

Significado del Patrón Serológico “Anti-HBc Aislado” Determinado por la Respuesta Serológica a la Vacunación Contra Hepatitis B

Angel Coz Yataco*; Adelina Lozano Miranda⁺; Frine Samalvides Cuba**· Eleazar Antunez de Mayolo Ramis⁺⁺.

RESUMEN

Con frecuencia se encuentran donantes de Banco de Sangre con presencia en suero del Anti-HBc total, en ausencia del Antígeno de superficie (HBsAg) y el anticuerpo contra el antígeno de superficie (Anti-HBs). Se diseñó el presente estudio para determinar la respuesta serológica a la vacunación contra el virus de la Hepatitis B y evaluar la efectividad de la vacuna en dichos casos, considerando que los títulos protectores en Hepatitis B se miden en niveles superiores a 10 mUI/ml.

Se incluyeron 31 pacientes con el patrón serológico HBsAg(-)/Anti-HBs (-)/Anti-HBc (+). Se les administró 3 dosis de la vacuna ADN recombinante (Hepavax Gene 20 µg), siguiendo el esquema 0,1,2 meses. Se midieron los niveles de Anti-HBs 30 días después de la aplicación de la última dosis. Luego de las 3 dosis de vacuna, los niveles de Anti-HBs fueron > 100 mUI/ml en el 89%, > 500 en el 50% y >1000 en el 14,3% de los pacientes vacunados. Sólo 3 pacientes (9.7%) no presentaron respuesta serológica 30 días después de la aplicación de la última dosis de vacuna.

En conclusión, se obtuvieron niveles de Anti-HBs, considerados protectores (>10 mUI/ml), en el 90% de pacientes con el patrón serológico HBsAg (-) Anti-HBs (-) Anti-HBc (+).

PALABRAS CLAVE: Hepatitis B, Anti-Hbc Aislado, Respuesta Serologica, Vacunación.

* Médico General. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

+ Médico Asistente del Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Docente Departamento de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Director Médico de Biotoscana Farma S.A.

** Médico Asistente del Servicio de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Docente Auxiliar Departamento de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

++ Médico Asistente del Servicio de Patología de la Hospital Nacional Cayetano Heredia. Jefe del Departamento Académico de Patología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

SUMMARY

Frequently Blood Bank donors are found to have a presence of Total Anti-HBc in the serum in the absence of the Hepatitis B surface antigen (HBsAg) and the Hepatitis B Surface Antigen (Anti-HBs) antibody. This study was designed to determine the serological response to the vaccination against the Hepatitis B virus, and evaluate the effectiveness of the vaccine in such cases, taking into consideration that the protective antibody titers for Hepatitis B are measured in levels above 10 mIU/ml.

Thirty-one patients with the HBsAg negative/Anti-HBs negative/Anti-HBc positive serological patterns received three doses of the recombinant DNA vaccine (Hepavax Gene 20µg), in a 0,1,2 months vaccination schedule. Anti-HBs levels were taken 30 days after the application of the last dose. After the 3 doses of the vaccine, the Anti-HBs levels were > 100mIU/ml in 89% of the cases, > 500 in 50% and > 1000 in 14,3% of the vaccinated patients. Only 3 patients (9.7%) did not show serological response 30 days after the application of the last dose of the vaccine.

In conclusion, 90% of the patients administered the HBsAg negative/Anti-HBs negative/Anti-HBc positive serological patterns, obtained Anti-HBs levels considered protectors (>10mIU/ml).

KEY WORDS: Hepatitis B, Isolated Anti-HBc, Serological response, Vaccination.

INTRODUCCIÓN

La Hepatitis B, afecta a más de 350 millones de personas en el mundo, es la causa principal de hepatitis crónica, cirrosis, falla hepática y carcinoma hepatocelular, ocasionando más de un millón de muertes anualmente.^{1,2,3} Su distribución geográfica es global y muy variable. El Perú se encuentra en el grupo de endemidad alta. Sin embargo, es importante precisar que existen diferencias marcadas en las diversas regiones geográficas del país.⁴ Es así que en zonas de la selva, la frecuencia varía entre 2,5% y 29%; en la Costa la frecuencia varía entre 0,2 y 2%, mientras que en la sierra la frecuencia es también baja; con excepción de Abancay, Huanuco y Ayacucho en las que la frecuencia alcanza el 16%.^{5,6}

La alta frecuencia encontrada en muchas zonas y la masiva migración interna de la población, provocan que los patrones de frecuencia se modifiquen con el tiempo.

El antígeno core (HbcAg), no detectable en suero, es un antígeno celular expresado por los hepatocitos infectados. El anticuerpo contra el mismo puede ser detectado durante todo el curso de la enfermedad, desde la etapa aguda en la que predomina el isotipo IgM, hasta etapas crónicas de la enfermedad en que predomina el isotipo IgG.^{7,8}

El Anticuerpo Core Aislado (Anti-HBc) ha sido reportado en 0,4% a 1,7% de los donantes de Bancos de Sangre en zonas de frecuencia baja, y en un rango del 10 al 20% en países endémicos.^{9,10,11} En el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL), este hallazgo es frecuente, en algunas ocasiones tan alto como 17% del total de donantes del Banco de Sangre.¹² El significado clínico de este hallazgo es poco claro, a pesar que el virus de la Hepatitis B (VHB) ha sido encontrado por PCR hasta en el 20% de pacientes con este patrón serológico.^{13,14,15}

Existen cuatro explicaciones posibles para el patrón "Anti-HBc aislado". Primero, algunos de estos pacientes podrían encon-

trarse en la fase de ventana entre la desaparición del HBSAg y la aparición del Anti-HBs luego de la infección aguda por el virus de la Hepatitis B. Segundo, cuando el anticuerpo Anti-HBc persiste más tiempo que el Anti-HBs en personas con infección previa contra el virus de la Hepatitis B. Tercero, cuando HBsAg se presenta en niveles muy bajos para ser detectables en portadores crónicos de Hepatitis B. Finalmente, el hallazgo Anti-HBc aislado podría deberse a un resultado falso positivo.^{16,17,18,19}

El objetivo del presente estudio es determinar la respuesta serológica a la vacunación DNA recombinante contra el virus de la Hepatitis B en donantes del Banco de Sangre del Hospital Nacional Arzobispo Loayza con el patrón serológico "Anti-HBc aislado" y evaluar la efectividad de la vacuna en este grupo de pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo durante el periodo de agosto 2003 a enero 2004. Los pacientes incluidos cumplieron los siguientes criterios: Edad; mayor a 18 y menor a 65 años. Donante del Banco de Sangre del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, que presente el patrón serológico "Anti-HBc aislado" y que acepte participar voluntariamente en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron: Edad; menor a 18 o mayor de 65 años; pacientes con corticoterapia u otro tipo de inmunodeficiencia; paciente en hemodiálisis; vacunación previa contra la Hepatitis B; serología positiva contra el virus de la Hepatitis C; no retorno dentro de las 6 semanas siguientes a la aplicación de cualquiera de las dosis de vacuna y negativa a participar en el estudio o firmar el consentimiento informado.

Los pacientes llenaron una ficha epidemiológica, se les tomó una nueva muestra de sangre y se realizó nuevamente el tamizaje en el Banco de Sangre, para confirmar que se trataba de un paciente con Anti-HBc como único marcador positivo. Asimismo, se cuantificó, mediante la técnica Enzima Inmuno Ensayo (EIA), el nivel de

anticuerpos contra el antígeno de Superficie (Anti-HBs). Se consideró negativo cualquier nivel menor a 10 mUI/ml.

Únicamente aquellos pacientes que bajo estos parámetros presentaron el patrón "Anti-HBc aislado" (HBsAg/AntiHBs negativos y Anti-HBc positivo) fueron incluidos en el estudio.

Sobre la base de estos resultados, se incluyeron 31 pacientes, quienes recibieron la vacuna de DNA recombinante Hepavax Gene (20 µg) según el esquema 0, 1, 2 meses. Se escogió este esquema por que es el que produce niveles protectores de anticuerpos de manera más rápida.^{8,9,20}

Un mes después de la administración de la última dosis de vacuna, se realizó otro dosaje de Anti-HBs.

RESULTADOS

Del total de 31 pacientes, 19 fueron varones (61%) y 12 mujeres (39%). La edad se encontró en el rango entre los 20 y los 58 años (36.3 ± 10.9).

Tres pacientes (10%) presentaron el antecedente de haber recibido transfusiones sanguíneas, 9 (29%) el antecedente de haber sido sometidos a intervenciones quirúrgicas, 10 (32%) habían presentado conducta sexual de riesgo y 9 (29%) el antecedente familiar de hepatitis o cirrosis.

Los niveles de Anti-HBs previos a la aplicación de la vacuna se encontraron entre 0 y 9.6 mUI/ml (1.5 ± 2.5). Ver tabla N° 1.

Treinta días después de la aplicación de la última dosis de vacuna, 28 (90.3%) de los 31 pacientes vacunados, presentaron respuesta serológica (niveles de Anti-HBs ≥ 10 mUI/ml); el 9.7% restante no presentó elevación en los niveles de anticuerpos.

Los niveles de anticuerpos luego de la aplicación de las tres dosis de vacuna se encontraron entre 0 y 1000 mUI/mL

Figura 1. - Niveles de Anti-HBs previos a la vacunación contra Hepatitis B en pacientes con el patrón "Anti-HBc Aislado".

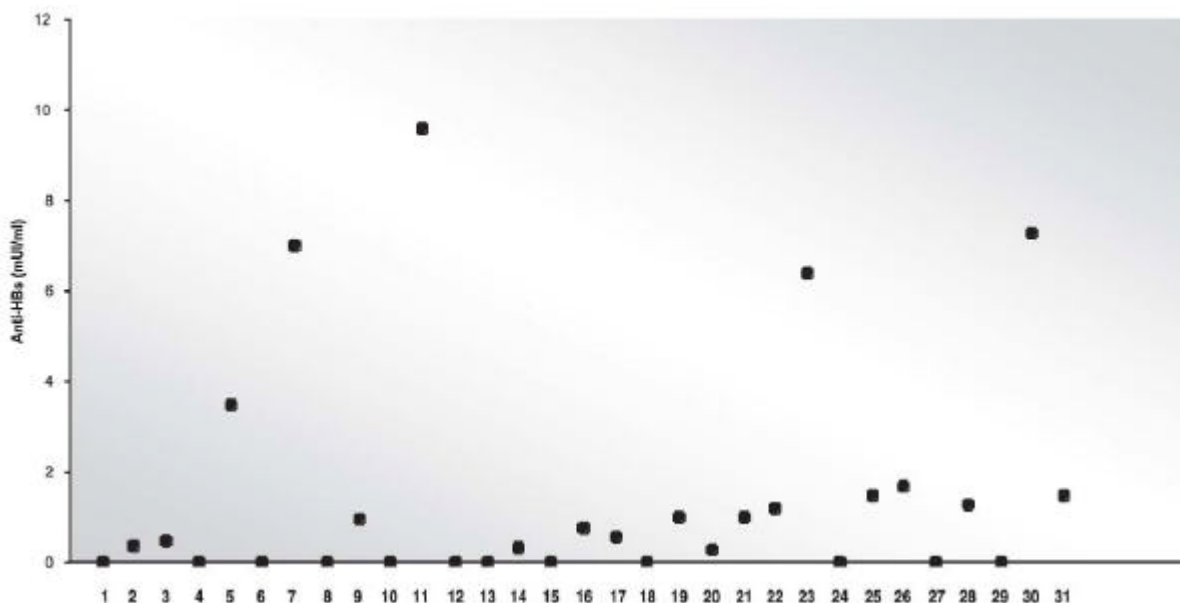


Tabla 1.- Respuesta serológica en donantes de banco de sangre con el patrón serológico "Anti-HBc Aislado". Características Demográficas.

Edad (DE)	36.3 (10.91)
Sexo	
Masculino	19 (61)
Femenino	12 (39)
Antecedentes	
Transfusiones	3 (10)
Intervenciones Quirúrgicas	9 (29)
Conducta Sexual de Riesgo	10 (32)
Antecedente familiar de Hepatitis o cirrosis	9 (29)
Anti-HBs (mUI/ml) (DE)	1.26 (2.46)

Los valores entre paréntesis indican porcentajes. Excepto cuando se indica DE (Desviación Estándar)

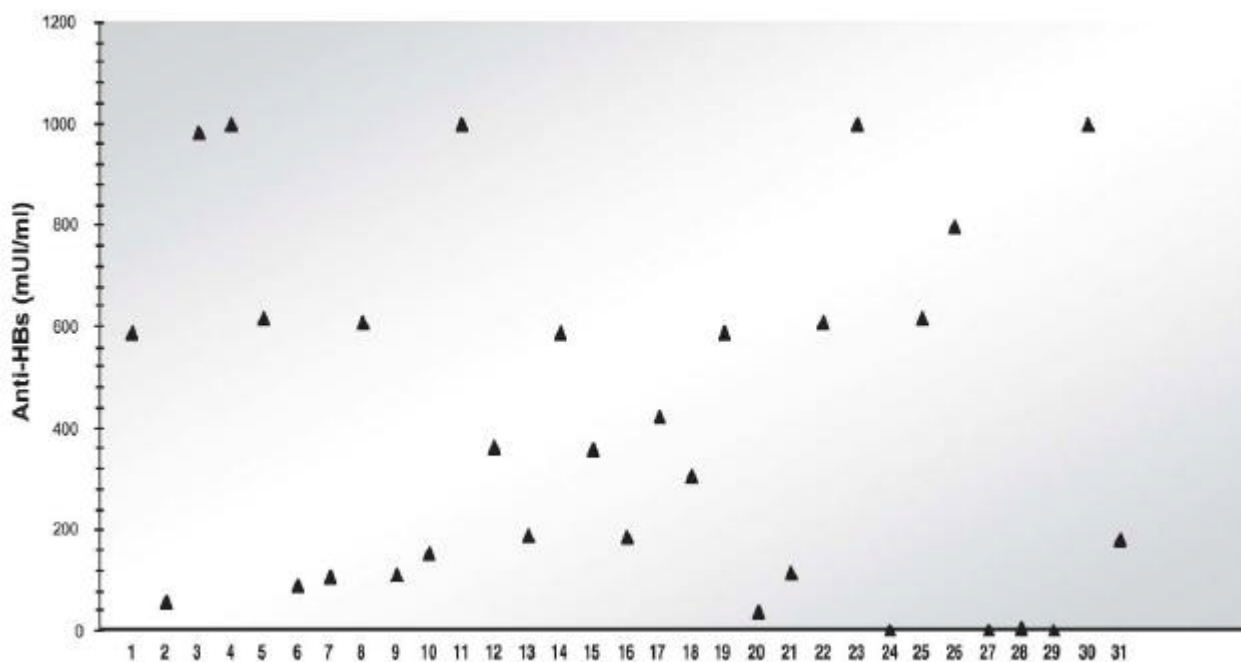
(427.98 ± 342.9).

En el grupo de pacientes que presentaron respuesta serológica, los niveles se encontraron entre 37 y 1000 mUI/ml (473.83 ± 328.81). De ellos, el 89% presentaron valores > 100 mUI/ml, el 50% valores > 500 mUI/ml y el 14,3% valores ≥ 1000 mUI/ml.

En contraste, los niveles se mantuvieron en 0 mUI/mL en los pacientes que no presentaron respuesta serológica a la vacunación. Ver Figuras N° 1 y N° 2.

Los tres pacientes que no respondieron eran varones, entre 21 y 46 años. Uno (33%) presentaba antecedente familiar de Hepatitis B y los tres (100%) presentaban conducta sexual de riesgo. Por otro lado, en el grupo de los pacientes que respondieron a la vacuna, sólo 2 (7,1%) pacientes presentaban conducta sexual de riesgo.

Figura 2.- Niveles de Anti-HBS luego de las tres dosis de vacunación en pacientes con el patrón “Anti-HBC Aislado”.



DISCUSIÓN

La frecuencia del patrón serológico “Anti-HBc aislado” varía entre 0.1 a 20% en las distintas poblaciones, relacionándose de manera directamente proporcional con la prevalencia de Hepatitis B.^{16,18} Es así que en países como Alemania, Grecia y Suiza la frecuencia de Anti-HBc aislado varía entre 0,2 a 1,4%; mientras que en países como China la frecuencia es de 11.9%.^{20,21,22}

En donantes asintomáticos del Banco de Sangre del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en Lima, Perú la frecuencia varía entre 5 a 17%.¹²

La respuesta serológica a la vacunación es también variable. Se describe que fluctúa entre 56 a 100%.¹⁶ Mc Mahon et al reportaron una respuesta de 78.8%, Silva et al reportó una respuesta de 80%,¹⁴ Draelos et al reportó una respuesta de 90%,¹⁹ mientras que Lai C reportó una respuesta de 77%.²³

En el presente estudio se encontró respuesta serológica a la serie de vacunas en 28 (90.3%) de los pacientes. Estos resultados demuestran que la administración de la vacuna ADN recombinante (Hepavax gene 20 µg), según el esquema 0,1,2 meses, no sólo produce un gran porcentaje de seroconversión, sino que también produce una elevación marcada del anticuerpo para el antígeno de superficie.

Los resultados del presente estudio mostraron que luego de la aplicación de la vacuna, siguiendo el esquema 0,1,2 meses, se pueden conseguir niveles de anticuerpos considerados protectores en la mayoría de pacientes con el patrón serológico Anti-HBc aislado.

Presumiblemente, los pacientes que no respondieron a la vacunación pertenecen al grupo de portadores crónicos de Hepatitis B; con títulos de HbsAg muy bajos para ser detectados.

Conociendo que la presencia de Anti HBs en niveles mayores de 10 mUI/ml, son considerados protectores contra la infección del virus de la Hepatitis B, estimamos conveniente que cuando se encuentre pacientes con el patrón serológico “Anti-HBc aislado”, una forma razonable de abordar el problema sería recomendar al paciente la vacunación contra el virus de la Hepatitis B y evaluar su respuesta serológica a la vacunación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LEE W. Hepatitis B Virus Infection. N.Eng J Med 1997; 337(24): 1733-45.
2. ANNA S.F. LOK, BRIAN J. MCMAHON. AASLD Practice Guidelines: Chronic Hepatitis B. Hepatology 2001; 34(6): 1225-41
3. BEASLEY RP. Hepatitis B virus: the major etiology of hepatocellular carcinoma. Cancer 1988;61:1942-1956.
4. COLICHON A, VILDÓSOLA H, SJOGREN M, CANTELLA R, SAFARI A. Respuesta serológica a una Vacuna DNA recombinante en nativos residentes de dos áreas hiperendémicas a hepatitis B en la Amazonía Peruana. Rev Gastroent Perú 1993; 1 3: 78-84.ex 2
5. CABEZAS C, GOTUZZO E, ESCAMILLA J, PHILLIPS I. Prevalencia de Marcadores Serológicos de Hepatitis Viral A, B y Delta en escolares aparentemente sanos de Huanta (Perú). Rev Gastroent Perú 1994; 14:123-34.ex 3
6. REUNION DE EXPERTOS: “Hepatitis B en el Perú: Problemas y Soluciones” Rev Gastroent Perú 1995;1 5: 187-90.ex 4

7. MCMAHON BJ, ALWARD WLM, HALL DB, HEYARD WL, BENDER TR, FRANCIS DP, MAYNARD JE. Acute hepatitis B virus infection: Relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985; 151:599-603.
8. TSANG, TK, BLEI, AT, O'REILLY, DJ, DECKER, R. Clinical significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody positivity. *Dig Dis Sci* 1986; 31:620
9. HADLER, SC, MURPHY, SL, SCHABLE, CA, et al. Epidemiological analysis of the significance of low positive test results for antibody to hepatitis B surface and core antigens. *J Clin Microbiol* 1984; 19:521.
10. JOLLER-JEMELKA, HI, WICKI, AN, GROB, PJ. Detection of HBs antigen in "anti-HBc alone" positive sera. *J Hepatol* 1994; 21:269
11. LOK, ASF, LAI, CL, WU, PC. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: Implication in hepatitis B vaccination programs. *Hepatology* 1988; 8:766
12. LIBRO DE RESÚMENES DEL XL CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN PERUANA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO. Prevalencia de marcadores virales en 10,400 donantes de Banco de Sangre del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima, Noviembre de 1999.
13. DOUGLAS, DD, TASWELL, HF, RAKELA, J, RABE, D. Absence of hepatitis B virus DNA detected by polymerase chain reaction in blood donors who are hepatitis B surface antigen negative and antibody to hepatitis B core antigen positive from a United States population with a low prevalence of hepatitis B serologic markers. *Transfusion* 1993; 33:212.
14. SILVA, AE, MCMAHON, BJ, PARKINSON, AJ, et al. Hepatitis B virus DNA in persons with isolated antibody to hepatitis B core antigen who subsequently received hepatitis B vaccine. *Clin Infect Dis* 1998; 26:895-
15. CHUNG, HT, LEE, STK, LOK, ASF. Prevention of posttransfusion hepatitis B and C by screening for antibody to hepatitis B virus and antibody to HBcAg. *Hepatology* 1993; 18:1045
16. MCMAHON BJ, PARKINSON AJ, HELMINIAK C, et al. Response to hepatitis B vaccine of persons positive for antibody to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology* Aug 1992; 103(2):590-4.
17. SUNBUL M, LEBLEBICIOGLU H, ESENS, et al. Response to hepatitis B vaccine in HBsAg/anti-HBs negative and anti-HBc positive subjects. *Scand J Infect Dis* 2000; 32(3):315-6.
18. SCHIFMAN RB, RIVERS SL, SAMPLINER RE, et al. Significance of isolated hepatitis B core antibody in blood donors. *Arch Intern Med* 1993; 153(19): 2261-6.
19. DRAEFOS M, MORGAN T, SCHIFMAN RB, et al. Significance of isolated antibody to hepatitis B core antigen determined by immune response to hepatitis B vaccination. *JAMA* 1987; 258(9):1193-5.
20. MARUYAMA, T, SCHODEL, F, LINO, S, et al. Distinguishing between acute and symptomatic chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1994; 106:1006.
21. TSELIPOU, SPILIO TAKARA A, DIMITRACOPOULOS GO, et al. Detection of hepatitis B virus DNA in blood units with anti-HBc as the only positive serological marker. *Haematologia (Budap)* 2000; 30(3):159-65.
22. GROB P, JILG W, BORNHAK H, et al. Serological pattern "anti-HBc alone": report on a workshop. *J Med Virol* 2000; 62(4):450-5.
23. LAI CL, LAU JYN, YEOH EK, CHANG WK, LIN HJ. Significance of Isolated Anti-HBc seropositivity by elisa: implications and the role of radioimmunoassay. *J Med Virol* 1992; 36:180-83.

