

Riesgo de transmisión del virus de la hepatitis B de donantes de hígado anti-HBc positivos

Rafael Bárcena Marugán, S. García Garzón, A. López San Román,
E. Peña González, R. Nash^a, R. Fernández Muñoz^a, M. Mateos^a y A. García Plaza

Servicios de Gastroenterología y ^aMicrobiología y Virología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

FUNDAMENTO: Estudiar el riesgo de transmitir el virus de la hepatitis B (VHB) a los receptores de hígados de donantes AgHBs negativos y anti-HBc positivos.

PACIENTES Y MÉTODO: Se han analizado retrospectivamente los marcadores séricos del VHB (MHB) (AgHBs, anti-HBc y anti-HBs) de 43 donantes, junto con los 41 receptores de estos órganos. La determinación de MHB se realizó por ELISA, y el ADN del VHB por técnica de hibridación molecular.

RESULTADOS: Trece sueros de donantes (30,2%) presentaron algún MHB: 6 anti-HBc y anti-HBs (13,9%), 4 anti-HBc (9%) y tres anti-HBs (6,9%). De los receptores que recibieron un injerto sin MHB, ninguno desarrolló infección después del trasplante de hígado. De los 13 receptores de órganos con MHB, 9 han sido controlados durante 39 (DE 17) meses. Los 5 receptores de un injerto anti-HBc positivo, con anti-HBs o sin él, y que no presentaban MHB desarrollaron hepatitis B (100%). Los dos receptores de órganos anti-HBs positivos únicamente y sin MHB no desarrollaron infección (0%). Entre los receptores 15 tenían algún MHB antes del trasplante de hígado (31,7%); 5 de ellos tenían anti-HBs positivo antes del trasplante. Los dos receptores de este grupo que recibieron un injerto anti-HBc positivo no desarrollaron infección (0%).

CONCLUSIONES: En este estudio la prevalencia de MHB entre los donantes y receptores es del 30,2 y del 31,7%, respectivamente. Los injertos anti-HBc positivos con anti-HBs o sin él transmitieron la enfermedad en el 100% de los receptores. La presencia de anti-HBs en el receptor protegió de la infección. Los injertos únicamente positivos para anti-HBs no transmitieron la enfermedad.

Palabras clave: Hepatitis B. Trasplante hepático. Anti-HBc. Anti-HBs. Donantes. Receptores. Transmisión.

Risk of hepatitis B virus transmission from hepatitis B core antibody-positive liver donors

BACKGROUND: To study the hepatitis B virus (HBV) transmission from donors HBsAg-/AntiHBc+ to liver transplant recipients.

PATIENTS AND METHOD: We studied retrospectively the HBV serological markers in 43 donors from our center and also the serological condition of the 41 recipients. The HBV serological markers were analyzed by ELISA and HBV DNA was detected by hybridization assays.

RESULTS: 13 donors samples showed some HBV serological markers: 6 anti-HBc and anti-HBs (13.9%), 4 anti-HBc (9%) and 3 anti-HBs (6.9%). There were no cases of hepatitis B among liver recipients from donors with negative serological markers. Among the 13 recipients with HBV serological markers, 9 were followed during 39 (SD 17) months. The 5 recipients with no HBV markers, who received an anti-HBc+ with or without anti-HBs (100%) developed hepatitis B. The two liver recipients with anti-HBs solely, did not develop infection (0%). Of the 41 recipients, 15 had some HBV markers before transplant and two of them received an anti-HBc+ and did not develop the infection (0%).

CONCLUSIONS: In our study, the prevalence of serological HBV infection in donors and recipients was of 30.2 and 31.7%, respectively. Anti-HBc with or without anti-HBs donors transmitted the HBV infection in all the cases (100%) to the susceptible recipients. The presence of anti-HBs in recipients protected these against the infection. Only the anti-HBs positive donors did not transmit the HBV infection.

Key words: Hepatitis B. Liver transplant. Anti-HBc. Anti-HBs. Donors. Recipients. Transmission.

Med Clin (Barc) 2001; 116: 125-128

Aunque desde hace años se ha descrito la presencia del virus de la hepatitis B (VHB) en el suero¹ y en el tejido hepático²⁻⁴ de individuos con marcadores de infección pasada por el VHB (anti-HBc y anti-HBs positivos y AgHBs negativo en suero), los sujetos con ambos marcadores se consideraron no infectivos ni por donación de su sangre ni de sus órganos. Recientemente se ha descrito la transmisión de la hepatitis B *de novo* desde órganos de donantes con marcadores serológicos del VHB (MHB) (anti-HBc con o sin anti-HBs) a receptores sin MHB⁵⁻⁹. Hemos analizado retrospectivamente los MHB entre los donantes de hígado de nuestro hospital y el riesgo de transmisión del VHB a sus receptores.

Pacientes y método

Se estudiaron muestras de 43 sueros almacenados prospectivamente a -70 °C desde el momento de la extracción de 43 donantes multiorgánicos de nuestro hospital entre los años 1994-1998, 28 varones y 15 mujeres; edad media, 38,8 (21) años.

Igualmente estudiamos a los 41 receptores de los hígados de estos donantes, 29 varones y 12 mujeres, edad media, 53,6 (9) años.

El análisis de los marcadores serológicos del VHB (AgHBs, Anti-HBc, Anti-HBs) se realizó mediante técnicas de ELISA (Abbott Diagnostics, North Chicago, IL), y el ADN del VHB por técnica de hibridación. Las biopsias fueron estudiadas con tinción de hematoxilina-eosina y técnicas inmunohistoquímicas para AgHBs y AgHBc.

El diagnóstico de infección por el VHB se estableció por la presencia de AgHBs y ADN de virus B positivo en suero. El diagnóstico de hepatitis B *de novo* se estableció por alteración de las cifras de transaminasas compatible y datos de hepatitis en la biopsia e inmunohistoquímica positiva para el AgHBs y AgHBc. Para el estudio estadístico se aplicó el paquete PRESTA, utilizando la prueba de la χ^2 para la comparación de porcentajes de variables cualitativas. Para el estudio de variables cuantitativas se usó el test de Wilcoxon para datos pareados y la prueba de la t de Student para datos no pareados. Se consideró significativo el valor de $p < 0,05$. Los resultados se exponen como media (desviación estándar).

Resultados

Marcadores serológicos del virus de la hepatitis B de los 43 donantes (tabla 1)

El AgHBs fue negativo en todos. Trece tenían algún MHB (30,2%): 6 casos anti-HBc y anti-HBs (13,9%), 4 anti-HBc sin anti-HBs (9,3%) y tres anti-HBs únicamente.

Correspondencia: Dr. R. Bárcena Marugán.
Servicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, km 9,1. 28034 Madrid.

Recibido el 19-6-2000; aceptado para su publicación el 31-10-2000

mente (6,9%). No se detectó ADN del VHB en ninguno de los 5 sueros analizados, los únicos en que se dispuso de una cantidad suficiente para realizar también esta determinación (3 anti-HBc sin anti-HBs y 2 anti-HBc y anti-HBs). No hubo diferencias en la edad (37 [19] frente a 38 [21] años), ni en el sexo (9 varones [69%] frente a 19 [63,3%]) entre los donantes con y sin MHB.

Marcadores serológicos del virus de la hepatitis B pretrasplante de los 41 receptores (tabla 1)

Se detectaron MHB en 15 de ellos (31,7%): dos HBsAg positivos (4,6%); 5 anti-HBs sin anti-HBc (12,1%), cuatro de los cuales habían sido vacunados antes del trasplante; 4 anti-HBc sin anti-HBs (9,7%), y otros 4 anti-HBc y anti-HBs (9,7%).

Las características clínicas de los pacientes que recibieron un injerto con marcadores del VHB y sin marcadores fueron similares: edad, 54 (9) años frente a 51 (10); sexo, 9 varones (69%) frente a 19 (73%).

Evolución y serología postrasplante de los receptores de un injerto con marcadores séricos del virus de la hepatitis B (tabla 2)

Trece pacientes recibieron un injerto con algún MHB. Tres pacientes se perdieron para el seguimiento tempranamente y no

son analizados: dos de ellos fallecieron el primer mes postrasplante (uno era anti-HBc positivo y había recibido un injerto anti-HBc y anti-HBs positivo, y el otro no tenía MHB y había recibido un injerto anti-HBc únicamente), y el tercero fue controlado desde su alta en otro centro, no tenía MHB, había recibido un injerto anti-HBs positivo y desconocemos su evolución. Uno de los receptores era HBsAg positivo, había recibido un injerto anti-HBc y anti-HBs; fue tratado con gammaglobulina específica anti-HB y no ha desarrollado hepatitis en los 53 meses de seguimiento.

Los 9 restantes han sido seguidos durante un tiempo medio de 39 (17) meses. Cinco pacientes sin MHB pretrasplante que recibieron un injerto con anti-HBc (tres de ellos anti-HBc y anti-HBs) desarrollaron infección por el virus B, manifestada por la aparición de AgHBs, ADN VHB, alteración de transaminasas séricas e histología de hepatitis aguda, con MHB por inmunohistoquímica en la biopsia hepática. Dos pacientes con anti-HBs pretrasplante (ambos por vacunación) que recibieron un injerto anti-HBc positivo (uno anti-HBc y anti-HBs) no han desarrollado infección (uno de ellos alcanzó un título de anti-HBs de 50 UI/ml pretrasplante y mantenía una cifra de 25 UI/ml 18 meses después del trasplante, y el segundo alcanzó inicialmente un título de anti-HBs de entre 25-50 UI/ml y mantenía el mismo título a los 23 meses del trasplante). Los dos receptores de un órgano anti-HBs positivo no desarrollaron infección.

Por tanto, la incidencia de infección por el VHB en receptores sin marcadores de hepatitis B, que recibieron un injerto de donantes anti-HBc positivo con o sin anti-HBs, fue del 100% (5/5), mientras que la de quienes recibieron un injerto con anti-HBs únicamente fue del 0% (0/2). La presencia de anti-HBs en el receptor no se asoció a infección en receptores de injertos anti-HBc positivos, con o sin anti-HBs (0 frente al 100% en receptores sin anti-HBs).

En ningún otro de los 41 pacientes se produjo un cambio en los MHB entre la determinación pre-TH y la determinación en el momento del estudio. El título de anti-HBs de los paciente vacunados y que respondieron se mantuvo por encima de 25 UI/l.

Discusión

En nuestro estudio, el 30,2% de los donantes AgHB negativo tenía algún MHB. De ellos, tres eran anti-HBs positivos y 10 anti-HBc con o sin anti-HBs (24,2%). Esta cifra no es estadísticamente diferente de la encontrada entre los donantes voluntarios de sangre de nuestro hospital: el 15,5% con anti-HBc y anti-HBs (24/152) y el 1,3% con anti-HBc aislado (2/152) (*p*: NS)¹⁰. La prevalencia de anti-HBc en España varía según los estudios, en razón de la población estudiada, donantes o adultos sanos, de la edad y del sexo de la muestra, y en función de la zona geográfica. En los adultos es superior al 10% en la mayoría de las series¹¹⁻¹⁴. En un estudio de mujeres embarazadas en Navarra, se encontró una prevalencia del 22,1% de algún marcador del virus B y del 16,1% de anti-HBc con o sin anti-HBs¹⁵. En Vigo, en pacientes de consulta externa de un hospital general, se encontró una prevalencia del 20,8%¹⁶. Porcentajes semejantes del 17,2 y el 19,2% se registran en Palma de Mallorca¹⁷, mientras que en Cataluña la prevalencia es algo menor¹². La frecuencia de MHB es mayor entre los varones y entre los trabajadores manuales que entre las mujeres y entre el personal administrativo y directivos¹⁸. Aunque nuestra serie es muy corta para establecer la prevalencia de MHB entre los donantes de hígados en España, nuestros datos son extrapolables a los de otros estudios; aproximadamente una quinta parte de los potenciales donantes de hígado de nuestro país presentan anti-HBc, con o sin anti-HBs.

Clásicamente la presencia de anti-HBc en un paciente sin enfermedad hepática y sin infección por otros virus se ha considerado o bien un falso positivo o un dato de infección previa o actual por el VHB. En este segundo supuesto se consideraba que era portador del virus, pero con HBsAg a muy bajo título, o bien que era portador de ambos anticuerpos, pero que el título de anti-HBs era tan bajo que no era detectable. Esta última situación era la más frecuente en personas sin enfermedad hepática y se asociaba, fundamentalmente, con infección pasada y curada, sin que se le atribuyera ningún riesgo de transmitir la enfermedad, ni por sangre ni por donación de sus órganos, aunque esporádicamente se han descrito casos de transmisión de la hepatitis por

TABLA 1

Marcadores séricos del virus de la hepatitis B pretrasplante de donantes y receptores

Marcador sérico	43 donantes (%)	41 receptores (%)
HbsAg	0	2 (4,6)
Anti-HBs únicamente	3 (6,9)	5 (12,1)*
Anti-HBc únicamente	4 (9,3)	4 (9,7)
Anti-HBc y Anti-HBs	6 (13,9)	4 (9,7)
Total	13 (30,2)	15 (31,7)

*Cuatro pacientes posvacunación.

TABLA 2

Evolución postrasplante de los receptores de donantes con marcadores séricos del virus de la hepatitis B (MHVB)

Donante	Receptor	Evolución
Anti-HBc+, anti-HBs+	Anti-HBc+	Muerte (día 29 post-TH)
Anti-HBc+, anti-HBs-	Sin MHB	Muerte (día 15 post-TH)
Anti-HBc-, anti-HBs+	Sin MHB	Desconocido
Anti-HBc+, anti-HBs+	AgHBs+	Sin hepatitis
Anti-HBc+, anti-HBs+	Sin MHB	Hepatitis B
Anti-HBc+, anti-HBs+	Sin MHB	Hepatitis B
Anti-HBc+, anti-HBs+	Sin MHB	Hepatitis B
Anti-HBc+, anti-HBs-	Sin MHB	Hepatitis B
Anti-HBc+, anti-HBs-	Sin MHB	Hepatitis B
Anti-HBc+, anti-HBs-	Anti-HBs+ (vacuna)	Sin hepatitis B
Anti-HBc+, anti-HBs-	Anti-HBs+ (vacuna)	Sin hepatitis B
Anti-HBc-, anti-HBs+	Sin MHB	Sin hepatitis B
Anti-HBc-, anti-HBs+	Sin MHB	Sin hepatitis B

TH: trasplante hepático.

donantes de sangre AgHBs negativos¹¹. Sin embargo, recientemente se ha comunicado la aparición de infección B de novo en receptores de órganos anti-HBc con o sin anti-HBs positivos⁵. Estos resultados han sido confirmados por otros estudios⁶⁻⁸. La frecuencia de transmisión de la infección varía de unos estudios a otros, pero en la mayoría es muy alta, superior al 75% de los casos y cercana al 100% en alguno de ellos⁸. Nuestros resultados parecen indicar que, en nuestro medio, los donantes de hígado con anti-HBc en sueros, con o sin anti-HBs, también transmiten la infección por el VHB con muy alta frecuencia, al menos si el receptor es susceptible, es decir, no presenta MHB. Esto indicaría que en los pacientes que han pasado una hepatitis B, el virus completo o formas reproducibles de él quedan en el hígado, posiblemente de forma permanente, por lo que el trasplante de este órgano a un paciente susceptible e inmunodeprimido desencadenaría una nueva infección por el virus B en el receptor. Esta forma de «infección oculta» ya se habían descrito en casos aislados de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), quienes coincidiendo con el desarrollo del sida sufrían reactivaciones (demonstradas por secuenciación de ambos virus) de la infección por el virus B previamente pasada, que había curado, con desaparición del AgHBs, y que habían desarrollado títulos de anti-HBs años antes¹⁹. Igualmente se ha descrito la presencia del ADN de VHB en el suero^{1,2} o en el hígado, o en ambos^{3,4}, de los pacientes con infección pasada por el VHB en presencia de anti-HBs en suero. Esta posibilidad, que se consideraba excepcional, parece ser muy frecuente. Así, Lorient et al², en un estudio reciente, encontraron ADN del VHB por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el 100% de los casos, y en el 40% por hibridación *in situ* de 15 pacientes con hepatitis crónica B después de la desaparición del AgHBs. Muy recientemente se han encontrado intermedios replicativos del VHB, como ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc) o ARN pregenómico, en el tejido hepático, en 13 de 14 donantes sanos, con anti-HBc y anti-HBs en suero, lo que indica que en individuos con marcadores de infección pasada por el VHB se mantiene el virus en forma de «infección latente u oculta» en el hígado²⁰. El hígado de estos individuos transmite la infección por el virus B en prácticamente todos los casos, al menos si el receptor es susceptible. Por el contrario, en los sujetos con anti-HBs como único MHB no se encontraron estas formas replicativas del VHB²⁰. Estos hallazgos coinciden plenamente con los resultados de nuestro trabajo, en el que

además de constatarse el alto índice de transmisión de la infección por el VHB entre los receptores susceptibles, se observa que ninguno de los dos receptores sin MHB que recibieron hígados de donantes anti-HBs únicamente desarrolló la infección. Por otra parte, en nuestra serie los dos pacientes inmunizados antes del trasplante hepático y que desarrollaron anti-HBs a títulos mayores o iguales a 1/10 no desarrollaron infección cuando recibieron un órgano anti-HBc con o sin anti-HBs positivo, lo que parece indicar que la presencia de anti-HBs protege de la infección en estos pacientes. Aunque el número de casos es muy escaso para sacar conclusiones, se han encontrados resultados semejantes en series más amplias⁶. En nuestro caso, el título de anti-HBs se debió a la vacunación previa al trasplante hepático de estos pacientes. Si esto se confirmara en series más amplias, los órganos de donantes con anti-HBc se podrían utilizar entre estos receptores vacunados con respuesta a la vacuna o MHB séricos por infección pasada por el VHB. La exclusión de órganos con anti-HBc, con anti-HBs o sin él, al menos en nuestro medio, obligaría a rechazar una quinta parte de las donaciones, lo que acarrearía un aumento muy importante de fallecimientos de pacientes en lista de espera, por lo que parece lógico buscar otras opciones. Si como parece la presencia de anti-HBs después de la vacunación, o la presencia de anti-HBc más anti-HBs por infección pasada, en el receptor protege de una nueva infección, los órganos con MHB podrían utilizarse en este tipo de pacientes. De forma natural casi una quinta parte de los receptores tiene anti-HBs y anti-HBc por infección pasada, y este número podría ampliarse mediante la vacunación frente al VHB de todos los candidatos sin MHB. Aunque se ha discutido la necesidad de vacunar frente al VHB a los candidatos a trasplante de hígado con cirrosis hepática por su escasa eficacia, en nuestra experiencia, con doble dosis y pauta rápida de vacunación se consigue una tasa de respuesta de entre el 44 y el 66%²¹. Por tanto, vacunando a los candidatos susceptibles al VHB sería posible conseguir que casi dos tercios de los receptores (los respondedores a la vacunación, los que presentan MHB por infección pasada y los pacientes AgHBs positivos, que en cualquier caso serán tratados con lamivudina y gammaglobulina específica después del trasplante) recibieran un hígado de un donante con MHB. Creemos que con esta política serán escasas las situaciones en que un receptor sin MHB necesite recibir un órgano con MHB. Quedarían los casos en los que desconoceríamos si el donante tiene MHB o no y

no habrá tiempo de saberlo antes del trasplante hepático. Si en esta situación el receptor «obligatorio» no presenta MHB, se debería administrar gammaglobulina y lamivudina al receptor hasta que se conozca si el receptor tenía o no anti-HBc y, en caso de ser positivo, continuar con este tratamiento como si se tratara de un receptor HBsAg positivo.

La frecuencia de contagio de la hepatitis B por donantes con anti-HBc con o sin anti-HBs es muy alta entre los receptores sin MHB. La prevalencia de MHB entre los donantes multiorgánicos de nuestro medio es del 25%. Esta alta frecuencia impide, prácticamente, rechazarlos sin ocasionar una alta tasa de muerte entre los pacientes en lista de espera. Dado que parece que la presencia de anti-HBs protege de la infección, se debe vacunar a todo candidato a trasplante hepático, mientras está en lista o, mejor aún, a todos los pacientes con hepatopatía crónica que potencialmente puedan necesitarlo en el futuro.

En este estudio, entre los pacientes vacunados y los receptores que previamente han pasado una hepatitis B, sería posible trasplantar prácticamente todos los órganos con MHB a donantes con MHB o vacunados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Michalk TI, Pasquinielli C, Guilhot S, Chisari FV. Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. *J Clin Invest* 1994; 94: 907.
- Lorient MA, Marcellin P, Walker F, Boyer N, Degott C, Randrianaotavina I et al. Persistence of hepatitis B virus DNA in serum and liver from patients with chronic hepatitis B after loss of HBsAg. *J Hepatol* 1997; 27: 251-258.
- Fong TL, Di Bisceglie AM, Gerber MA, Waggoner TG, Hoofnagle JH. Persistence of hepatitis B virus DNA in the liver after loss of HBsAg in chronic hepatitis B. *Hepatology* 1993; 18: 1313-1318.
- Kuhns M, McNamara A, Mason A, Campbell C, Perrillo R. Serum and liver hepatitis B after sustained loss of surface antigen. *Gastroenterology* 1992; 103: 1649-1656.
- Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, Wei Y, Seaberg EC, Wiesner RH et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney transplantation database. *Gastroenterology* 1997; 113: 1668-1674.
- Dodson FS, Issa S, Araya V, Gayowski T, Pinna A, Eghtesad B et al. Infectivity of hepatic allograft with antibodies to hepatitis B virus. *Transplantation* 1997; 64: 1582-1584.
- Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, Inomata Y, Asanuma K, Egawa H et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* 1998; 65: 494-499.
- Wachs M. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg (-) HBcAb (+), HBcIgM (-) organ donors. *Transplantation* 1995; 59: 230-234.
- Delmonico FL. Organ donors screening for infectious disease. *Transplantation* 1998; 65: 603-661.

10. Pascasio JM, Bárcena R, Zamora C, Suárez E, Moreira VF, Ruiz del Árbol L et al. Prevalencia de ALAT elevada y marcadores serológicos del virus de la hepatitis B en donantes incriminados en transmisión de hepatitis no A no B. *Rev Clin Esp* 1987; 180: 142-146.
11. Larsen J. Posttransfusion hepatitis B transmitted by blood from a B surface antigen-negative virus carrier. *Transfusion*. 1990; 30: 431-432.
12. Domínguez A, Brugera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Changes in the seroepidemiology, of hepatitis B infection in Catalonia 1989-1996. *Vaccine* 2000; 18: 2345-2350.
13. Suárez A, Rodríguez M, Riestra S, Navascués CA, San Román FS, Otero L et al. Prevalencia de la positividad del Anti-HBc entre donantes de sangre en Asturias. Un estudio clínicoepidemiológico. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 606-610.
14. García-Fulgueiras A, Tormo MJ, Rodríguez T, Pérez Flores D, Chirlaque D, Navarro C. Prevalence of hepatitis B and C markers in the south-east of Spain: an unlinked community-based serosurvey of 2,203 adults. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 17-20.
15. Panizo Delgado A, Martínez de Artola V, Panizo Santos C. Seroprevalence of hepatitis B virus markers in pregnant women attending a public hospital in Navarra. *Rev Clin Esp* 1994; 194: 891-896.
16. Resina Robert A, Fahim Zawati Z, Domínguez Grandal C. Prevalencia de marcadores serológicos del virus de hepatitis B en pacientes ambulantes de la ciudad de Vigo. *Aten Primaria* 1992; 10: 1028-1029.
17. González L, Rosés A, Alomar P, Del Valle JM, Garau A, Ferre P et al. The maternal-infant center in the control of hepatitis B. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67: 421-427.
18. Dal-Re R, Aguilar L, Coronel P. Current prevalence of hepatitis B, A and C in a healthy Spanish population. A seroepidemiological study. *Infection* 1991; 19: 409-413.
19. Vento S, Di Perri G, Luzzati R, Cruciani M, Garofano T, Mengoli C et al. Clinical reactivation of hepatitis B in anti-HBs positive patients with AIDS. *Lancet* 1989; 1: 332-333.
20. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, Ueda Y, Tanaka K, Shimotohno K et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology* 2000; 31: 488-495.
21. Domínguez M, Bárcena R, García M, López-Sanromán A, Nuño J. Vaccination against hepatitis B virus in cirrhotic patients on liver transplant waiting list. *Liver Transpl* 2000; 6: 440-442.