		
	Basal	Mes 12	Mes 36	Mes 60
Total, N=609	88.9	0 (-83.2-76.2)	0 (-79.4-97)	4.9 (-65.2-73)
Pacientes naïve, N=310	90.6	0 (-83.2-76.2)	0 (-79.4-64.1)	4.2 (-65.2-72.9)
Edad ≥65 años, N=78	70.6	-2.7 (-46.6-29.8)	0 (-35.2-34.8)	-2.8 (-28.6-45)
Regimenes con TDF, N=423	90.8	0(-71.9-48.6)	0 (-49.3-55.4)	4.4 (-40-51.7)
Edad ≥65 años, N=52	74.2	0 (-16.1-29.8)	2.2 (-20.8-34.8)	-2.6 (-9.98-45)
ETV, N=186	81.2	0.2 (-83.2-76.2)	0 (-79.4-97.0)	5.09 (-65.2-72.9)
Edad ≥65 años, N=26	68.3	-5.5 (-46.6-6.6)	-6.6 (-35.2-23.1)	-3.0 (-28.6-34.9)

- 7 (1.7%) pacientes tratados con TDF y 4 (2.2%) con ETV requirieron ajuste de dosis
- No cambios en niveles de creatinina y FG (MDRD) a los 36 meses (p=0.064 y p=0.13) y tendencia a la mejoría a los 60 meses (p<0.001 y p<0.001)

Resultados. Casos de hepatocarcinoma

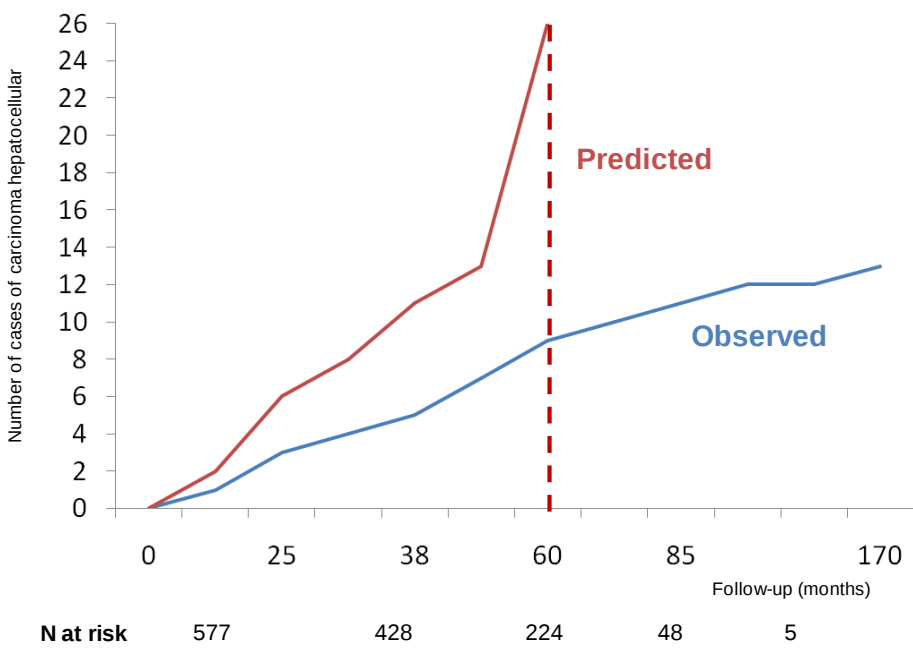
- ✓ 12 (1.97%) pacientes desarrollaron hepatocarcinoma: 2 tratados ETV y 10 TDF
- ✓ 7 casos durante los 5 primeros años de seguimiento
- ✓ Todos eran hombres, puntuación media MELD de 12 y Page-B de 17



Year	Overall	Cirrhosis	No cirrhosis
1	2/609 (0.3%)	2/196 (1.02%)	0/413 (0%)
2	2/505 (0.4%)	2/167 (1.2%)	0/338 (0%)
3	3/428 (0.7%)	3/148 (2.03%)	0/280 (0%)
4	4/341 (1.17%)	4/116 (3.45%)	0/225 (0%)
5	7/224 (3.1%)	6/79 (7.6%)	1/145 (0.7%)

Resultados. Puntuación Page-B en la cohorte CIBERHEP

Número de casos estimados según el tiempo completado por cada paciente: **28**



	Page-B risk score ≥10	
	Page-B cohort	CIBERHEP cohort
	N=484	N=609
Sensitivity	100%	100%
Specificity	41.2%	25.1%
Positive predictive value	9.8%	2.6%
Negative predictive value	100%	100%

Al igual que en la cohorte original, todos los pacientes del CIBERHEP que desarrollaron CHC presentaban un Page-B ≥10.

Discusión

Eficacia

- Respuesta virológica y bioquímica superponible a estudios de registro^{1,2} y cohortes de vida real de otros países^{3,4,5}
- Aclaramiento de HBsAg en 4 (0.66%) pacientes, porcentaje similar a estudio de registro TDF¹, pero porcentaje inferior a series europeas previas^{3,4}

Seguridad

- Función renal (creatinina y filtrado glomerular) sin cambios durante los primeros 4 años, y tendencia a la mejoría a los 5 años
- Mayores de 65 años: único grupo en el que no se objetivó mejoría

¹Buti M, *et al.* Dig Dis Sci 2015;60:1457-1464; ²Ono A, *et al.* J Hepatol 2012;57:508-514

³Marcellin P, *et al* Dig Dis Sci 2016 ;61(10):3072-83; ⁴Petersen J, *et al.* Dig Dis Sci 2016;61(10):3061-714

⁵Ahn J, *et al* Aliment Pharmacol Ther 2016 ;43(1):134-44

Discusión

Hepatocarcinoma

- 12 (1.97%) casos durante el seguimiento, porcentaje inferior a series previas con seguimiento ecográfico periódico (3.8%)¹
- 7 casos durante los 5 primeros años- 28 casos estimados Page-B²
- Todos los casos con CHC en el cohorte CIBERHEP presentaban puntuación Page-B ≥ 10 , validando el resultado de la cohorte original²

¹Papatheodoridis GV, *et al.* J Hepatol 2015 ;62(2):363-70; ²Papatheodoridis G, *et al.* J Hepatol 2016;64(4):800-6

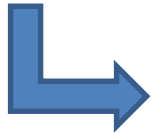
Discusión. Limitaciones

- No todos los pacientes incluidos habían completado los 5 años de seguimiento



¿Supraestimación de los casos de hepatocarcinoma con Page-B?

- Base de datos no incluía comorbilidades



¿Sesgo en los factores que incluyen en los eventos renales?

Estudio 2: Hepatitis B core-related antigen is more accurate than HBsAg to identify inactive carriers, regardless of genotype

Hipótesis y objetivos

Hipótesis

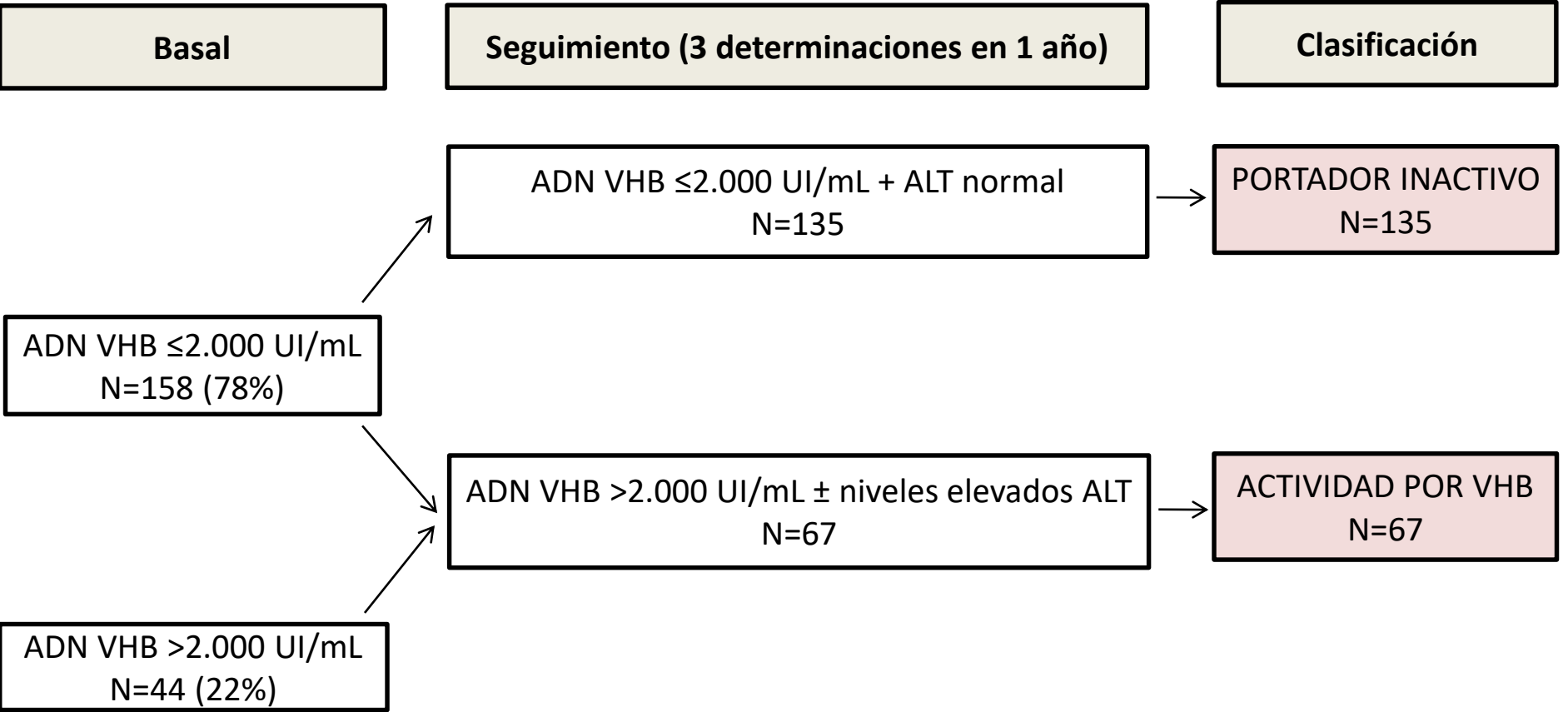
- Los niveles de HBsAg o HBcrAg podrían ser marcadores válidos para la correcta clasificación de los pacientes HBeAg negativo infectados por diferentes genotipos del VHB

Objetivos

- El objetivo primario es investigar la utilidad de los niveles de HBsAg y HBcrAg como marcadores para identificar a los Pls del VHB
- Los objetivos secundarios son: a) valorar el impacto del GT del VHB sobre los niveles séricos de HBsAg y HBcrAg; b) valorar la evolución temporal de los niveles de HBsAg en pacientes HBeAg negativo

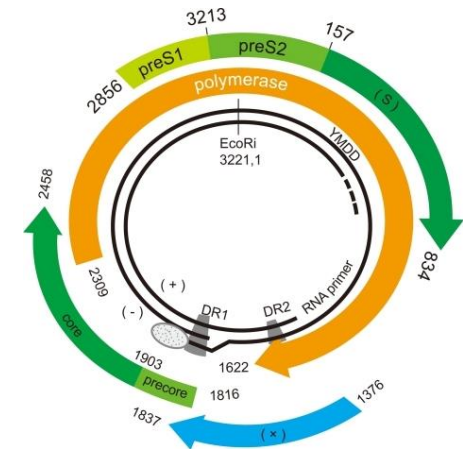
Pacientes y métodos

202 pacientes HBeAg negativo con ADN >20 UI/mL



Pacientes y métodos

- **HBsAg** cuantitativo (COBAS 80000 HBsAg II assay, Roche Diagnostics; límite inferior de detección 0.05 IU/mL)
- **HBcrAg** cuantitativo (Lumipulse G Immunoreactive Cartridges by Fujirebio)- N=134 sujetos
- **ADN VHB** por PCR (COBAS 6800, Roche Diagnostics; límite inferior de cuantificación: 20 IU/mL; límite detección: 10 IU/mL)
- **Genotipado del VHB**¹
 1. Ultracentrifugación
 2. Secuenciación directa por sanger de 2 regiones: PreC/Core (1774 – 2389) y PreS/S (2828 – 176)
- Genotipo H o F fueron analizados conjuntamente debido a su proximidad filogenética y distribución geográfica



Resultados. Características basales de los 202 pacientes

	Portadores inactivos VHB	Actividad por el VHB	p
Edad, años	50±12	44±14	0.004
Sexo (varón)	81 (60%)	31(47%)	0.07
Genotipo			0.98
-A	52 (38%)	23(34%)	
-B o C	1 (1%)	4(6%)	
-D	38(28%)	20(30%)	
-E	26(19%)	10(15%)	
-H o F	16(12%)	8(12%)	
-Mixto A/E	2(2%)	2(3%)	
ALT, UI/mL	19±11	26±14	<0.001
Plaquetas, 10E9/L	219±46	228±47	0.25
Albúmina, mg/dL	4.4±0.5	4.3±0.3	0.81
ADN VHB, UI/mL	2.4±0.7	3.4±0.8	<0.001

Genotipos predominantes: **A** (37%), **D** (29%), **E** (18%), **F o H** (12%)

Resultados. Niveles de HBsAg según genotipo y fase de la infección

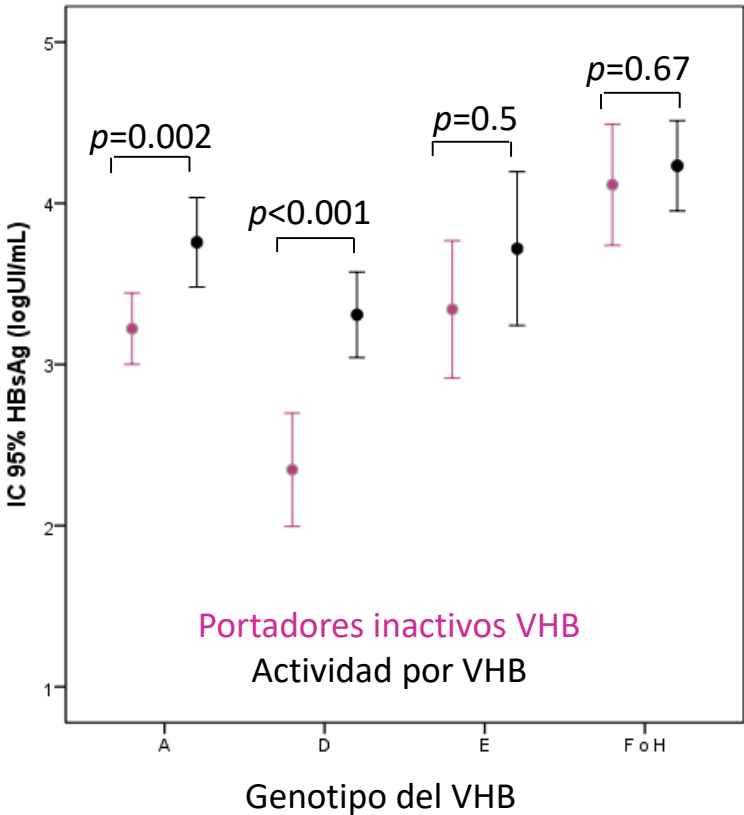
		Total	GT A	GT D	GT E	GT F o H	<i>p</i>
Total	N	202	75	58	36	24	-
	HBsAg, logUI/mL, media±DE	3.3±1	3.4±0.8	2.7±1.1	3.4±1.1	4.2±0.6	<i>p</i> <0.001

- Los niveles de HBsAg fueron estadísticamente diferentes entre genotipos

F o H > E > A > D

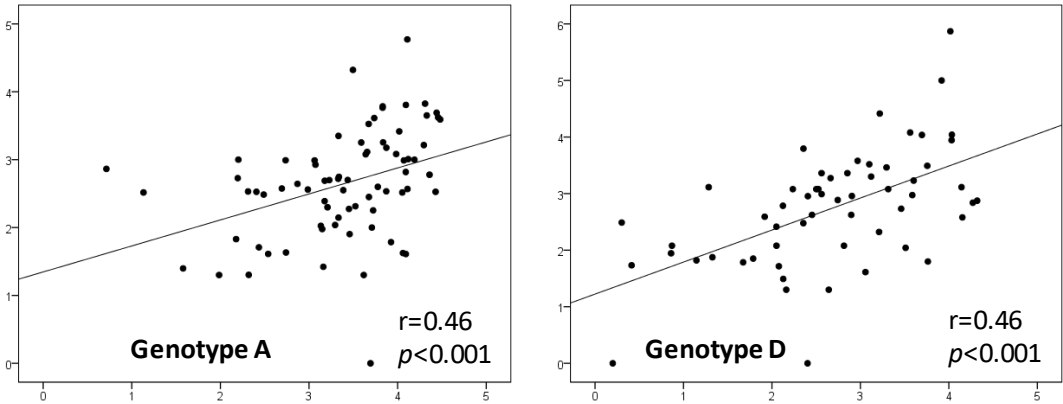
- Esta diferencia se observó tanto en portadores inactivos como con actividad VHB

Resultados. Niveles de HBsAg según genotipo y fase de la infección



- Globalmente, los niveles de HBsAg fueron superiores en portadores inactivos que aquellos con actividad por el VHB ($p=0.003$)
- Análisis por genotipos: sólo diferencias significativas en GT A y D.

Correlación entre ADN VHB y niveles de HBsAg sólo en genotipo A ($r= 0.46$, $p<0.001$) y D ($r= 0.56$, $p<0.001$)

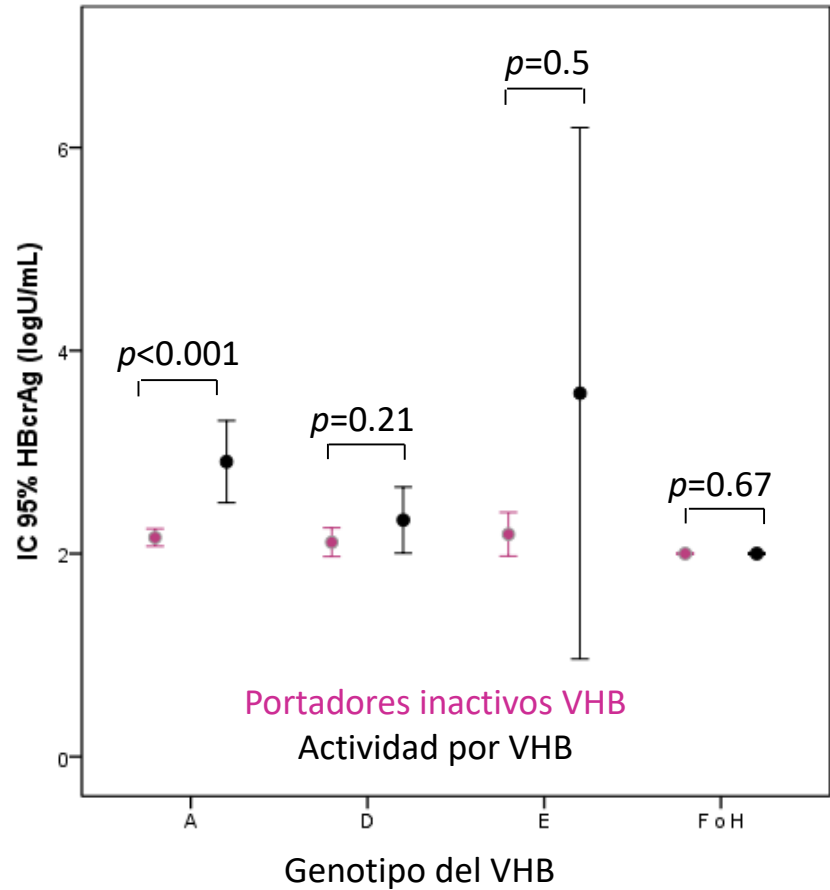


Resultados. Niveles de HBcrAg según genotipo y fase de la infección

		Total	GT A	GT D	GT E	GT F o H	p
Total	N	134	65	38	16	11	-
	HBcrAg, logU/mL, media±DE	2.3±0.7	2.4±0.6	2.2±0.4	2.6±1.3	2±0	0.052

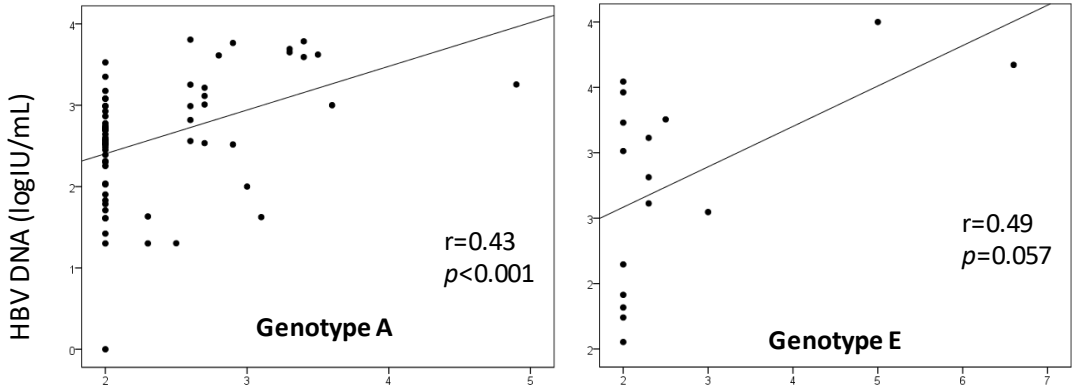
Los niveles de HBcrAg varían entre los genotipos, principalmente en pacientes con actividad por el VHB

Resultados. Niveles de HBcrAg según genotipo y fase de la infección



El análisis por genotipos mostró niveles inferiores en portadores que en pacientes con actividad por el VHB, diferencia que sólo fue significativa en GT A

Correlación entre ADN VHB y HBcrAg fue sólo significativa en GT A ($r = 0.43$, $p < 0.001$) y tendencia en GT E ($r = 0.49$, $p = 0.057$)



Resultados. Niveles de HBsAg y HBcrAg para identificar portadores inactivos del VHB

	HBsAg ≤3.21 logIU/mL				HBsAg ≤3.21 logIU/mL + HBV DNA ≤2000 IU/mL			
Population	GT A N=75	GT D N=58	GT E N=36	GT F or H N=24	GT A N=75	GT D N=58	GT E N=36	GT F or H N=24
PPV	92%	82%	83%	100%	92%	94%	91%	100%
NPV	43%	65%	33%	35%	43%	67%	36%	35%
Sensitivity	46%	82%	39%	6%	46%	82%	39%	6%
Specificity	91%	65%	80%	100%	91%	90%	90%	100%
Diagnostic accuracy	60%	76%	50%	38%	60%	84%	53%	38%

Resultados. Niveles de HBsAg y HBcrAg para identificar portadores inactivos del VHB

	HBsAg ≤3.21 logIU/mL				HBsAg ≤3.21 logIU/mL + HBV DNA ≤2000 IU/mL			
Population	GT A N=75	GT D N=58	GT E N=36	GT F or H N=24	GT A N=75	GT D N=58	GT E N=36	GT F or H N=24
PPV	92%	82%	83%	100%	92%	94%	91%	100%
NPV	43%	65%	33%	35%	43%	67%	36%	35%
Sensitivity	46%	82%	39%	6%	46%	82%	39%	6%
Specificity	91%	65%	80%	100%	91%	90%	90%	100%
Diagnostic accuracy	ADN VHB ≤2000 IU/mL + HBcrAg ≤3 logU/mL: Valor predictivo positivo y exactitud diagnóstica > 85% en todos los genotipos, excepto H o F (63% y 73%)							38%
								2000 IU/mL
Population								GT F or H N=11
PPV								63%
NPV	83%	69%	79%	46%	92%	86%	91%	100%
Sensitivity	88%	67%	100%	0%	93%	90%	80%	100%
Specificity	98%	95%	100%	100%	98%	96%	91%	100%
Diagnostic accuracy	41%	15%	40%	0%	77%	69%	80%	50%
	83%	68%	81%	46%	92%	87%	88%	73%

Discusión

- Niveles diferentes de HBsAg según el genotipo del VHB

Identificación portadores inactivos del VHB

- Las diferencias de qHBsAg entre genotipos dificulta la descripción de un punto de corte único
- HBcrAg $<3 \log U/mL$ + ADN VHB $\leq 2.000 \text{ UI/mL}$: exactitud diagnóstica $>85\%$ (excepto H o F 73%)

Discusión

- **Niveles diferentes de HBsAg según el genotipo del VHB**

Identificación portadores inactivos del VHB

- Las diferencias de qHBsAg entre genotipos dificulta la descripción de un punto de corte único
- HBcrAg <3 logU/mL + ADN VHB ≤ 2.000 UI/mL: exactitud diagnóstica $>85\%$ (excepto H o F 73%)

Discusión. Influencia del genotipo en los niveles de HBsAg

Datos en cultivos celulares¹

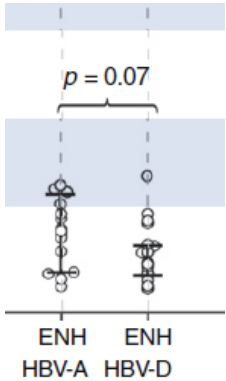
Niveles superiores de qHBsAg en células infectadas por GT A>B>C>D

Expression and Stress	Genotypes/Subgenotypes					
	Ae	Aa	Ba	Bj	C	D
Intracellular						
HBV DNA	1.0	0.6	3.0*	3.5*	3.8*	1.2
Core protein	1.0	1.0	5.0*	6.0*	5.0*	3.5
Extracellular						
HBV DNA	1.0	1.0	2.0	5.5*	1.5	1.5
HBsAg	1.0	1.0	2.0*	2.8*	2.4*	2.0
HBsAg	1.0*	0.8	0.7	0.3	0.3	0.1
ER stress †	2.0	1.5	4.9*	2.2	4.3*	3.0

Datos en humanos

Estudio multicéntrico europeo con hepatitis crónica B sin tratamiento²

qHBsAg (UI/mL)	
Genotipo A (N= 14)	Genotipo D (N= 25)
4.17	3.87



Estudio multicéntrico europeo con hepatitis crónica B tratados con pegIFN³

Características basales		
	Genotipo A (N= 13)	Genotipo D (N= 31)
Edad, años	39.5±7.4	43.1±9.4
ALT (UI/mL)	50.6±40.8	74.1±89.5
ADN VHB (UI/mL)	6.01±1.37	6.01±1.47
qHBsAg (UI/mL)	14,816±12,633	6413±3653

¹Sugiyama M, et al. Hepatology 2006;44:915-24; ²Jaroszewicz J, et al. J Hepatol 2010;52:514-22; ³Brunetto MR, et al. J Hepatol 2013;59:1153-9

Discusión. Limitaciones

- Distribución heterogénea de los genotipos
- Menor porcentaje de pacientes infectados por genotipo E, H o F que A y D
- HBcrAg no se pudo determinar en todos los pacientes

Las diferencias en los niveles de HBsAg entre genotipos y la utilidad de la combinación **HBcrAg ≤ 3 logU/mL + ADN VHB ≤ 2000 IU/mL** debería ser validada en una cohorte multicéntrica con un mayor número de pacientes

Conclusiones

Estudio 1:

- El tratamiento antiviral a largo plazo con entecavir o tenofovir en sujetos caucásicos en práctica clínica real se asocia con una alta tasa de respuesta virológica y bioquímica. La seguridad de estos fármacos fue buena, sin observarse empeoramiento de la función renal
- La supresión de la replicación viral mediante tratamiento con análogos de nucleós(t)idos disminuye, aunque no elimina, el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular
- Una puntuación igual o superior a 10 puntos en el modelo Page-B permite seleccionar a los sujetos caucásicos con riesgo de presentar carcinoma hepatocelular durante los primeros 5 años de tratamiento con entecavir o tenofovir

Conclusiones

Estudio 2:

- Los niveles séricos de HBsAg en sujetos con infección crónica por VHB HBeAg negativo, difieren de acuerdo con el genotipo del VHB
- Los niveles séricos de HBcrAg presentan una mayor exactitud diagnóstica para la identificación de portadores inactivos del VHB que los de HBsAg
- La combinación de los niveles séricos de HBcrAg ≤ 3 logUI/mL junto con ADN VHB ≤ 2.000 UI/mL es útil para la identificación de portadores inactivos del VHB, independientemente del genotipo viral

Agradecimientos

Laboratorio hepatitis HVH

Francisco Rodríguez-Frías

David Tabernero

María Homs

Rosario Casillas

María Blasi

Alicia Ruiz

Leonardo Nieto

Sara Sopena

Cristina Godoy

Banco de Sangre

Marta Bes

Silvia Sauleda

Grupo colaborativo Plataforma CIBERHEP



Servicio de Hepatología H. Universitario Vall d'Hebrón