

Anticuerpo frente al antígeno de superficie y biomarcadores de fibrosis hepática. Resultados preliminares

Anti surface antigen antibody and liver fibrosis biomarkers. preliminary results

- ¹ Ulises Mendoza Coussette  <https://orcid.org/0000-0002-0203-3442>
Hospital Faustino Pérez Hernández, Matanzas, Cuba
faustinohp.mtz@infomed.sld.cu
- ² Cesar Carrasco Ruano  <https://orcid.org/0000-0001-9806-9732>
Hospital Alfredo Noboa Montenegro, Guaranda, Ecuador.
gadozeceins626@gmail.com



Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 14/11/2022

Revisado: 11/12/2022

Aceptado: 03/01/2023

Publicado: 28/02/2023

DOI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i1.1.2613>

Cítese:

Mendoza Coussette, U., & Carrasco Ruano, C. (2023). Anticuerpo frente al antígeno de superficie y biomarcadores de fibrosis hepática. Resultados preliminares. Anatomía Digital, 6(1.1), 135-148. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i1.1.2613>



ANATOMÍA DIGITAL, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>
La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) www.celibro.org.ec

Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons Attribution Non Commercial No Derivatives 4.0 International. Copia de la licencia: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Palabras claves:
anticuerpo anti-
antígeno de
superficie, fibrosis
hepática

Keywords: anti-
surface antigen
antibody, liver
fibrosis.

Resumen

Introducción: la detección oportuna de la Fibrosis Hepática en personas con infección crónica por el virus de la Hepatitis B mediante biomarcadores no invasivos permanece como problema científico. El anticuerpo Anti- Antígeno de Superficie es un biomarcador específico del virus de la hepatitis B asociado al control de la infección, cuya relación con la fibrosis hepática en estas personas no ha sido completamente esclarecida en Granada. **Objetivo:** evaluar la relación entre los niveles séricos del anticuerpo anti – Antígeno de Superficie del virus de la Hepatitis B y los índices de fibrosis hepática APRI y FIB-4. **Metodología:** se realizó un estudio transversal incluyendo 20 pacientes infectados crónicos por el virus de la Hepatitis B y 23 voluntarios saludables vacunados contra el mismo. El estudio fue conducido desde julio a noviembre de 2018. Fueron considerados como criterios de exclusión: resultado positivo de los análisis serológicos para virus de inmunodeficiencia humana y Hepatitis C; así como otras causas de enfermedad hepática crónica. Los niveles de plaquetas, anti-antígeno de superficie, antígeno de superficie y actividad sérica de Aspartato-Aminotransferasa y Alanino-Aminotransferasa, fueron medidos en equipos automatizados acorde a instrucciones del fabricante. Los índices de fibrosis hepática FIB-4 y APRI fueron calculados acorde a las fórmulas recomendadas. El programa SSPS, versión 18.0, fue usado para analizar los resultados. **Resultados:** los niveles séricos del Anti-Antígeno de Superficie mostraron correlación negativa con el índice de fibrosis hepática FIB-4 en el grupo de los pacientes (Rho de Spearman = (-) 0, 539; p = 0, 014). **Conclusiones:** los niveles séricos del anticuerpo frente al antígeno de superficie estuvieron negativamente asociados con la fibrosis hepática en los pacientes infectados crónicos por el virus de Hepatitis B estudiados.

Abstract

Introduction: the timely detection of Hepatic Fibrosis in people with chronic infection by Hepatitis B virus through non-invasive biomarkers remains a scientific problem. The Anti-Surface Antigen antibody is a specific biomarker of the hepatitis B virus associated with infection control, whose relationship with liver fibrosis in these people has not been completely clarified in

Grenada. **Objective:** to evaluate the relationship between serum levels of anti-Hepatitis B virus surface antigen antibody and APRI and IFF-4 liver fibrosis indices. **Methodology:** a cross-sectional study was conducted including twenty patients chronically infected with the Hepatitis B virus and twenty-three healthy volunteers vaccinated against it. The study was conducted from July to November 2018. The following were considered as exclusion criteria: positive results of serological tests for human immunodeficiency virus and Hepatitis C; as well as other causes of chronic liver disease. The levels of platelets, surface antigen, surface antigen and serum activity of Aspartate Aminotransferase and Alanine Aminotransferase, were measured in automated equipment according to the manufacturer's instructions. The FIB-4 and APRI liver fibrosis indices were calculated according to the recommended formulas. The SSPS program, version 18.0, was used to analyze the results. **Results:** serum levels of Anti-Surface Antigen showed negative correlation with the index of liver fibrosis FIB-4 in the group of patients (Spearman's Rho = (-) 0, 539; p = 0, 014). **Conclusions:** serum levels of the antibody against the surface antigen were negatively associated with liver fibrosis in patients chronically infected with the Hepatitis B virus studied.

Introducción

La infección por el virus de la Hepatitis B es la infección viral crónica más común a nivel mundial y causa aproximadamente 600 000 muertes anualmente ^(1,2). Se reporto la existencia de 350 millones de personas portadoras crónicas de este virus, las cuales presentan, según reporte, entre un 15 a 25 % de riesgo de muerte a partir de las complicaciones de la enfermedad hepática secundaria a la infección ^(3,4). Entre estas últimas se encuentran la transformación fibrótica-cirrótica y el carcinoma hepatocelular.

La biopsia hepática, con el correspondiente examen histológico, continúa siendo el examen de referencia para el diagnóstico de la fibrosis/cirrosis hepática. Ha sido referido que la misma es un proceder invasivo, asociado con riesgo de complicaciones, poca aceptabilidad en los pacientes, lo cual disminuye su factibilidad para el seguimiento de estos, y está relacionada a variabilidad intra e interpatólogo ⁽⁵⁾. Por otra parte, la determinación de actividad sérica de alanino-aminotransferasa, ALT, examen

convencionalmente empleado como marcador de daño hepático, ha mostrado insensibilidad para detectar fibrosis hepática significativa en varios pacientes crónicamente infectados por el virus de la Hepatitis B ^(1,6). Sumado a ello, varios biomarcadores e índices, menos invasivos en relación con la biopsia hepática, han sido desarrollados para la detección y estadiamiento de la fibrosis hepática, pero no son específicos de la fibrosis dependiente de la infección crónica por el virus de la hepatitis B. Dos de los índices más usados para este fin por su facilidad de determinación y bajo costo son: razón aspartato – aminotransferasa, AST / recuento plaquetario (APRI; del Inglés: AST/PLATELET RATIO INDEX) y índice de fibrosis considerando cuatro factores: edad, AST, ALT y recuento plaquetario (FIB-4).

La determinación cuantitativa del anticuerpo frente al antígeno de superficie, HBsAb (del inglés Hepatitis B surface antigen antibody) o Anti-HBsAg, con amplio rango de detección, ofrece la oportunidad de detectar valores inferiores al rango de inmunoprotección reportado, ≥ 10 mIU/mL ⁽⁷⁾. Valores indicativos de inmunoprotección han sido relacionados a la curación de la infección ⁽⁸⁾, y ausencia de fibrosis hepática significativa en análisis de biopsia ⁽²⁾, mientras los bajos, < 10 mIU/mL, se han asociados a la infección crónica y presencia de fibrosis hepática significativa ⁽⁸⁾. Lo anterior justifica la hipótesis de existencia de asociación inversa entre los niveles séricos del HBsAb y biomarcadores de fibrosis hepática en pacientes crónicamente infectados por este virus. Este último punto no ha sido ampliamente abordado en Granada, motivo por el cual se sostiene la pregunta sobre la existencia de dicha asociación en pacientes locales.

El presente estudio tuvo como objetivos describir los sujetos estudiados según: HBsAb, FIB-4, APRI, edad y sexo; así como evaluar la asociación entre el nivel sérico de HBsAb y los índices de fibrosis hepática APRI y FIB-4.

Metodología

Se realizó un estudio de tipo observacional y transversal, en el periodo Junio-Noviembre/2018. El universo estuvo constituido por el total de pacientes con reporte diagnóstico de infección por el virus de Hepatitis B, departamento de epidemiología hospital general de San George, Granada (Enero/2010 – Diciembre/2017) y voluntarios saludables vacunados contra el virus cuya última dosis fue recibida como mínimo 6 meses antes del momento de inclusión en el estudio.

En ambos grupos solo fueron incluidos individuos con edad mayor o igual a 18 años. La muestra estuvo conformada por el total de individuos procedentes del universo antes referido que dieron consentimiento informado para participar en el estudio. Fueron excluidos del estudio los individuos que a pesar de cumplir los criterios de inclusión presentasen alguna(s) de las siguientes condiciones: presencia de otras causas de enfermedad hepática crónica que pueden provocar la transformación fibrótica-cirrótica

del hígado referida durante la entrevista para posible inclusión, uso de fármacos inmunosupresores, embarazo, co-infección con virus de hepatitis C, VHC, o de Inmunodeficiencia adquirida, VIH (comprobado a través de estudio serológico para este fin), uso de fármacos hepatotóxicos en el momento de posible inclusión en el estudio o abandono del mismo en un periodo menor de tres meses previo a la entrevista.

Las muestras de sangre total fueron obtenidas por punción de la vena cubital en ayuna, horario matutino, en el total de sujetos incluidos (pacientes y controles). Para el conteo de plaquetas se empleó sangre total colectada en tubo primario con anticoagulante ácido etilendiaminetetraacético, EDTA (del inglés *Ethylenediaminetetraacetic Acid*), y procesadas antes de las 8 horas de extracción. En el caso de las determinaciones de los parámetros: AST, ALT, HBsAb se empleó suero obtenido a partir de sangre total mediante proceder estándar. Para los estudios serológicos: VHC, VIH y Antígeno de Superficie, HBsAg, se empleó suero obtenido por igual procedimiento.

En caso de no procesarse el suero el mismo día de la extracción, el mismo fue conservado a temperatura de 2 – 8°C hasta su procesamiento. Todos los sueros fueron analizados antes de las 72 horas de extracción. Para las determinaciones de actividad enzimática AST y ALT se emplearon tiras reactivas (*Ortho Clinical Diagnostics Company*), en el analizador automatizado VITROS-350 (*VITROS-350 Chemistry System. Ortho – Clinical Diagnostics Company*). El nivel sérico del HBsAb fue cuantificado mediante inmunoensayo automatizado con empleo del juego reactivo SIEMENS KIT. IMMULITE-2000 Systems en el analizador automatizado IMMULITE-2000.

Los ensayos serológicos cualitativos para antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, HBsAg, virus de la hepatitis C, VHC, y virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 y 2, VIH, fueron realizados mediante enzimoimmunoanálisis con el empleo de los juegos reactivos: Murex HBsAg versión 3 Kit. DiaSorin S.p.A UK Branch, Murex anti – HCV, versión 4.0. DiaSorin South Africa, y MUREX HIV Ag/Ab Combination. DiaSorin S.p.A UK Branch, respectivamente.

Los índices de fibrosis hepática APRI y FIB – 4 fueron calculados mediante las expresiones: $APRI = (AST / LSN / PLT) * 100^{(9,10)}$; $FIB - 4 = EDAD \text{ (años)} * AST \text{ (U/L)} / PLT (*10^9/L) * [ALT \text{ (U/L)}]^{1/2}$ donde: AST: Aspartato- Aminotransferasa (U/L), LSN: Límite superior normal de actividad sérica de AST [19 en sexo femenino, 30 en el masculino]⁽⁸⁾, PLT: Conteo de plaquetas (*10⁹/L), /: dividido por, *: multiplicado por, y ALT: Alanina- Aminotransferasa.

Para el análisis de los resultados se empleó el paquete estadístico para las ciencias sociales, SPSS, versión 18.0. Para la descripción de las variables cualitativas se emplearon frecuencias y porcentajes, mientras para aquellas cuantitativas continuas se usaron medidas de tendencia central y de dispersión: media y desviación estándar, o

mediana rango, según distribución normal, o no, de la variable explorada mediante prueba Kolmogorov – Smirnov (K – S), respectivamente.

La comparación entre grupos, pacientes y controles, para cada variable continua se realizó mediante el uso del Test t de Student o Mann-Whitney, según normalidad obtenida mediante prueba k – S. La correlación entre el nivel sérico del HBsAb y los índices de fibrosis hepática calculados en cada grupo se exploró mediante análisis de correlación de Spearman. Se consideró significación estadística si $p < 0.05$. Se recibió la aprobación del comité de ética de la investigación de la institución donde se realizó el estudio previo a la ejecución de la investigación.

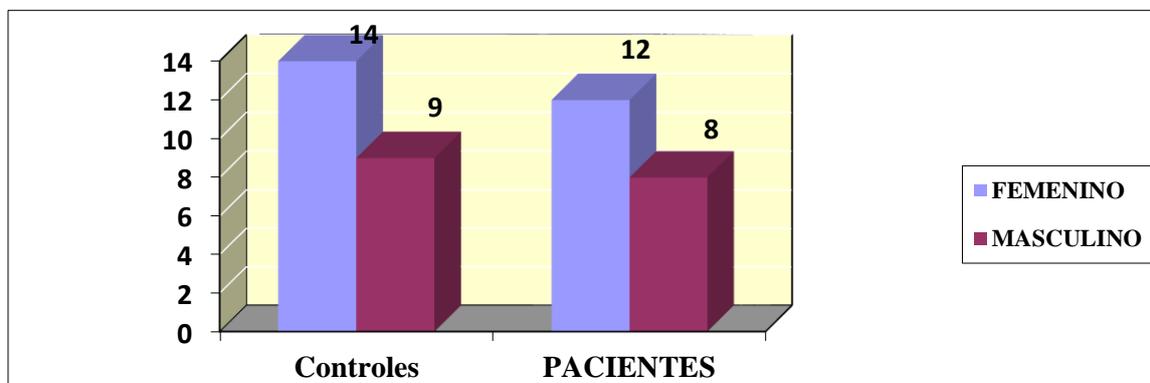
Resultados

Tabla 1. *Sujetos analizados y rango etario*

grupo [edad promedio] (rango de edad)	N	porcentaje del total	prueba t de STUDENT para la edad t (p)
pacientes [36.5] (23 – 58)	20	46	2.249 (0.020)
controles [43.3] (30 - 74)	23	54	
TOTAL	43	100	

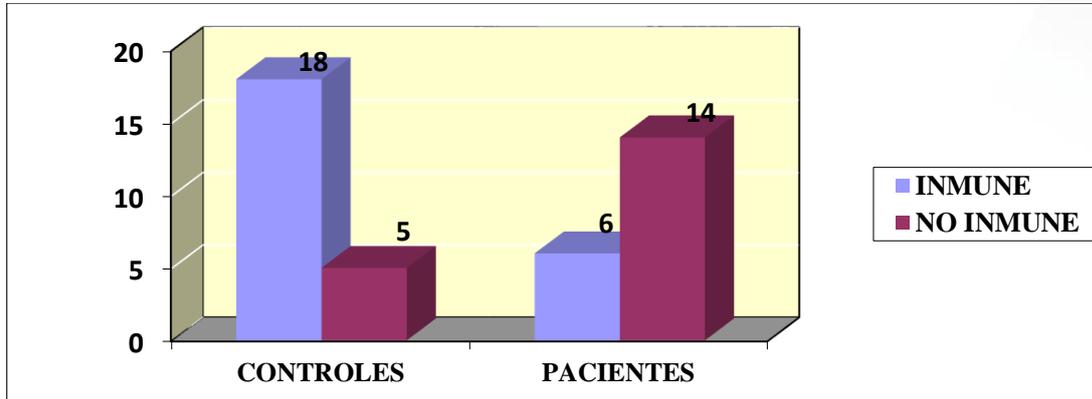
Se logró una participación similar de pacientes y controles en el estudio (n de casos); aunque con mayor edad promedio en el grupo control.

Figura 1. *Sujetos analizados. Distribución según sexo*



Se manifestó predominio del sexo femenino, tanto entre pacientes como controles sanos.

Figura 2. Sujetos analizados. Distribución según nivel de inmunoprotección humoral



Nota: nivel sérico del HBsAb ≥ 12 mIU / ml

Se evidenció un predominio de individuos inmunoprotectidos entre los sujetos controles, contrario a lo manifestado entre los pacientes.

Tabla 2. Variables de laboratorio analizadas. Comparación entre grupos

BIOMARCADOR	GRUPO		SIGNIFICACION DEL TEST	
	PACIENTES (N = 20)	CONTROLES (N = 23)	(p)	
	Media (DS)	Media (DS)	T de Student	Mann Whitney
HBsAb (mIU / mL)	7.76 (13.28)	420.75 (445.69)	-	0.000
FIB - 4	0.66 (0.39)	0.76 (0.31)	0.285	-
APRI	0.46 (0.17)	0.42 (0.13)	0.950	-

Se demostró la presencia de un nivel sérico de HBsAb mayor en los controles con relación a los pacientes infectados crónicos por hepatitis B. Los índices séricos de fibrosis hepática considerados en el presente estudio no mostraron diferencia notable entre los grupos pacientes y controles.

Tabla 3. HBsAb. Asociación con índices de fibrosis hepática en el total de sujetos analizados

Índice de fibrosis correlacionado	análisis estadístico (N = 43)	
	Rho de Spearman	Significación Estadística (p)
FIB - 4	0.033	0.832
APRI	(-) 0.130	0.407

La asociación entre los índices de fibrosis hepática y el nivel sérico de HBsAb no resultó significativa en el total de individuos analizados.

Tabla 4. HBsAb. Asociación con índices de fibrosis hepática según grupo analizado (pacientes v/s controles)

Índice de fibrosis correlacionado	Grupo			
	pacientes (n = 20)		controles (n = 23)	
	Rho de Spearman	p	r de Pearson	p
FIB - 4	(-) 0.539	0.014	(-) 0.227	0.351
APRI	(-) 0.068	0.774	(-) 0.342	0.152

Se obtuvo evidencia de la asociación negativa, o inversa, entre los marcadores de fibrosis hepática considerados y el marcador de inmunoprotección contra el virus de la hepatitis B HBsAb. Dicha asociación mostro carácter significativo para el índice FIB-4.

Discusión

El presente estudio representa el primer acercamiento al análisis de asociación entre marcadores específicos de respuesta inmune frente al virus de la Hepatitis B, causa líder de hepatitis crónica a nivel mundial ⁽¹¹⁾, y biomarcadores no invasivos de fibrosis hepática en el hospital general de San George, isla caribeña de Granada.

Se manifestó el amplio rango etario, en población adulta, que abarca la infección por el virus de la hepatitis B a nivel mundial, incluyendo aquellos en edad laboralmente activa, con el consecuente costo para la sociedad, tabla 1. La edad promedio detectada entre los pacientes estudiados fue similar a la reportada por otros autores: Zeng et. al (2015) ⁽¹²⁾, Li et al. (2017) ⁽¹³⁾, Cagkan et al. (2017) ⁽¹⁴⁾. La posibilidad de acceder a un mayor número de individuos del grupo control saludable podría explicar el hallazgo de un rango más amplio de edad en este grupo, y secundariamente, un promedio de edad significativamente mayor en relación con los pacientes (tabla 1). A pesar del predominio del sexo masculino entre los pacientes crónicamente infectados por el virus de la hepatitis B reportado en la literatura, no existe homogeneidad de hallazgo al respecto. Bonnard y Seto reportan, en concordancia con los autores antes mencionados un predominio del sexo masculino en sus estudios; mientras Bonnard et al. (2010) ⁽¹⁵⁾, Seto et al. (2012) ⁽¹⁶⁾, y Lei et al. (2016) ⁽¹⁷⁾, reportó un predominio del femenino al igual que el presente reporte (figura 1) ⁽¹²⁾.

Una de las características de la infección crónica, o persistente, por el virus de la Hepatitis B es la ineficacia del sistema inmune para controlar la infección. El predominio de individuos con bajos niveles de un conocido marcador de respuesta inmune humoral frente a este, HBsAb, (< 12 mIU/mL, acorde a rango de valores de referencia del método

empleado para su determinación) ⁽¹⁸⁾ entre los pacientes infestados crónicos analizados apoya el criterio de una muestra representativa de esta condición patológica, a pesar de su pequeño tamaño muestral (figura 2). Todos los pacientes analizados presentaron resultado positivo para antígeno de superficie, HBsAg, resultado no tabulado. El resultado anterior podría explicar la diferencia observada, y esperada, en relación con los niveles séricos del HBsAb entre pacientes y controles sanos (tabla 2).

El espectro clínico e historia natural de la infección crónica por el virus de la hepatitis B es altamente variable, incluyendo desde el estado de portador inactivo hasta la hepatitis crónica progresiva, lo cual puede conducir a la fibrosis hepática avanzada, cirrosis, falla hepática y carcinoma hepatocelular ⁽¹³⁾. La lesión tisular, promovida por la respuesta inflamatoria dirigida por el sistema inmune frente al parénquima hepático infectado, es reconocida como la causa conducente de la activación de células estrelladas hepáticas con consecuente producción y secreción de productos de matriz extracelular (formación de tejido fibroso) luego de la fase necro-inflamatoria aguda ^(18,19).

Lo anterior ha conducido al reconocimiento del papel primordial de la hepatitis crónica (inflamación hepática persistente por más de 6 meses consecutivos, con elevación persistente o intermitente de las aminotransferasas séricas ALT/AST) ⁽⁸⁾, en lugar de la infección per se, sobre la aparición y progresión de la fibrosis hepática. En el presente estudio, el predominio de individuos procedentes de consulta externa, entre los pacientes analizados, con mínima actividad inflamatoria hepática podría explicar la ausencia de diferencia significativa entre estos y los controles en relación con los índices de fibrosis hepática explorados (tabla 2). Esta observación invita a la realización de un estudio longitudinal-prospectivo considerando la inclusión selectiva de pacientes con hepatitis crónica.

El presente estudio puso de manifiesto la asociación entre el HBsAb y la magnitud de fibrosis hepática solo en el grupo de los pacientes (tablas 3 y 4). La reanálisis de esta asociación a partir de un número mayor de casos, tanto pacientes como controles sanos, permitirá esclarecer mejor la especificidad de este hallazgo. No obstante, la similitud en cuanto al tamaño muestral de los grupos examinados apoya la creencia de que la asociación detectada es explicada por la coexistencia de dos procesos solo en el contexto de la infección natural por este virus: la respuesta inflamatoria con daño colateral sobre el parénquima hepático estimuladora de la fibrosis y la respuesta inmune adaptativa dirigida frente a componentes virales específicos, antígeno de superficie en este contexto.

El HBsAb está concebido como un marcador de infección curada o resuelta en el contexto de la seroconversión para el antígeno de superficie ⁽⁸⁾. Su papel protector frente a la reactivación viral en receptores de trasplante hepático procedente de donadores seropositivos para el HBsAb ha sido reportado ⁽²⁰⁾. Además, se ha encontrado asociación negativa entre fibrosis hepática, explorada mediante estudio histológico en muestra de

biopsia, y presencia de HBsAb en pacientes no vacunados contra el virus de la hepatitis B ⁽²⁾. Este anticuerpo al contactar con su correspondiente antígeno, HBsAg, en medio extracelular contribuye a frenar la propagación de la infección sobre nuevas células hospederas de la infección viral.

Un control efectivo de la propagación de la infección permitiría detener la perpetuación de una respuesta inflamatoria inductora de fibrosis hepática. Este mecanismo podría explicar el carácter negativo de la asociación detectada entre el nivel sérico de HBsAb y el índice de fibrosis hepática FIB-4 en los pacientes analizados (tabla 4). El resultado aquí mostrado está en correspondencia con ello.

La asociación de otros anticuerpos, desarrollados en curso de la respuesta inmune frente a la infección natural, con la inflamación hepática crónica y fibrosis significativa ha sido reportada. En este sentido, el anticuerpo frente al antígeno del núcleo (core), HBcAb, se ha encontrado positivamente correlacionado con el nivel sérico de ALT; índice de actividad histológica en individuos seropositivos y negativos para el antígeno e (HBeAg) con niveles séricos normales de ALT a nivel basal y durante seguimiento; así como predictor positivo e independiente de fibrosis hepática significativa histológicamente confirmada ^(1,13).

Para explicar dicha asociación, contraria a la detectada en nuestro estudio para el HBsAb, ha sido expuesto que el HBcAb y su antígeno, HBcAg, juegan un papel directo en la severidad de la respuesta hepatotóxica en la hepatitis crónica ⁽¹⁾.

La determinación mediante métodos cuantitativos de diferentes parámetros facilita evaluar el proceso del cual son marcadores en un amplio espectro de intensidad o magnitud. El método aquí empleado para la cuantificación del HBsAb presenta un rango de detección entre 3 – 1000 mIU/mL, y límite de detección en 1,2 mIU/mL ⁽¹⁸⁾. Teniendo en cuenta el rango de inmunoprotección referido para esta variable: ≥ 10 mIU/mL ⁽⁸⁾ o ≥ 12 (según fabricante del método usado en este estudio), mediante este método es posible el análisis de este anticuerpo, a nivel basal y durante monitoreo evolutivo, en un amplio espectro de individuos crónicamente infectados en quienes se esperan niveles de este anticuerpo inferiores al rango de inmunoprotección.

Del mismo modo, esta particularidad analítica posibilitaría explorar la capacidad diagnóstica del nivel sérico del HBsAb sobre la fibrosis hepática, definida a partir de los índices APRI y FIB-4, menos invasivos que la biopsia, luego de demostrada su asociación con al menos uno de estos índices en nuestro estudio. La disponibilidad de la determinación cuantitativa del HBsAb en el laboratorio clínico del hospital nacional de Granada con estas características analíticas atrae la atención por su ventaja sobre la no disponibilidad de determinación, a nivel local, de otros marcadores de respuesta inmune frente al virus como el HBcAb antes mencionado.

Conclusiones

- Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten concluir la existencia de un predominio de individuos crónicamente infectados por el virus de la Hepatitis B con niveles séricos del HBsAb inferiores al rango de inmunoprotección en concordancia con la literatura consultada, y la existencia de asociación negativa entre este anticuerpo y la fibrosis hepática en curso de infección crónica por este virus.

Referencias Bibliográficas

1. MM, A., MA, M., SMF, A., M K, S R. (2014). Hepatic necroinflammation and severe liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B with undetectable HBV DNA and persistently normal alanine aminotransferase. *Bangladesh Med Res Counc Bull*, 40, 92 – 96.
2. Peng, S., Pan, Z., Ren, J., Sun, H., Liu, B. (2017). The pathological alteration of hepatic tissues in HBV infected patients with negative peripheral antigen and the expression profile of tissues HBV DNA. *Biomedical Research*, 28 (19), 8386-8389.
3. Goyal, SK., Jain, AK., Dixit, VK., Shukla, SK., Kumar, M., Ghosh, J., et al. (2015). HBsAg level as Predictor of Liver Fibrosis in HBeAg Positive Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Clinical and experimental hepatology*, 5(3), 213 – 220.
4. Colson, P., Borentain, P., Motte, A., Henry, M., Moal, V., Botta-Fridlund, D., et al. (2007). Clinical and virological significance of the co-existence of HBsAg and anti-HBs antibodies in hepatitis B chronic carriers. *Virology*, 367, 30 – 40.
5. Swiderska, M., Jaroszewicz, J., parfieniuk-Kowerda, A., Rogalska-plonska, M., Stawicka, A., Panasiuk, A., et al. (2017). Serum Cytokeratin 18 M30 levels in Chronic Hepatitis B Reflect both phase and histological activities of Disease. *Hindawi Mediators of Inflammation*, 2017.
6. Zhou, J., Song, L., Zhao, H., Yan, L., Ma, A., Xie, S. Serum hepatitis B core antibody as a biomarker of hepatic inflammation in chronic hepatitis B patients with normal alanine aminotransferase. *Scientific reports*. Published online: 05 June 2017. Disponible en: www.nature.com/scientificreports
7. Fazle Akbar, S. (2010). Entity and clinical utility of anti – HBs for prevention, control, and management of hepatitis B virus infection. *International Journal of Hepatology*, 5 – 8.

8. Lok, A., McMahon, BJ (2007). Chronic Hepatitis B. AASLD PRACTICE GUIDELINES. *Hepatology*, 507 – 539.
9. Oliveira, AC., EL-Bacha, I., Vianna, MV., Parise, ER. (2016). Utility and limitations of APRI and FIB4 to predict staging in a cohort of nonselected outpatients with hepatitis C. *Annals of Hepatology*, 15 (3), 326 – 332.
10. Parikh, P., Ryan, JD., Tsochatzis, EA. (2017). Fibrosis Assessment in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Review Article on Treatment for Hepatitis B. *Ann Transl Med.*, 5(3), 40 – 62.
11. Lu, J., LV, Y., Dai, E., Liu, Y., Gao, H., Tsuji, NM., et al. (2017). Profile and clinical relevance of autoantibodies in patients with chronic hepatitis B infection. *Int J Clin Exp Med*, 10(2), 3563 – 3574.
12. Zeng, DW., LIU, YR., Dong, J., ZHU, YY., LI, YB., CHEN, J., et al. (2015) Serum HBsAg and HBeAg levels are associated with liver pathological stages in the immune clearance phase of hepatitis B virus chronic infection. *Molecular Medicine Reports*, 11, 3465 – 3472.
13. Li, MR., Zheng, HW., Lu, JH., Ma, SM., Ye, LH., Liu, ZQ., et al. (2017). Serum hepatitis B core antibody titer use in screening for significant fibrosis in treatment - naïve patients with chronic hepatitis B. *Oncotarget*, 8(7), 11063 – 11070.
14. Cagkan, A., Aktug, N., Kolgelier, S., Sumer, S., SaltukL, UO., et al. (2017). Is serum high-mobility group box 1 (HMGB-1) level correlated with liver fibrosis in chronic hepatitis B? *Medicine*, 96(e7547), 36 – 39.
15. Bonnard, P., Sombié, R., Xavier, F., Bougouma, A., Baptiste, J., Poynard, T., et al. (2010). Comparison of Elastography, Serum Marker Scores, and Histology for the Assessment of Liver Fibrosis in Hepatitis B Virus (HBV)-Infected Patients in Burkina Faso. *Am. Journal Trop. Med. Hyg.*, 82(3), 454 – 458.
16. Seto, WK., Wong, DK., Fung, J., PC, P., Chi-Hang, J., FanNgai, I., et al. (2012). High Hepatitis B Surface Antigen levels predict insignificant fibrosis in Hepatitis B e Antigen Positive Chronic Hepatitis B. *PLOS ONE*, 7(8), e43087.
17. Lei, Y., Hu, T., Song, X., Nie, H., Chen, M., Chen, W., et al. (2016). Production of Autoantibodies in Chronic Hepatitis B Virus Infection is associated with the augmented function of blood CXCR5+ CD4+ T Cells. *PLoS One*, 11(9), e0162241.
18. IMMULITE 2000 Anti – HBs (PIL2KABD-5, 2013-09-11) SIEMENS

19. Bility, M., Cheng, L., Zhang, Z., Luan, Y., Li, F., Chi, L., et al. (2014). Hepatitis B Virus Infection and Immunopathogenesis in a Humanized Mouse Model: Induction of Human – Specific Liver Fibrosis and M2 – Like Macrophages. *PLOS Pathogens*, 10(3), e1004032.
20. Roque, AM., Feray, C., Samuel, D., Simoneau, D., Roche, B., Emile, J-F., et al. (2002) Antibodies to hepatitis B surface antigen prevent viral reactivation in recipients of liver grafts from anti-HBC positive donors. *Gut.*, 50 (1), 95 – 99.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en relación con el artículo presentado.

El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Anatomía Digital**.



Indexaciones

