

Significado de la reactividad aislada anti-HBc como único marcador de infección de la hepatitis B

Javier Colomina-Rodríguez, David González-García, Antonio Burgos-Teruel, Natalia Fernández-Lorente y Antonio Guerrero-Espejo

Servicio de Microbiología y Unidad de Investigación en Patología Infecciosa. Hospital de La Ribera. Alcira. Valencia. España.

INTRODUCCIÓN. El significado de la presencia aislada de anticuerpos anti-HBc frente al virus de la hepatitis B (VHB), en ausencia de HBsAg y de anti-HBs, es escasamente conocido. El objetivo del presente estudio ha sido estimar la prevalencia, así como las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con perfil inmunológico anti-HBc aislado.

MÉTODOS. Estudio prospectivo, transversal y descriptivo realizado durante el año 2002 en pacientes con anti-HBc aislado (AgHBs negativo, anti-HBs < 10 mU/ml y anti-HBc positivo). A los casos detectados se les realizaron las siguientes investigaciones: IgM anti-HBc, HBeAg, anti-HBe, anti-VHD, anti-VHC, anti-VIH y ADN-VHB por técnica cualitativa de *nested-PCR*. Además se realizaron estudios de bioquímica sérica, hematimetría y coagulación, así como una encuesta cerrada clínico-epidemiológica.

RESULTADOS. De los 3.900 pacientes analizados, un total de 195 (5%) presentaron el perfil anti-HBc aislado (el 48% eran > 65 años). El 44% presentaban anti-HBs residuales o de bajo nivel (< 10 mU/ml) y un 33% eran anti-HBe positivos. En el 38% y en el 8% de los casos existía coinfección por el VHC y el VIH, respectivamente. Se detectó ADN-VHB en el 4,2% (5/120) de los casos. Epidemiológicamente, en el 60% de los pacientes la detección anti-HBc aislado fue casual, mientras que en el resto existían antecedentes de hepatopatía crónica (el 82% eran anti-VHC positivos). En un elevado porcentaje (63%) el mecanismo de transmisión de la infección por VHB era desconocido (11% ADVP; 10%, cirugía; 6%, transfusiones).

CONCLUSIÓN. El patrón anti-HBc aislado es un hallazgo frecuente en nuestro medio, especialmente en pacientes mayores de 65 años y en coinfectados por el VHC o el VIH. Aunque en una baja proporción de pacientes se detecta ADN-VHB, esta prueba podría estar indicada bajo determinadas situaciones clínicas (hepatopatía, coinfecciones, donantes). Además, este patrón parece relacionado con la infección por el VHC, por lo se hace necesaria la detección de anti-VHC en todos los pacientes con anti-HBc aislado.

Palabras clave: Anti-HBc aislado. Core. Hepatitis B. ADN-VHB. VHC. Prevalencia.

Significance of hepatitis B core antibody as the only marker of hepatitis B infection

INTRODUCTION. Little is known about the clinical significance of the "anti-HBc alone" serological profile (absence of HBsAg and anti-HBs) in HBV infections. The objective of the present study was to estimate the prevalence of the anti-HBc alone immunological profile and the clinical-epidemiological characteristics of patients with this profile.

METHODS. Prospective, cross-sectional, descriptive study performed in 2002 and including patients with anti-HBc alone (HBsAg-negative, anti-HBs-negative and anti-HBc-positive). All the cases identified underwent the following microbiological tests: IgM anti-HBc, HBeAg, anti-HBe, anti-HDV, anti-HCV, anti-HIV, as well as HBV-DNA testing by qualitative nested-PCR. Furthermore, studies of serum biochemical parameters, blood counts and coagulation, as well as a clinical-epidemiological interview were performed in all patients.

RESULTS. Among 3900 patients studied, 195 (5%) presented the anti-HBc alone profile (48% were > 65 years old). Residual anti-HBs (< 10 mU/mL) was found in 44% of cases and 33% were anti-HBe positive. HCV or HIV coinfection were seen in 38% and 8%, respectively. HBV-DNA was detected in 4.2% (5/120) of cases.

Epidemiologically, detection of anti-HBc alone was casual in 60% of patients, whereas the remaining cases had a history of chronic liver disease (82% of these were anti-HCV positive). In a high percentage (63%) the transmission mechanism of HBV infection was unknown (11% intravenous drug abuser, 10% surgery, 6% transfusions).

CONCLUSION. The anti-HBc alone pattern is a frequent finding, particularly in patients > 65 years old and in HCV or HIV coinfecting patients. Although HBV-DNA was detected in a small percentage of cases, this test could be indicated in certain clinical situations (liver disease, coinfection, donors). Furthermore, this profile seems to be related with HCV infection; hence, we consider anti-HCV detection necessary in all patients with anti-HBc alone.

Key words: Anti-HBc alone. Core. Hepatitis B. HBV-DNA. HCV. Prevalence.

Correspondencia: Dr. J. Colomina-Rodríguez.
Servicio de Microbiología. Hospital de La Ribera.
Ctra. Alcira-Corbera, km 1. 46600 Alcira. Valencia. España.
Correo electrónico: jcolomina@hospital-ribera.com

Manuscrito recibido el 3-6-2004; aceptado el 20-9-2004.

Introducción

La hepatitis B es una de las enfermedades infecciosas más comunes en el mundo y, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año produce un millón de muertes¹. Está causada por el virus de la hepatitis B (VHB), un virus ADN perteneciente al género *Hepadnaviridae*. La infección se asocia con un espectro de hepatopatías agudas y crónicas que varían desde infecciones asintomáticas leves hasta una enfermedad hepática progresiva y grave. La hepatitis B crónica es una manifestación grave de la infección, puesto que alrededor del 5-15% de los pacientes afectados fallece por una cirrosis hepática o un carcinoma hepatocelular².

La infección por el VHB da lugar a la aparición en sangre de una serie de antígenos y anticuerpos, denominados marcadores serológicos, que varían en el curso de la infección y que sirven para caracterizar la etapa de ésta³. Así, la detección del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) como marcador de infección aguda o crónica, de los anticuerpos frente al antígeno *core* (anti-HBc) como marcador de infección pasada y de los anticuerpos frente al antígeno de superficie (anti-HBs) como marcador de protección frente a la infección, son determinaciones frecuentemente solicitadas en la rutina asistencial sanitaria.

La presencia aislada de anticuerpos anti-HBc como único marcador de infección, es definido en la literatura anglosajona como patrón serológico anti-HBc *alone* o anti-HBc *only*⁴. Se trata de un hallazgo frecuentemente encontrado que, sin embargo, ha recibido limitada atención en la bibliografía científica. Los datos acumulados hasta la fecha han mostrado que este patrón puede ser compatible con una hepatitis B aguda que se está resolviendo o con una infección antigua y pasada, pero también con una infección crónica^{5,6}. Esta última posibilidad hace que, al menos una parte de los individuos que presentan este patrón serológico, sean potenciales portadores del VHB, con las importantes consecuencias que esto tiene tanto para ellos mismos como para las personas que los rodean. A su vez, esta situación también afectaría a los bancos de sangre y a las unidades de trasplantes de órganos.

En 1998, un grupo internacional de expertos realizó una revisión exhaustiva del tema y estableció unas recomendaciones en el diagnóstico y significación clínica de los pacientes con patrón serológico anti-HBc aislado, animando al colectivo científico a realizar estudios al respecto⁶. Bajo este contexto, y en ausencia de trabajos de estas características en el territorio nacional (Medline e Índice Médico Español; anti-HBc; 1970-2003), se ha realizado un estudio transversal y descriptivo durante un año con el objetivo de estimar la prevalencia, así como las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con perfil inmunológico anti-HBc aislado.

Métodos

El Hospital de la Ribera, situado en Alcira (Valencia), es el hospital de referencia del Área de Salud 10 de la Comunidad Valenciana y asiste a una población de 230.000 habitantes distribuidos en 29 poblaciones. Durante un período de un año (de enero a diciembre de 2002) se han estudiado prospectivamente aquellos pacientes en los que se les detectó (criterio de inclusión) un patrón serológico anti-HBc

aislado, es decir, con presencia de anticuerpos totales anti-HBc y con ausencia de HBsAg y de anticuerpos anti-HBs (< 10 U/l). Para ello, se realizó un estudio entre todos los pacientes a los que se les había solicitado, por motivos muy diversos, determinación conjunta de HBsAg, anti-HBs y anti-HBc, con el objeto de estimar la prevalencia del patrón anti-HBc aislado. El análisis de los marcadores serológicos del VHB (HBsAg, anti-HBc y anti-HBs) se realizó mediante técnicas de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) (AxSYM®, Abbott) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Paralelamente, y a medida que se iban detectando los pacientes con perfil serológico anti-HBc aislado, se analizaron, siempre que se dispusiera de muestra suficiente, las siguientes variables:

1. *Estudios microbiológicos adicionales.* Confirmación de la presencia de anticuerpos anti-HBc mediante técnica alternativa de enzimoimmunoanálisis (EIA) (Dade-Bering). Detección de anticuerpos IgM anti-HBc, de antígeno HBeAg del VHB y de anticuerpos anti-HBe por técnica de ELISA (AxSYM®, Abbott). Detección de anticuerpos antiviral de la hepatitis C (VHC) y antiviral de la inmunodeficiencia humana (VIH) por técnica de ELISA (AxSYM®, Abbott) y confirmación de los casos positivos mediante técnica de RIBA (*recombinant immunoblot assay*) (Inno-Lia®, Innogenetics). Detección de anticuerpos totales antiviral de la hepatitis D (VHD) por técnica de enzimoimmunoanálisis (Abbott). Detección de anticuerpos antitreponémicos mediante técnica de RPR (*rapid plasma reagin*) (Becton Dickinson) y confirmación de los casos positivos mediante técnica de hemaglutinación (Syphilis TPHA®, Sanofi Diagnostics Pasteur). Detección cualitativa de ADN del VHB en suero, mediante técnica de doble amplificación anidada (*nested-PCR*) de la región *precore/core* del virus (HBV Set®, Need); este método es capaz de detectar hasta 100-400 copias/ml⁷.

2. *Otros estudios de laboratorio.* ALAT (GPT), ASAT (GOT), GGT, fosfatasa alcalina, ferritina, hierro, colesterol y albúmina (Hitachi Modular®, Roche); recuento de células sanguíneas, fórmula y plaquetas (Sysmex XE-2100®, Roche); índice normalizado internacional (INR) (STA-R®, Roche); hormona tiroestimulante (Modular Analytix E-170®, Roche) y ANA (Labotech®, Grupo Palex).

3. *Datos clínico-epidemiológicos.* A través de una encuesta cerrada que se hizo llegar a los médicos responsables de cada paciente, se recogieron los siguientes datos: sexo, edad, vía posible de adquisición del VHB (drogadicción, intervenciones quirúrgicas, transfusiones, tatuajes, acupuntura, hemodíalisis, promiscuidad), enfermedades de base, etilismo (> 40 g/día en varones y > 24 g/día en mujeres), manifestaciones clínicas (signos y síntomas de hepatopatía crónica) y datos revelados por la ecografía hepática (exploración llevada a cabo en 22 pacientes).

Para el análisis estadístico se aplicó el programa informático Epi Info 2002 (CDC, Atlanta), utilizando la prueba de chi cuadrado (χ^2), con la corrección de Yates y la prueba exacta de Fisher cuando fue preciso, para la comparación de porcentajes de variables cualitativas. Se consideró diferencia estadísticamente significativa un valor de $p < 0,05$.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de nuestro hospital.

Resultados

Durante el período de estudio considerado se cursaron un total de 3.900 muestras para estudio de HBsAg, anti-HBs y anti-HBc, de las cuales 195 (5%, intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 4,3-5,7) presentaron el perfil serológico anti-HBc aislado como único marcador de infección por el VHB (fig. 1). La edad media en este grupo de pacientes fue de 58 ± 19 años (mediana, 64; rango, 4-90), destacando que un elevado porcentaje (48%) eran

mayores de 65 años. En la distribución por sexos el 61% eran varones y el 39% mujeres (proporción 1,6:1).

Los resultados de los estudios microbiológicos obtenidos en los pacientes con patrón anti-HBc aislado se exponen en la tabla 1. Cabe destacar que en el 44% de los pacientes con anti-HBc aislado se detectó la presencia de anticuerpos anti-HBs residuales o de bajo nivel (1-10 mU/ml), lo que podría reflejar la situación de una hepatitis B antigua-pasada con progresivo aclaramiento de anticuerpos anti-HBs. A su vez, en el 33% de los casos se detectaron anticuerpos anti-HBe, lo que confirmaría, en una primera

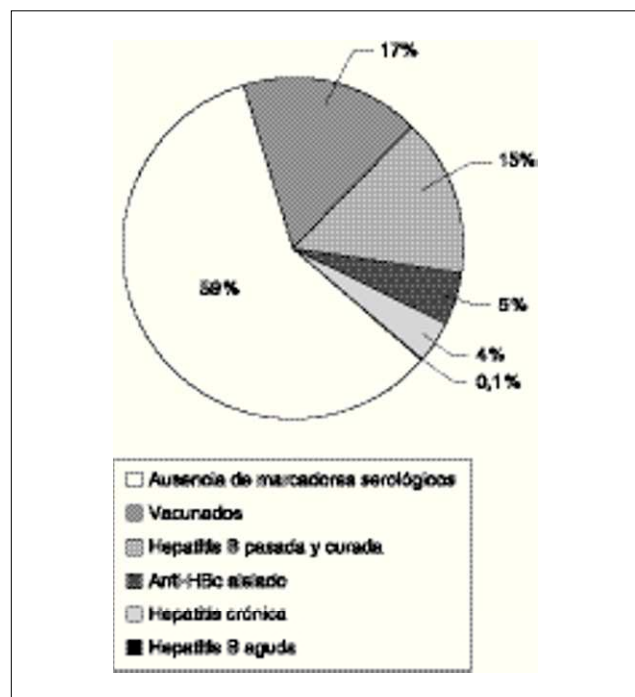


Figura 1. Distribución de los patrones serológicos de la hepatitis B detectados durante un año (n = 3.900) en el Área de Salud 10 de la Comunidad Valenciana. Ausencia de marcadores serológicos (HBsAg negativo, anti-HBs negativo y anti-HBe negativo); vacunación (HBsAg negativo, anti-HBs positivo > 10 U/l y anti-HBe negativo); hepatitis B pasada y curada (HBsAg negativo, anti-HBs positivo > 10 U/ml y anti-HBe positivo); reactividad aislada para anti-HBc; hepatitis crónica (HBsAg positivo, anti-HBs negativo y anti-HBe positivo), y hepatitis aguda (HBsAg positivo, anti-HBs negativo y IgM anti-HBs positivo).

TABLA 1. Resultados microbiológicos obtenidos en los pacientes con patrón serológico anti-HBc aislado

Parámetro	Número*	Porcentaje
Anti-HBs residuales (1-10 mU/ml)	86 (195)	44
Anti-HBe positivo	60 (184)	33
ADN-VHB positivo	5** (120)	4
Anti-VHC positivo	68 (181)	38
Anti-VHC indeterminado	8 (181)	4
Anti-VIH positivo	11 (144)	8
Anti-VHC y anti-VIH positivos	7 (137)	5

*Entre paréntesis aparecen los pacientes a los que se les realizó la determinación.

**Todos ellos eran anti-HBe positivos y seronegativos para el VHC y el VIH.

HBc: hepatitis B del core; HBs: hepatitis B de superficie; HBe: antígeno de la hepatitis B; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

aproximación, la reactividad anti-HBc. No obstante, el 67% restante también se consideraron verdaderos positivos, ya que en todos los casos los valores de reactividad del ELISA anti-HBc fueron elevados y en todos ellos el resultado fue posteriormente confirmado por una técnica alternativa anti-HBc de diferente formato. No se detectó ningún caso HBeAg positivo, IgM anti-HBc positivo o anti-VHD positivo.

Respecto a las coinfecciones con otros virus, en el 38 y en el 8% de los pacientes se detectó y fue confirmada por técnica de RIBA, la presencia de anticuerpos anti-VHC y anti-VIH, respectivamente. La infección conjunta por VHB, VHC y VIH estaba presente en el 5% de los casos (todos ellos eran adictos a drogas por vía parenteral [ADVP]). En el 1,7% (2/116) de los casos se detectaron anticuerpos antitreponémicos.

La determinación en suero de ADN del VHB por técnica cualitativa de *nested-PCR* se realizó en un total de 120 pacientes, de los cuales 5 (4,2%) tuvieron un resultado positivo. Todos ellos eran anti-HBe positivos y seronegativos para el VHC y el VIH. Tan sólo 2 de los 5 pacientes mostraron hipertransaminasemia, aunque esta fue finalmente atribuida a eventos no infecciosos.

Otros datos analíticos relevantes de los pacientes con perfil anti-HBc aislado se muestran en la tabla 2. Una pequeña proporción de los pacientes anti-HBc aislado y anti-VHC negativo (14%) mostraron hipertransaminasemia que pudiera sugerir la existencia de enfermedad hepática, aunque la mayoría de ellos presentaban factores de riesgo asociados (alcoholismo, obesidad, diabetes). Por otro lado, al comparar entre los pacientes anti-VHC negativos y anti-VHC positivos cabe destacar que, en estos últimos, se observaron porcentajes significativamente ($p < 0,05$) más elevados de hipertransaminasemia, hipoalbuminemia y plaquetopenia, así como la presencia de anticuerpos antinucleares en una mayor proporción.

Epidemiológicamente, en el 60% de los pacientes la detección anti-HBc aislado fue casual, mientras que en el

TABLA 2. Características clínicas de los pacientes con patrón serológico anti-HBc aislado

Característica	Pacientes anti-VHC negativo		Pacientes anti-VHC positivo	
	Número*	Porcentaje	Número*	Porcentaje
GPT > 40 U/l	15 (107)	14	40 (64)	63
GOT > 40 U/l	7 (88)	8	33 (56)	59
GGT > 36 U/l	37 (87)	43	36 (64)	56
Albumina < 3,4 g/dl	3 (52)	6	9 (40)	23
Bilirrubina > 1,1 mg/dl	10 (79)	13	8 (59)	14
INR > 1,3	6 (64)	9	5 (43)	12
Ferritina > 400 ng/ml	14 (41)	34	6 (27)	22
Anticuerpos antinucleares (+)	2 (26)	8	5 (20)	25
Plaquetas < $120 \times 10^9/l$	11 (96)	11	19 (63)	30
Signos ecográficos de hepatopatía	4 (22)	18	4 (14)	29

*Entre paréntesis aparecen los pacientes a los que se les realizó la determinación.

HBc: hepatitis B del core; VHC: virus de la hepatitis C; GPT: transaminasa glutaminopiruvática; GOT: transaminasa glutaminoxalacética; GGT: gammaglutamil transpeptidasa; INR: índice normalizado internacional.

40% restante existían antecedentes de hepatopatía crónica, aunque el 82% de estos últimos eran anti-VHC positivos. Respecto al mecanismo de posible vía de transmisión del VHB, en un elevado porcentaje (63%) de los casos este era desconocido, mientras que en el 11% existían antecedentes de consumo de drogas por vía parenteral (todos ellos eran menores de 40 años), en el 10% de intervenciones quirúrgicas, en el 6% de promiscuidad y en el 6% de transfusiones de sangre o hemodiálisis.

Discusión

La reactividad aislada para anti-HBc no es un hallazgo infrecuente en la actividad asistencial, siendo considerado, con mucho, como el perfil serológico atípico más frecuente del VHB³. En áreas de baja endemicidad, como gran parte de Europa y Estados Unidos, este patrón se ha detectado en el 10-20% de los individuos con solicitud de marcadores serológicos, lo que supondría entre el 1 y el 4% de la población⁶. No obstante, estos datos varían notablemente en función de los grupos de población, siendo más frecuente en ADVP (54%)⁸, hemodializados y trasplantados⁹, así como en pacientes coinfectados por el VHC (41%)¹⁰ o el VIH (14%)¹⁰, mientras que en embarazadas (1,2%)¹¹ y en donantes de sangre (0,5%)⁶ la proporción de casos con anti-HBc aislado es baja. Nosotros hemos detectado un porcentaje global del 5,0% en una muestra poblacional no seleccionada, aunque esta proporción podría disminuir al 3,3% si no se contabilizan los 86 pacientes con anticuerpos anti-HBs residuales o con baja titulación (< 10 U/l). Anteriormente en España, Delgado-Iribarren et al¹² habían detectado un porcentaje de anti-HBc aislado del 12% (28/233) en un colectivo de ADVP en Fuenlabrada (Leganés, Madrid). Un aspecto destacable es la elevada frecuencia del patrón serológico anti-HBc aislado en los pacientes mayores de 65 años, que en nuestra experiencia constituyen casi la mitad de los casos (48%). Es conocido que la respuesta inmunitaria se reduce con la edad, quizá debido a los cambios en la función de células T que regulan la producción, tanto cualitativa como cuantitativa, de anticuerpos. Así, en las personas mayores se producen significativamente menos anticuerpos que en los adultos jóvenes y se mantienen títulos de anticuerpos séricos durante períodos más cortos.

Los estudios realizados hasta la fecha demuestran que el patrón anti-HBc aislado es compatible con varias situaciones como: a) falsos positivos de la técnica de detección de anticuerpos anti-HBc¹³; b) período ventana de una infección aguda que se está resolviendo (con posterior aparición de anticuerpos anti-HBs)¹⁴; c) infección antigua por el VHB con aclaramiento progresivo de anticuerpos anti-HBs⁶; d) respuesta inmunitaria incompleta de anti-HBs, especialmente en pacientes inmunodeprimidos⁷; e) infección crónica activa pero latente (portador silente HBsAg negativo)^{14,15}; f) falsos negativos en la detección de otros marcadores serológicos, especialmente el HBsAg^{6,16}.

Aunque se han realizado grandes avances al respecto, en la actualidad los ensayos de detección de anticuerpos anti-HBc no están suficientemente estandarizados. Es conocido que las distintas técnicas comerciales presentan variaciones en cuanto a sensibilidad y especificidad¹³, por

lo que es posible que algunas reactividades anti-HBc aisladas sean en verdad falsos positivos^{6,17}. Bajo este contexto, cuando se detecta este patrón serológico se recomienda confirmar el resultado a través de datos complementarios indirectos como son: la pertenencia o no del paciente a determinados grupos de riesgo (ADVP, hemodializados, etc.), la alta o baja reactividad de la reacción inmunológica, la presencia o ausencia de otros marcadores serológicos del VHB (fundamentalmente los anticuerpos anti-HBe), la detección o no de anti-HBc mediante otra técnica de diferente formato y la presencia o ausencia de ADN-VHB en suero. Otras posibilidades más laboriosas serían el diagnóstico posvacunación¹⁸ o los ensayos de neutralización utilizando HBcAg. En nuestra experiencia, hemos observado que en el 33% de los pacientes se detectan anticuerpos anti-HBe, lo que confirmaría *a priori* la reactividad anti-HBc. Además, los valores de la reacción anti-HBc fueron muy inferiores al *cut-off* (1,0 S/CO) en todos los casos, existiendo además una buena correlación entre las dos técnicas de detección anti-HBc utilizadas. Tampoco detectamos ningún caso HBcAg positivo, IgM anti-HBc positivo o anti-VHD positivo, por lo que las situaciones de un posible período ventana de los anticuerpos IgG anti-HBc o una posible supresión de los marcadores del VHB debido a la coinfección por el VHD nos parecen poco probables.

La determinación de ADN-VHB en el suero de los pacientes con anti-HBc aislado pretende detectar la existencia de una infección oculta. En nuestra experiencia, de los 120 sueros analizados para detección de ADN-VHB por técnica de *nested-PCR*, tan sólo en 5 pacientes (4,2%) se obtuvo un resultado positivo. La ausencia de más casos positivos podría deberse al inconstante o bajo grado de viremia que presentan estos pacientes, tal y como se ha constatado en otros trabajos^{4,6,7,10,19}. De los 5 casos positivos, tan sólo 2 pacientes mostraron evidencias bioquímicas de lesión hepática, las cuales finalmente se atribuyeron más a los hábitos enólicos de los propios pacientes que a una infección crónica silente por el VHB. Por otro lado, la posibilidad de falsos positivos en la reacción de detección de ADN-VHB nos parece poco probable, ya que en todos los casos positivos se confirmó la presencia en muestras pareadas.

Se ha observado que la proporción de pacientes con patrón serológico anti-HBc aislado y con ADN-VHB detectable en sangre varía según la población estudiada. En adultos no seleccionados, el ADN del VHB se ha detectado en el 7,7% (5/65) de los casos²⁰, mientras que en embarazadas y en donantes de sangre en Suiza y Alemania se han observado porcentajes del 0% (0/104)¹¹, del 3,9% (2/51)⁶ y del 7,4% (2/27)²⁰, respectivamente. Las repercusiones que estos resultados puedan tener en los bancos de sangre o en las unidades de trasplante nos parecen mínimos aunque difíciles de predecir. Sería necesario desarrollar criterios internacionales que puedan ser racionalmente aplicados en todos los países, con el objeto de determinar si es verdaderamente necesario realizar un cribado sistemático para la detección de anticuerpos anti-HBc en la población donante (tal y como sucede en Estados Unidos, Francia o Japón), para así detectar los casos anti-HBc aislados y poder profundizar en su significado clínico a largo plazo.

Al igual que en otros trabajos^{7,20} se ha detectado una elevada proporción de paciente con coinfección por otros virus, como el VHC (38%) y el VIH (8%). En el 5% de los casos se detectó incluso coinfección por ambos virus. Probablemente, estos resultados sean debidos a que todos ellos comparten similares vías de transmisión. Por otro lado, el perfil anti-HBc aislado, incluso en los pacientes con ADN-VHB detectable en sangre, no pudo correlacionarse con la infección por el VHC, ya que los porcentajes de hipertransaminasemia fueron significativamente más elevados en los pacientes anti-VHC positivos, sugiriendo que el patrón anti-HBc aislado no parece asociado con evidencias bioquímicas de daño hepático⁷, aunque existen resultados discordantes al respecto¹⁵. En pacientes infectados por el VIH es posible que la ausencia de respuesta anti-HBs fuera un resultado de la inmunodepresión. Un reciente estudio muestra que los pacientes con perfil anti-HBc aislado, incluyendo aquellos con infección por el VIH son resistentes a la reinfección por el VHB, lo que sugiere la presencia de una respuesta inmunitaria de memoria en estos pacientes²¹.

Finalmente, se han descrito como otras posibles causas de aparición del perfil anti-HBc aislado, tanto la ausencia de reactividad HBsAg como la supresión de la replicación/expresión del VHB bajo determinadas condiciones⁶. Los falsos negativos de la determinación de HBsAg pueden ser debidos bien a un nivel de antigenemia por debajo de los límites de detección, o bien a la existencia de cepas mutantes en el determinante mayor de antigenicidad "a" (en este caso, una proporción de los pacientes deberían ser HBeAg o ADN-VHB positivos)²². La supresión de la replicación/expresión de partículas virales del VHB se ha descrito tanto durante las últimas fases de la infección crónica como en pacientes coinfectados por el VHC o VHD²³⁻²⁵. Este hecho es consistente con la alta coincidencia de pacientes anti-HBc aislado y anti-VHC positivos²⁶, que en nuestro trabajo ciframos en el 38%. Algunos autores incluso postulan que la infección por el VHC favorece la aparición del perfil anti-HBc aislado^{10,20,27}.

En la actualidad, las evidencias científicas sobre el significado clínico del patrón anti-HBc aislado siguen mostrando resultados dispares. Algunos estudios describen un elevado número de casos con ADN-VHB positivo, especialmente en determinados grupos de riesgo^{10,28}. Por el contrario, otros estudios^{29,30} sugieren que, aunque la infección oculta por el VHB existe, el grado de viremia es muy bajo en la mayoría de los pacientes, con mínimas repercusiones clínicas. En vista de la baja prevalencia de casos con ADN-VHB positivos, la aplicación sistemática de técnicas de biología molecular en todas las muestras con perfil serológico anti-HBc aislado no parece justificada⁷. En la actualidad, la determinación de ADN-VHB en estos casos quedaría circunscrita a aquellos pacientes con evidencias clínicas o bioquímicas de enfermedad hepática, a los casos con coinfección con otros virus (VHC, VHD, VIH), o a los potenciales donantes de órganos, no pareciendo hoy en día coste/beneficio su implementación rutinaria en embarazadas o en donantes de sangre o semen. Por otro lado, los casos ADN-VHB positivos o con hipertransaminasemia mantenida serían susceptibles de un seguimiento a corto plazo, así como de la realización de una biopsia hepática con el objeto de instaurar medidas terapéuticas en función de los resultados. En los indivi-

duos con función hepática normal y presencia confirmada del patrón anti-HBc aislado no parece necesario establecer ninguna medida especial y bastaría con un chequeo sistemático anual. A su vez, en individuos que están siendo valorados serológicamente para vacunación, el perfil anti-HBc aislado no debería tomarse como criterio de exclusión.

Agradecimientos

A los Dres. Joaquín Villar y José Manuel Echevarría (Centro Nacional de Microbiología, Majadahonda-Madrid) por la revisión de este manuscrito, y al Hospital de La Ribera (Alcira-Valencia) por la financiación del proyecto de investigación gracias al cual ha sido posible la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. Davey S. State of the World's Vaccines and Immunization. Genève: World Health Organization, 1996; p. 76-82.
2. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. Diseases of the liver. 8nd ed. Hagerstown: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
3. Echevarría JM, León P. Virus de la hepatitis B: biología, historia natural y diagnóstico de la infección. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995;13(Supl 1): 22-30.
4. Gross A, Joller-Jemelka HI, Wicki AN, Grob PJ. Hepatitis serological finding "anti-HBc alone", circulating viral DNA and interpretation of findings. *Schweiz Med Wschr* 1993;123:1193-202.
5. Draelos M, Morgan T, Schiffman RB, Sampliner RE. Significance of isolated antibody to hepatitis B Core antigen determined by immune response to hepatitis B vaccination. *JAMA* 1987;258:1193-5.
6. Grob P, Jilg W, Bornhak H, Gerken G, Gerlich W, Gunther S, et al. Serological pattern 'anti-HBc alone': report on a workshop. *J Med Virol* 2000;62: 450-5.
7. Alhabadi F, Sallam T, Tong W. The significance of "anti-HBc only" in the clinical virology laboratory. *J Clin Virol* 2003;27:162-9.
8. Grob PJ, Pontisso P. Does the healthy carrier of HCV exist? En: Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL, Verme G, editors. *Viral hepatitis and liver disease (Proceedings of IX Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease)*. Turin: Edizioni Minerva Medica, 1997; p. 879-87.
9. Joller-Jemelka HL, Wicki AN, Grob PJ. Detection of HBs antigen in anti-HBc alone positivo sera. *J Hepatol* 1994;21:269-72.
10. Jilg W, Sieger E, Zachoval R, Schatzle H. Individuals with antibodies against hepatitis B core antigen as the only serological marker for hepatitis B infection: high percentage of carriers of hepatitis B and C virus. *J Hepatol* 1995;23:14-20.
11. Bart PA, Jacquier P, Zuber PLF, Lavanchy D, Frei PC. Seroprevalence of HBV (anti-HBc, HBsAg and anti-HBs) and HDV infections among 9006 women at delivery. *Liver* 1996;16:110-5.
12. Delgado-Iribarren A, Calvo M, Pérez A, Del Álamo M, Cercenado S. Control serológico del usuario de drogas vía parenteral: algo se puede prevenir. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:2-5.
13. Caspari G, Beyer HJ, Elbert G, Koerner K, Muss P, Schunter FW, et al. Unsatisfactory specificities and sensitivities of six enzyme immunoassays for antibodies to hepatitis B core antigen. *J Clin Microbiol* 1989;27:2067-72.
14. Hofer M, Joller-Jemelka HI, Grob PJ, Luthy R, Opravil M. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:6-13.
15. Cacciola I, Polliciono T, Squadrito G, Orlando ME, Raimondo G. Occult hepatitis virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999;341:22-6.
16. Grethe S, Monazahian M, Böhme L, Thomssen R. Characterization of unusual escape variants of hepatitis B virus isolated from a hepatitis B surface antigen-negative subject. *J Virol* 1998;72:7692-6.
17. Schiffman RB, Rivers SL, Sampliner RE, Krammes JE. Significance of isolated hepatitis B core antibody in blood donors. *Arch Intern Med* 1993;153: 2261-6.
18. Aoki SK, Finegold D, Kuramoto IK, Douville C, Richards C, Randell R, et al. Significance of antibody to hepatitis B core antigen in blood donors as determined by their serologic response to hepatitis B vaccine. *Transfusion* 1993;33:362-7.

19. Gomes SA, Yoshida CF, Niel C. Detection of hepatitis B virus DNA in hepatitis B surface antigen-negative serum by polymerase chain reaction: evaluation of different primer pairs and conditions. *Acta Virol* 1996;40:133-8.
20. Jilg W, Hottentrager B, Weinberger K, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, et al. Prevalence of markers for hepatitis B in the adult German population. *J Med Virol* 2001;63:96-102.
21. Quaglio G, Lugoboni F, Vento S, Lechi A, Accordini A, Bossi C, et al. Isolated presence of antibody to hepatitis B core antigen in injection drug users: do they need to be vaccinated. *Clin Infect Dis* 2001;32:E143-4.
22. Jongerius JM, Wester M, Cuypers HT, Van Oostendorp WR, Lelie PN, Van der Poel CL, et al. New hepatitis B virus mutant form in a blood donor that is undetectable in several hepatitis B surface antigen screening assays. *Transfusion* 1998;38:56-9.
23. Fong TL, Di Bisceglie AM, Gerber MA, Waggoner JG, Hoofnagle JH. Persistence of hepatitis B virus DNA in the liver after loss of HBsAg in chronic hepatitis B. *Hepatology* 1993;18:1313-8.
24. Sheen LS, Liaw YF, Chu CM, Peo CC. Role of hepatitis C virus infection in spontaneous hepatitis B surface antigen clearance during chronic hepatitis B virus infection. *J Infect Dis* 1992;165:831-4.
25. Opravil M, Hunziker R, Luthy R, Grob PJ. Chronic hepatitis B and C in HIV-infected patients. *Dtsch Med Wochenschr* 1998;123:753-60.
26. Shih CM, Lo SJ, Miyamura L, Chan SY, Wu Lee YH. Suppression of hepatitis B virus expression and replication by hepatitis C virus core protein in HuH-7 cells. *J Virol* 1993;67:5823-32.
27. Weber B, Melchior W, Gehrke R, Doerr HW, Berger A, Rabenau H. Hepatitis B virus markers in anti-HBc only positive individuals. *J Med Virol* 2001;64:312-9.
28. Berger A, Presier W, Doerr HW. The role of viral load determination for the management of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *J Clin Virol* 2001;20:23-30.
29. Bréchet C, Thiers W, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Bréchet P. Persistent hepatitis B virus in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely 'occult'. *Hepatology* 2001;34:194-203.
30. Conjeevaram HS, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection: a hidden menace. *Hepatology* 2001;34:204-6.