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

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.

Los resultados de los estudios microbiológicos obtenidos en los pacientes con patrón anti-HBc aislado fueron los siguientes: 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-HBc negativo); vacunación (HBsAg negativo, anti-HBs positivo > 10 U/l y anti-HBc negativo); hepatitis B pasada y curada (HBsAg negativo, anti-HBs positivo > 10 U/ml y anti-HBc positivo); reactividad aislada para anti-HBc; hepatitis crónica (HBsAg positivo, anti-HBs negativo y anti-HBc positivo), y hepatitis aguda (HBsAg positivo, anti-HBs negativo y IgM anti-HBs positivo).

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 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.

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 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 HBeAg 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 individuos 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.

Referencias Bibliográficas:

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. 8th 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
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
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)*. Turia: 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. [[Medline](#)]
30. Conjeevaram HS, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection: a hidden menace. *Hepatology* 2001;34:204-6.

Más Información: *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 80 - 85