



ARTÍCULO ORIGINAL

SCREENING DE PREVALENCIA DE ANTICUERPO ANTICORE TOTAL VIRUS HEPATITIS B POR MEDIO DE TEST RAPIDO EN PACIENTES VIH POSITIVO.

SCREENING OF HEPATITIS B CORE ANTIBODY PREVALENCE USING A RAPID TEST IN VIH POSITIVE PATIENTS.

Felipe Peirano¹, Pedro Acuña², Felipe Provoste¹, Francisca Cornejo², Valentina Bustos¹, Martín Acuña³.

¹Interno de medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile

²Interno de medicina, Universidad Andrés Bello, Viña del Mar, Chile

³Estudiante de medicina, Universidad Andrés Bello, Viña del Mar, Chile

RESUMEN

Introducción: La coinfección por virus hepatitis B (VHB) en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es frecuente. El test rápido de anticuerpo contra antígeno Core del VHB (HBcAc) permite establecer si un paciente ha tenido contacto con el virus de manera rápida y accesible, sin embargo su rendimiento ha sido variable.

Objetivos: Evaluar la utilidad de un Test Rápido de HBcAc y su correlación con determinación serológica por ELISA de HBcAc total en una muestra de pacientes VIH(+) y HBsAg(-).

Materiales y Métodos: Estudio de prueba diagnóstica. Determinación de HBcAc por Test Rápido (One Step HBcAb Test, Intec Products Inc), comparando con determinación de HBcAc total por método ELISA (Roche Diagnostics), en 338 pacientes portadores de VIH con HBsAg(-), durante octubre 2012 a mayo 2014. Análisis por medio de tabla 2x2.

Resultados: En la muestra de 338 pacientes, un 7.9% (n=27) tuvo un test rápido HBcAc positivo. En la determinación de HBcAc por ELISA, un 35.2% de la muestra fueron positivos. Al analizar el desempeño del test rápido frente al test por ELISA, encontramos una Sensibilidad de 22.7%, con una Especificidad de 100%, además un Valor Predictivo Positivo de 100%, con Valor Predictivo Negativo de 70.4%; Likelihood Ratio positivo de ∞ y Likelihood Ratio negativo de 0.77.

Discusión: Los hallazgos de este estudio sugieren que el uso de test rápido en la muestra estudiada no constituye un método de screening adecuado, debido a la baja Sensibilidad que demostró esta prueba en individuos VIH(+) con HBsAg(-).

PALABRAS CLAVE: anticuerpos VHB; HBcAb; HBsAb; VIH; sensibilidad; especificidad.

ABSTRACT

Introduction: Co-infection with hepatitis B virus (HBV) in patients with immunodeficiency virus (HIV) is common. Rapid test for Hepatitis B core antibody (HBcAb) can determine whether a patient has had contact with the virus fast and easily, but its performance has been variable.

Objectives: To evaluate the utility of a HBcAb Rapid Test and its correlation with ELISA serological determination of total HBcAb in a sample of HIV(+) patients.

Materials and Methods: Diagnostic Test Study. Determination of HBcAb by Rapid Test (One Step HBcAb Test, Intec Products Inc), by comparing with determination of total HBcAb by ELISA method (Roche Diagnostics) in 338 HIV-infected patients with HBsAg(-), during October 2012 until May 2014. Analysis by a 2x2 table.





Results: In the 338 patients sample, 7.9% (n=27) had a positive HBcAb rapid test. In the ELISA HBcAb determination, 35.2% of the sample was positive. When analyzing the performance of the rapid test compared with ELISA test, it was found a Sensitivity of 22.7% and a Specificity of 100%, with a Positive Predictive Value of 100% and a Negative Predictive Value of 70.4%; positive Likelihood Ratio of ∞ and negative Likelihood Ratio of 0.77.

Discussion: The findings of this study suggest that the use of this rapid test in the study sample is not a suitable screening method, because of the low sensitivity showed by this test in HIV(+) with HbsAg(-) patients.

KEYWORDS: Hepatitis B antibodies; HBcAb; HBsAb; HIV, sensitivity; specificity.

INTRODUCCIÓN

La infección por virus Hepatitis B (VHB) afecta a 2 mil millones de personas a nivel mundial, de los cuales 5% cronifican, pudiendo evolucionar hasta en un 40% de los casos a cirrosis hepática y todas las complicaciones que esta conlleva¹. Debido a que poseen los mismos medios de transmisión, aproximadamente el 10% la población con virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es portadora de Hepatitis B crónica, unas 100 veces más que en la población general². En Chile se estima que cerca de la mitad de los pacientes VIH(+) han tenido contacto con VHB, presentando alguno de sus marcadores positivos³. En individuos VIH(+) la coinfección por VHB evoluciona de manera mucho más agresiva, con mayores niveles de viremia, declinación más rápida del anticuerpo contra antígeno de superficie del VHB (HBsAc) y tienen mayor riesgo de desarrollar infección crónica, cirrosis, cáncer de hígado y enfermedad hepática terminal^{4,9}.

Existen diversos marcadores que indican el contacto con el VHB y que se modifican si el paciente logra crear inmunidad o no contra el virus⁵. La infección aguda con VHB se diagnostica mediante el antígeno de superficie del VHB (HBsAg), el cual se hace positivo junto al anticuerpo contra antígeno Core del VHB (HBcAc) tipo IgM y el antígeno e del VHB (HBeAg). Si el paciente logra crear inmunidad contra el VHB (lo que ocurre entre el 85 y 95% de los casos) el HBsAg se hará negativo antes de 6 meses y se presentará positivo el HBsAc, siendo el HBcAc el único presente durante el periodo de ventana entre la desaparición del HBsAg y la aparición del HbsAc. Por otro lado, en el caso de que la infección cronifique, el HBsAg estará positivo por más de 6 meses y estarán altos los niveles de HBcAc tipo IgG, habiendo niveles indetectable de HBsAc⁶.

La presencia aislada del HBcAc, puede ocurrir en tres casos: 1) durante el periodo de ventana, 2) años después de la infección por VHB cuando los niveles de HBsAc son indetectables y 3) bajos niveles de replicación viral con poca producción de HBsAg los cuales son neutralizados por los

HbsAc. Es por esto que su determinación es importante para definir el estado de infección y su manejo⁷.

Los métodos por ELISA son actualmente el *gold standard* para detectar marcadores de HBV. Sin embargo, son relativamente caros, y se demora en obtener el resultado⁸. El uso de test rápido por método inmunocromatográfico para HBcAc se ha aplicado en distintas poblaciones, principalmente en donantes de sangre, como método de *screening*, con la ventaja de ser un método barato y de fácil aplicación. Sin embargo, al compararlos con métodos por ELISA de determinación de HBcAc los resultados han sido variables⁹. Además la presencia de marcadores de VHB pareciera comportarse distinto en población VIH(+) mostrando una menor sensibilidad y mayor especificidad¹⁰. En nuestro medio no existen antecedentes de uso en población VIH(+), donde su determinación adquiere especial relevancia.

El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad de un Test Rápido de HBcAc y su correlación con la determinación serológica por ELISA de HBcAc total en una muestra de pacientes VIH(+), en vista de su posibilidad de uso como *screening* en esta población.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población

Estudio transversal de prueba diagnóstica en el cual se incluyeron 318 pacientes VIH(+) reclutados en un programa de vacunación contra el VHB en el departamento de infectología del Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar, Chile, durante octubre 2012 a mayo 2014. Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años, con HBsAg(-) y con una asistencia de por lo menos 2 de los últimos 3 controles por VIH.

Test rápido

En primer lugar a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado se les tomó una muestra de sangre de 5ml, por el





personal de enfermería del equipo de infectología del Hospital Dr. Gustavo Fricke. Luego se realizó la determinación de HBcAc por Test Rápido (*One Step HBcAb Test*, Intec Products Inc), aplicando 100µl (3 gotas) en la cinta del test y se analizó antes de los 15 minutos, tal como aparece descrito en el manual del fabricante. El resultado fue analizado por personal entrenado del Hospital, considerando como resultado positivo cuando aparece una línea roja en la zona de control de la cinta; negativo cuando además de la línea roja de control se agrega una línea roja en la zona de test de la cinta; e inválido cuando no aparece ninguna línea roja o cuando aparece solo la línea en la zona de test sin una línea en la zona control de la cinta.

Método de Referencia

El resto de la muestra obtenida se recolectó en un tubo capilar heparinizado, luego fue centrifugado y almacenado a -20°C un Tubo Eppendorf en el laboratorio ACLIN, Viña del Mar, para llevar a cabo la cuantificación del HBcAc total por método de ELISA (Roche Diagnostics). El resultado de cada muestra fue informado entre 30 y 90 días de su envío.

Análisis de Datos

Los datos fueron analizados mediante tablas 2x2 a través de Medcalc® 13.3. Se calculó la Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo (VPP), Valor Predictivo Negativo (VPN), *Likelihood Ratio* positivo (LR+), *Likelihood Ratio* negativo (LR-) y los Intervalos de Confianza (IC) 95% para estimar la efectividad de los test rápidos. Los resultados fueron evaluados comparándolos con el método de ELISA como *gold standard*.

La sensibilidad se calculó como la proporción de resultados positivos del test rápido dentro de los resultados positivos por método de ELISA. La especificidad se calculó como la proporción de resultados negativos del test rápido dentro de los resultados negativos por método de ELISA. El VPP y VPN fueron calculados como la proporción de verdaderos positivos dentro de los resultados positivos del test, y como la proporción de verdaderos negativos dentro de los resultados negativos del test, respectivamente. El LR+ es la sensibilidad dividido 1 – especificidad. El LR- es 1 – sensibilidad dividido por especificidad.

RESULTADOS

Participantes

Se estudiaron a 338 pacientes VIH(+) HBsAg(-) a lo largo del estudio. Del total de la muestra, 119 pacientes resultaron con HBcAc(+) por método de ELISA, lo que indica una prevalencia del 35% de contacto con el virus dentro de los casos estudiados.

Rendimiento Diagnóstico

338 muestras fueron analizadas (**Figura 1**), de las cuales resultaron 27 (8%) resultaron positivas para el Test Rápido HBcAc, 311 (92%) negativas, y no hubo resultados inválidos. Al compararlas con el método de ELISA (**Tabla 1**), resultaron 27 verdaderos positivos, 92 falsos positivos, 219 verdaderos negativos, y ningún falso positivo.

Figura 1. Flujoograma STARD Test Rápido HBcAc vs. HBcAc ELISA.

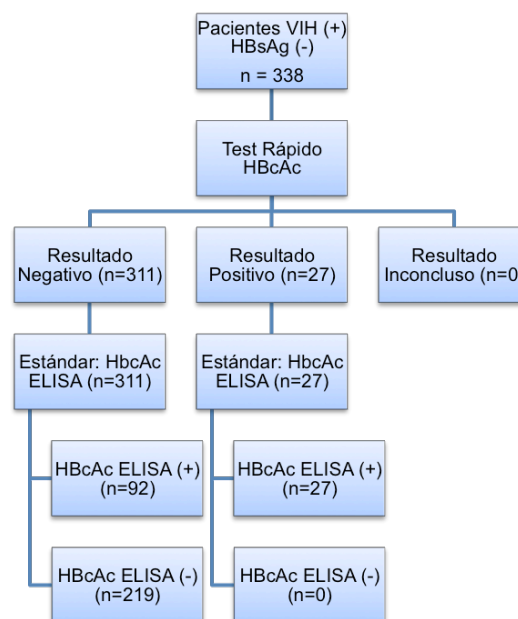


Tabla 1. Tabla 2x2 Test Rápido HBcAc vs. HBcAc ELISA.

		HBcAc ELISA		
		Positivo	Negativo	
Test Rápido HBcAc	Positivo	27	0	27
	Negativo	92	219	311
		119	219	338

Las características operativas del test rápido obtenidas en este estudio (**Tabla 2**), fueron una Sensibilidad de 22.7%, Especificidad de 100%, VPP 100%, VPN 70.4% y LR+ de ∞ y un LR- de 0.77.

Tabla 2. Rendimiento del test rápido comparado con el método ELISA.

	Sensibilidad (IC=95%)	Especificidad (IC=95%)	VPP (IC=95%)	VPN (IC=95%)	LR+ (IC=95%)	LR- (IC=95%)
Test Rápido	22.7 (15.5 -31.2)	100 (98.3-100)	100 (87.3-100)	70.4 (65-75.4)	∞ -*	0.77 (0.7-0.85)

IC: Intervalo de confianza

VPP, valor predictivo positivo

VPN, valor predictivo negativo

LR+, likelihood ratio positivo

LR-, likelihood ratio negativo

∞ : infinito

*El límite inferior del IC no pudo ser calculado y el límite superior es infinito

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio dan a conocer una población de pacientes VIH(+) con HBsAg(-) con una prevalencia de 35% de pacientes que han tenido contacto con el VHB lo que coincide con lo descrito en nuestro

medio³. Esto demuestra la alta tasa de coinfección de VIH con VHB, la cual conlleva a una evolución hacia Hepatitis B crónica de peor pronóstico en comparación a la población VIH(-) y asociándose a mayor probabilidad de desarrollar cirrosis hepática y todas sus complicaciones, como el carcinoma hepatocelular, es por esto que la detección precoz de la infección por VHB en una población de pacientes VIH(+) podría prevenir su cronificación y posteriores complicaciones.

Existe una gran variedad de test para marcadores de VHB. La mayoría de los estudios se centran en el HBsAg que es fundamental para el diagnóstico, sin embargo existen pocos estudios sobre test rápidos de otros marcadores de HBV como el HBcAc, que ha demostrado ser muy importante para detectar falsos negativos del HBsAg en etapas de la infección en donde se encuentra negativo⁷.

A pesar de que el Test Rápido HBcAc mostro una excelente Especificidad, se observó una Sensibilidad muy baja de tan solo un 22.7%, con un bajo VPN y LR- de 70.4 y 0.77 respectivamente, por lo que este test tendría un rendimiento muy deficiente para ser usado como *screening* de VBH en esta población, debido a que una gran cantidad de pacientes con HBcAc(+) no estarían siendo detectados.



Este test presentó una menor Sensibilidad y una mayor Especificidad que otros estudios de prueba diagnóstica de test rápido HBcAc hechos en donantes de sangre⁹. Esto se condice con otro estudio donde se evalúa el rendimiento de Test Rápidos para marcadores de VHB en pacientes VIH(+), en donde también se observa una menor Sensibilidad y mayor Especificidad que en población VIH (-)¹⁰. La diferencia del rendimiento entre ambas poblaciones no está del todo clara, pero se ha descrito la hipótesis que las personas portadoras de VIH, al tener un sistema inmune alterado y disminuido, alteraría el resultado de los test rápidos. Además, se podría agregar la presencia de hipergammaglobulinemia y de complejos antígeno-anticuerpos en contexto de una infección con VIH, lo que podría afectar la detección cualitativa del anticuerpo anti *core*¹¹.

Como conclusión se debe considerar la poca efectividad del test rápido HBcAc como método de *screening* de VHB en pacientes VIH(+), por lo que se hace necesario el uso de otros métodos más sensibles para su detección.

Agradecimientos

Agradecimientos especiales al Departamento de Infectología y Hepatología del Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar (Dr. Francisco Fuster, EU Valeska Sarmiento, Dr. Rodrigo Ahumada, Dr. Mario Bruna, Dr. Marco Huilcamán, Dr. Werner Jensen), Dr. José Ignacio Vargas, Dra. Daniela Jensen y TM Sabrina Soto de Laboratorios ACLÍN Viña del Mar.

Información sobre el artículo

Recibido el 30 de agosto de 2016.

Aceptado el 5 de septiembre de 2016.

Publicado el 27 de septiembre de 2016.

Autor corresponsal: Felipe Peirano Pozo, pipepeirano@gmail.com

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo

Citar de la siguiente forma en formato de la National Library of Medicine (Vancouver):

Peirano F, Acuña P, Provoste F, Cornejo F, Bustos V, Acuña M. Screening de prevalencia de anticuerpo anticore total virus hepatitis B por medio de test rápido en pacientes VIH positivo. Rev Chil Estud Med. 2016 Sep; 9(2): 361-66.





Referencias

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004;11(2):97-107.
2. Chun HM, Fieberg AM, Hullsiek KH, Lifson AR, Crum-Cianflone NF, Weintrob AC, et al. Epidemiology of Hepatitis B virus infection in a US cohort of HIV-infected individuals during the past 20 years. *Clin Infect Dis.* 2010;50(3):426-36.
3. Pérez C, Cerón I, Fuentes G, Zañartu C, Balcells M, Elvira M, et al. Coinfecciones por virus hepatitis B, virus hepatitis C, *Treponema pallidum* y *Toxoplasma gondii* en la cohorte de pacientes VIH positivos en control en la Pontificia Universidad Católica de Chile. *Rev Med Chil.* 2009;137(5):641-8.
4. Thio CL. Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology.* 2009;49(5 Suppl):S138-45.
5. Clifford GM, Rickenbach M, Polesel J, Dal Maso L, Steffen I, Ledergerber B, et al. Influence of HIV-related immunodeficiency on the risk of hepatocellular carcinoma. *Aids.* 2008;22(16):2135-41.
6. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med.* 2001;135(9):759-68.
7. Antar W, El-Shokry MH, Abd El Hamid WA, Helmy MF. Significance of detecting anti-HBc among Egyptian male blood donors negative for HBsAg*. *Transfus Med.* 2010;20(6):409-13.
8. Soeung SC, Rani M, Huong V, Sarath S, Kimly C, Kohei T. Results from nationwide hepatitis B serosurvey in Cambodia using simple and rapid laboratory test: implications for National Immunization Program. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81(2):252-7.
9. El-Ghitany EM, Farghaly AG. Evaluation of commercialized rapid diagnostic testing for some Hepatitis B biomarkers in an area of intermediate endemicity. *J Virol Methods.* 2013;194(1):190-3.
10. Geretti AM, Patel M, Sarfo FS, Chadwick D, Verheyen J, Fraune M, et al. Detection of highly prevalent hepatitis B virus coinfection among HIV-seropositive persons in Ghana. *J Clin Microbiol.* 2010;48(9):3223-30.
11. Franzeck FC, Ngwale R, Msongole B, Hamisi M, Abdul O, Henning L, et al. Viral hepatitis and rapid diagnostic test based screening for HBsAg in HIV-infected patients in rural Tanzania. *PloS one.* 2013;8(3):e58468.

