

## Infección oculta por el virus de la hepatitis B en pacientes hemodializados cubanos

### Occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients

Susel Sariego Frómeta, Emilio Valdivia Malqui, Marité Bello Corredor, María Caridad Montalvo Villalba, Alberto Bali, Meilin Sánchez Wong, Bárbara Marrero Sánchez, Licel de los Ángeles Rodríguez Lay

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK). La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** la infección oculta por el virus de la hepatitis B se caracteriza por la presencia en suero o plasma del genoma viral y anticuerpos contra la proteína de la cápsida (anti-HBc) en ausencia del marcador de infección.

**Objetivos:** detectar la IOB en los pacientes hemodializados e identificar la posible relación de la IOB con la infección por el virus de la hepatitis C y variables sociodemográficas y epidemiológicas.

**Métodos:** se estudiaron 709 muestras de pacientes provenientes de 18 unidades de hemodiálisis de Cuba. Se determinaron marcadores de infección, exposición e inmunidad al virus de la hepatitis B. Las muestras con HBsAg negativo, anti-HBc positivo y niveles de anti-HBs < 50 UI/L se les analizó la detección de ADN del virus de la hepatitis B y marcadores de lvirus de la hepatitis C.

**Resultados:** las prevalencias de la infección y la exposición al virus de la hepatitis B fueron de 6,9 % y 28,6 %, respectivamente. El 4,3 % de las muestras tuvieron criterio de infección oculta por el virus de la hepatitis B ; esta se detectó en el 58,1 % (18/31) de los casos, con cargas virales menores de  $10^5$  UI/mL. La prevalencia global de infección oculta por el virus de la hepatitis B fue de 2,5 % (18/709). No se encontró asociación significativa entre las variables analizadas.

**Conclusiones:** la infección oculta por el virus de la hepatitis B fue frecuente en pacientes hemodializados con bajos niveles de anti-HBs, principalmente en aquellos con concentraciones no protectoras. Este estudio ratifica la necesidad de mantener la estrategia de prevención contra las hepatitis virales de transmisión parenteral en las unidades de diálisis.

**Palabras clave:** ADN-VHB; anti-HBc; hepatitis B; infección oculta por el virus de la hepatitis B; hemodiálisis.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** occult hepatitis B virus infection is characterized by the presence of the viral genome and antibodies to the capsid protein in serum or plasma (anti-HBc) that test negative for the infection marker.

**Objectives:** to detect the occult hepatitis B virus in hemodialysis patients and to identify the possible relationship between occult hepatitis B infection and hepatitis C virus infection and the epidemiological and demographic variables.

**Methods:** seventy thousand and nine serum samples from patients treated in 18 hemodialysis units were included. Serological markers for HBV infection, exposure and immunity were tested. Samples with negative HBsAg, positive anti-HBc and anti-HBs titers <50 IU/L were tested for detection of HBV-DNA and HCV markers.

**Results:** the prevalence of HBV infection and exposure were 6.9 % and 28.6 % respectively. In the group, 4.3 % of samples met occult hepatitis B infection criteria, the HBV-DNA was detected in 58.1 % (18/31) of the samples, with viral loads below 105 IU/mL. Overall occult hepatitis B infection prevalence was 2.5 % (18/709). There was no significant association among the analyzed variables.

**Conclusions:** occult hepatitis B infection was frequent in hemodialysis patients with low levels of anti-HBs mainly in those with non protected titers. This study supports the need of keeping the prevention strategies against parenterally transmitted viral hepatitis in dialysis units.

**Keywords:** HBV-DNA; anti-HBc; hepatitis B; occult hepatitis B virus infection; haemodialysis.

---

## INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) constituye un importante problema de salud. Alrededor de dos billones de personas se han infectado con dicho virus, de las cuales más de 350 millones son portadores crónicos. Además, anualmente se producen de 500 mil a 1,2 millones de muertes a consecuencia de la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (CHC) asociados a la infección crónica por el VHB.<sup>1</sup>

En la actualidad, la disponibilidad de pruebas moleculares de alta sensibilidad permite la identificación de la infección por el VHB en pacientes negativos al antígeno de superficie del VHB (HBsAg).<sup>2</sup> A este diagnóstico se le denomina infección oculta por el VHB (IOB) y se define en individuos en los que el ácido desoxirribonucleico (ADN) viral es detectable en hígado o sangre, por reacción en cadena de la polimerasa (RCP) anidada o en tiempo real sin HBsAg detectable por ensayos comerciales.<sup>3,4</sup> La IOB se diagnostica frecuentemente en pacientes que tienen como único marcador serológico al anticuerpo contra la proteína de la cápsida (anti-HBc) y en aquellos que presentan una baja inmunidad contra el VHB.<sup>5</sup>

---

La IOB se ha estudiado en grupos de riesgo como son drogadictos, pacientes en hemodiálisis, trasplantados, pacientes con hepatitis tipo B crónica y pacientes coinfectados con VIH o VHC.<sup>6,7</sup> La prevalencia de la IOB es altamente variable y depende de la presencia de enfermedad comórbida, prevalencia del VHB en la población estudiada, la sensibilidad de los ensayos de RCP usados y la definición de caso utilizada.<sup>8</sup>

Cuba es un país de baja prevalencia del HBsAg (0,6 % en donantes de sangre), no obstante, es más elevada en grupos de riesgo como los pacientes en tratamiento de diálisis (5,9 %).<sup>9,10</sup> Los objetivos de este trabajo fueron detectar la IOB en pacientes hemodializados (HD) e identificar la posible relación de la IOB con la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) y variables sociodemográficas y epidemiológicas.

## MÉTODOS

### DISEÑO Y MUESTRAS

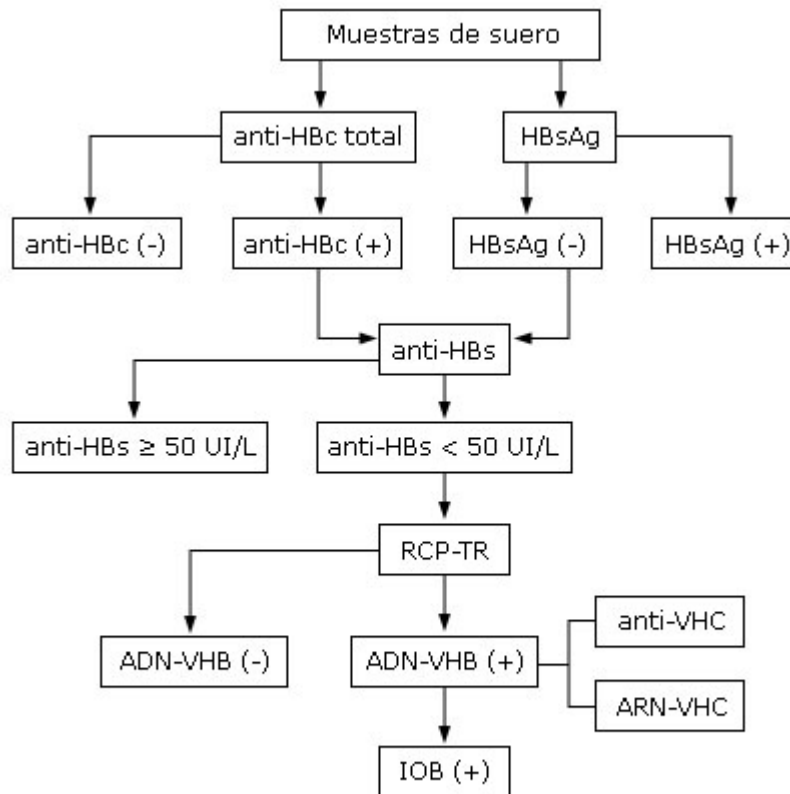
Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en el que se analizaron 709 muestras de suero de pacientes HD recibidas en el Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis Virales (LNRHV) del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) durante los años 2002-2003 y 2006-2011. De estas muestras de suero, 434 (61,2 %) correspondían a pacientes del sexo masculino y 275 (38,8 %) al femenino. Las muestras procedían de 18 unidades de hemodiálisis localizadas en 9 provincias del país. Dichas muestras estuvieron almacenadas a -20 °C hasta su uso. Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética del IPK, y los datos demográficos, clínicos y epidemiológicos fueron aportados por pacientes o sus médicos de asistencia.

### ALGORITMO DE TRABAJO

La infección y exposición al VHB fueron determinadas por la presencia del HBsAg y de anticuerpos anti-HBc respectivamente. Los niveles de seroprotección al VHB de las muestras HBsAg negativas y anti-HBc positivas se determinaron mediante la detección de anticuerpos contra el HBsAg (anti-HBs). Los sueros con títulos anti-HBs < 50 UI/L se les cuantificó el ADN viral del VHB, así como se les detectó la infección y replicación del VHC tal y como se muestra en el algoritmo diagnóstico de la [figura 1](#).

### ENSAYOS SEROLÓGICOS

Se utilizaron técnicas UltramicroELISA para determinar los marcadores de infección, exposición e inmunidad al VHB (UMELISA HBsAg plus, UMELISA anti-HBc y UMELISA anti-HBs) comercializadas por el Centro de Inmunoensayo (CIE), La Habana, Cuba. Se definieron como no respondedores los pacientes cuyos sueros presentaban anti-HBs < 10 UI/L, hiporrespondedores cuando oscilaban entre 10 y 49,9 UI/L y una buena respuesta por anti-HBs ≥ 50 UI/L.<sup>7</sup>



**Fig. 1.** Algoritmo de trabajo para llegar al diagnóstico de IOB.

## TÉCNICAS MOLECULARES

En las muestras de pacientes no infectados, que presentaban exposición al VHB y una baja inmunidad al mismo (anti-HBc (+) y anti-HBs < 50 UI/L), se realizó la extracción del ADN usando el estuche QIAamp® DNA Mini Kit (QIAGEN, Alemania) a partir de 200 µL de suero siguiendo las instrucciones del fabricante. La detección y cuantificación del genoma se realizó mediante una RCP en tiempo real (RCP-TR) estandarizada en el LNRHV utilizando como plataforma el equipo *LightCycler* 1.5 comercializado por Roche.<sup>11</sup> Este ensayo posee una sensibilidad o límite de detección con un 95 % de probabilidad de 16,41 UI/µL. La evaluación comparativa con el estuche comercial *artus HBV LC PCR kit* (QIAGEN, Alemania) mostró una correlación de  $r = 0,964$  y  $r^2 = 0,929$ , considerándose adecuado para la realización de la presente investigación. Para la detección del ARN del VHC se utilizó el juego comercial UMELOSA HCV CUALITATIVO del CIE, La Habana, Cuba.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de la información, se confeccionó una base de datos y se procesó utilizando el programa STATA™ 10,1. Se determinó la relación entre los diferentes factores de riesgo (unidad de diálisis de procedencia, color de la piel, sexo, tiempo de diálisis, transfusiones, infección con el VHC) mediante un análisis de regresión logística univariado, considerando significativo los valores de OR para los cuales  $p < 0,05$  y el intervalo de confianza del 95 % no incluía el 1.

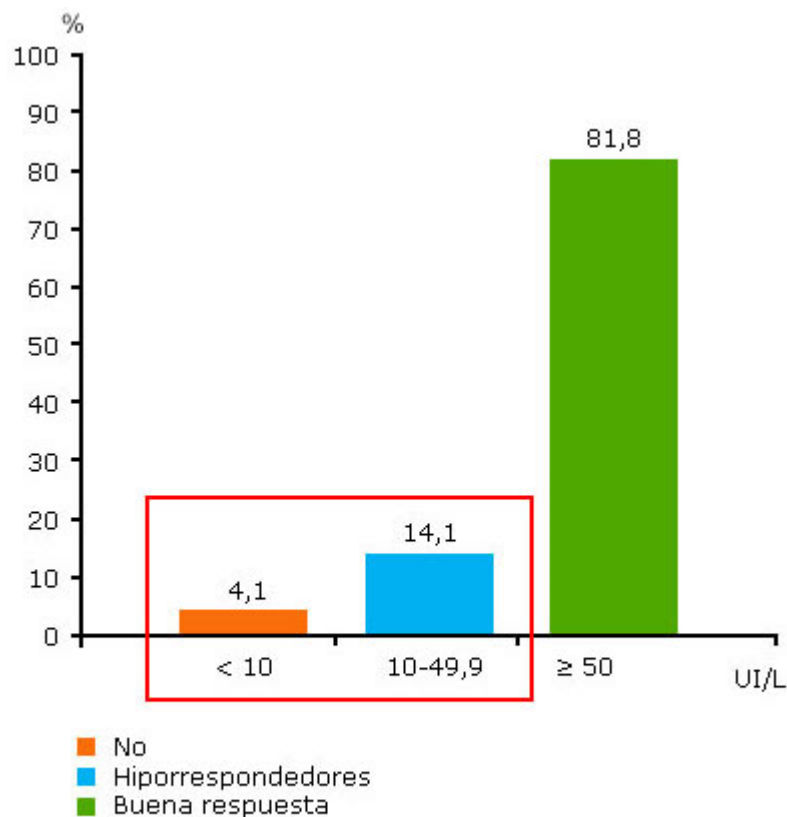
RESULTADOS

PREVALENCIAS DE INFECCIÓN, EXPOSICIÓN E INMUNIDAD AL VHB

Las prevalencias de infección, exposición y combinación de HBsAg (-)/anti-HBc (+) del VHB se muestran en la [tabla 1](#). La exposición global al virus en relación al año de estudio, osciló entre 9,5 y 50,8 %, la cual resultó menor en el año 2009, mientras que la mayor fue encontrada en el año 2002. Los niveles de inmunidad se determinaron en las muestras HBsAg (-)/anti-HBc (+) (n= 170), ya que son los parámetros serológicos que se relacionan con la presencia de una IOB. Se observó que la mayoría de estos pacientes (139/170; 81,8 %) ([Fig. 2](#)) tuvieron una buena respuesta humoral contra el VHB, pues los niveles de anti-HBs eran iguales o superiores a 50 UI/L. No estaban protegidos (anti-HBs < 10 UI/L) 7/170, 4,1 %, mientras que 24/170, 14,1 %, poseían títulos bajos (entre 10 y 49,9 UI/L).

**Tabla 1.** Prevalencias de infección y exposición al VHB en pacientes hemodializados cubanos

| Marcador<br>N=709      | Prevalencia<br>N (%) | IC 95 %   |
|------------------------|----------------------|-----------|
| HBsAg                  | 49 (6,9)             | 4,9-8,8   |
| Anti-HBc               | 203 (28,6)           | 25,2-32,0 |
| HBsAg (-)/anti-HBc (+) | 170 (23,9)           | 20,8-27,2 |



**Fig. 2.** Seroprotección (%) y títulos de anti-HBs (UI/L) en los pacientes HD cubanos anti-HBc positivos y HBsAg negativos (n= 170).

#### PRESENCIA DE IOB EN LOS PACIENTES HD CUBANOS

El ADN-VHB se detectó y cuantificó en el 58,1 % (18/31, IC 95 % [39,1-77,0]) de los sueros HBsAg (-)/anti-HBc (+)/anti-HBs < 50 UI/L. La carga viral promedio fue de  $2,6 \times 10^4$  UI/mL (rango  $1,2 \times 10^3$ - $2,4 \times 10^5$  UI/mL).

La totalidad de los pacientes expuestos (7/7, 100 %) que carecían de inmunidad al VHB (anti-HBc (+)/anti-HBs < 10 UI/L) presentaron evidencias de replicación viral. En individuos expuestos e hiporrespondedores (anti-HBc (+)/anti-HBs entre 10 y 49,9 UI/L), el 45,8 % (11/24) de las muestras de suero resultó ADN-VHB positivas. Para el total de las muestras estudiadas, la presencia de IOB en pacientes HD representó el 2,5 % (18/709, IC 95 % [1,3-3,8]).

#### RELACIÓN DE LA PRESENCIA DE IOB CON LA INFECCIÓN POR EL VHC Y ALGUNAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS

Se analizaron las siguientes variables: unidad de diálisis de procedencia, color de la piel, sexo, tiempo en diálisis, transfusiones e infección por el VHC. No se encontró relación significativa entre la IOB y las variables sociodemográficas y clínicas analizadas ([tabla 2](#)). A pesar de no existir relación significativa entre la IOB y las variables escogidas, el análisis estadístico mostró que tener la piel de color mestiza o negra aumenta el riesgo de padecer este tipo de infección. En cuanto a las variables epidemiológicas, se observó que los pacientes con tiempo de diálisis de 6 años o más presentan 1,6 veces más riesgo de padecer una IOB, que aquellos que tienen menor tiempo de diálisis. El 72,2 % (13/18, IC 95 % [46,5-90,3]) de los casos con una IOB estaba coinfectado con el VHC.

**Tabla 2.** Relación entre algunas características sociodemográficas y clínicas con la presencia de IOB en los pacientes HD cubanos

| Variables          | IOB   |                 | OR   | valor <i>p</i> | IC (95 %) |
|--------------------|-------|-----------------|------|----------------|-----------|
|                    | n     | Prevalencia (%) |      |                |           |
| Color de piel      |       |                 |      |                |           |
| Blanco             | 6/13  | 46,1            |      |                |           |
| Negra              | 8/13  | 61,5            | 2,04 | NS             | 0,4-10,5  |
| Mestiza            | 4/5   | 80              | 4,66 | NS             | 0,4-53,9  |
| Sexo               |       |                 |      |                |           |
| Masculino          | 6/11  | 54,5            |      |                |           |
| Femenino           | 12/20 | 60              | 0,8  | NS             | 0,2-4,1   |
| T. diálisis (años) |       |                 |      |                |           |
| < 1                | 7/9   | 77,8            |      |                |           |
| 1-5                | 6/16  | 37,5            | 0,2  | NS             | 0,0-1,5   |
| > 6                | 5/6   | 83,3            | 1,7  | NS             | 0,1-24,2  |
| Transfusiones      |       |                 |      |                |           |
| No                 | 14/18 | 77,8            |      |                |           |
| Sí                 | 4/13  | 30,8            | 0,15 | NS             | 0,0-0,8   |
| ARN del VHC        |       |                 |      |                |           |
| ND                 | 6/10  | 60              |      |                |           |
| Positivo           | 12/21 | 57,1            | 0,8  | NS             | 0,1-4,2   |

IC: intervalos de confianza; ND: no detectable; NS: No significativo; OR: odds ratio; T: tiempo.

## DISCUSIÓN

En el presente trabajo se analizó la presencia de IOB en muestras procedentes de 18 unidades de hemodiálisis localizadas en 9 provincias del país. Aunque en el intervalo de tiempo estudiado están ausentes dos años, el periodo analizado y el total de muestras procedentes de diferentes provincias del país, permitió un acercamiento perfecto de la infección por el VHB ya sea abierta u oculta en los pacientes HD. La prevalencia de infección observada fue 17 veces mayor respecto a la descrita a nivel nacional en donantes de sangre en el 2010<sup>12</sup> (6,9 % vs. 0,4 %), lo que corrobora el hecho de que los HD tienen un alto riesgo de contraer infecciones de transmisión parenteral, no solo por las transfusiones y procedimientos a los que están sometidos sino también por su estado de inmunodepresión.<sup>13</sup> Otra investigación realizada en Cuba muestra un índice de infección similar al encontrado en el presente estudio en adultos HD.<sup>10</sup>

Diferentes investigaciones a nivel mundial han identificado iguales o mayores porcentajes de infección por el VHB en países como México (7,1 %), Palestina (8,1 %) y Kosovo (12 %).<sup>14-16</sup> En unidades de diálisis del Oeste de Europa, Japón y

Norteamérica la positividad al HBsAg fluctúa entre 0 % y 6,6 %, <sup>17</sup> mientras que en países de la región de Asia-Pacífico la infección por este virus varía entre 1,3 % y 14,6 %. <sup>18</sup> En Cuba, la vacunación contra el VHB controla significativamente la infección, aunque cabe remarcar que la respuesta inmunológica en pacientes HD es subóptima, dado su condición de inmunosupresión. <sup>19,20</sup> La profilaxis activa en este grupo de riesgo es más efectiva en el período previo al tratamiento dialítico, donde la posibilidad de exposición al virus es menor y el sistema inmune es aún competente. <sup>21</sup>

La exposición al VHB identificada fue menor que la publicada en 2005 por *Ballester* y otros en pacientes HD cubanos (28,6 % vs. 52,5 %). <sup>9</sup> El impacto de los esquemas de inmunización en la reducción de la circulación del VHB en los servicios de hemodiálisis, también se evidencia al comparar la positividad al anti-HBc obtenida en el presente estudio con la descrita por *Montalvo* y otros en el 2007. <sup>10</sup> Existen países con índices de exposición en población HD aun más bajos que el encontrado en el presente trabajo como Estados Unidos con 8 % o similares como México (27,7 %). <sup>13,22</sup> Por el contrario, en países como Grecia e Italia, se han reportado valores superiores de 47,8 % y 36,9 % respectivamente a pesar de no presentar una elevada endemicidad al VHB. <sup>23,24</sup> Lo anterior indica que son múltiples los factores que influyen en la exposición al VHB en las salas de HD.

Los resultados obtenidos en los niveles de anti-HBs son similares a un estudio previo realizado solamente en La Habana, en el que se demostró que la mayor proporción de los pacientes HD (77,6 %) tenían una buena respuesta de anticuerpos contra el VHB. <sup>25</sup> Esta elevada seroprotección podría explicarse porque el esquema de vacunación diseñado en nuestro país para esta población, contempla reactivaciones anuales para impedir que los títulos de anti-HBs declinen a niveles no protectores.

Se ha descrito que la prevalencia de IOB es mayor en los individuos en que el anti-HBc figura como único marcador en el suero. <sup>26</sup> Una investigación llevada a cabo en Irán en personas con alto y bajo riesgo de infección por el VHB, encontró una prevalencia de IOB inferior a la nuestra en pacientes HD que tenían solamente al anti-HBc positivo. En el grupo de personas consideradas como bajo riesgo con el mismo patrón serológico, no se encontraron evidencias de replicación viral. Según estos autores, la presencia de anti-HBc como único marcador serológico podría reflejar una IOB no detectada en personas de alto riesgo, como es el caso de los pacientes HD. <sup>5</sup> Por tanto, una de las recomendaciones de este trabajo es la de realizar este marcador a pacientes o a individuos de alto riesgo.

La existencia de ADN viral después del punto de aparición de los anti-HBs, se ha documentado en la literatura como un hallazgo frecuente en los pacientes inmunocomprometidos. En un grupo de personas que viven con VIH, se encontró una prevalencia de replicación del VHB en el 20 % de los casos que tenían como marcadores serológicos al anti-HBc y anti-HB; <sup>6</sup> esta prevalencia fue inferior a la encontrada en el presente estudio.

También en países con alta endemicidad para el VHB, se ha descubierto presencia de IOB en donantes de sangre en cifras superiores a la nuestra. <sup>4</sup> Las tasas de prevalencia de IOB, tanto en personas supuestamente sanas como en grupos de riesgo, tienden a correlacionarse con las características epidemiológicas del país. <sup>27</sup> Sobre la IOB en HD existen diversos estudios a nivel mundial, se encuentran valores que oscilan entre el 0 % y el 26,6 % de los individuos analizados. <sup>6,23,24,26,28-30</sup> La variabilidad de los resultados dentro de un mismo país puede relacionarse con las diferencias en sensibilidad de los métodos usados para la detección tanto de ADN del VHB, como de



los marcadores serológicos. Además, las posibles sustituciones en el gen S que causan mutaciones en el determinante "a" del HBsAg pueden resultar en la pérdida de la detección del mismo.<sup>4</sup>

Varias explicaciones se proponen para justificar la persistencia de ADN del VHB en pacientes HBsAg(-): (1) existencia de ADN viral en hepatocitos como reservorio,<sup>2</sup> variaciones genéticas en el gen S,<sup>3</sup> inmunocomplejos en los cuales el HBsAg se oculta,<sup>4</sup> interferencias con otros virus<sup>5</sup> y alteraciones en la secreción del HBsAg.<sup>8</sup>

La carga viral en pacientes con IOB es frecuentemente baja, en el orden de  $10^4$  UI/mL y muchas veces menor de 200 UI/mL.<sup>31</sup> Estudios en Canadá, Turquía y Brasil reportan niveles de ADN en un rango entre  $10^2$  y  $10^4$  copias/mL,<sup>13,29,30</sup> valores aun más bajos fueron publicados recientemente en Grecia (rango entre 7 y 37 UI/mL).<sup>23</sup>

La asociación o no entre la IOB y variables sociodemográficas como el sexo y el color de la piel, o epidemiológicas como el tiempo en diálisis, antecedentes de transfusiones o coinfección con el VHC ha sido frecuentemente descrita en la literatura.<sup>13,23,26,27,28,30</sup> No obstante, dicha asociación no está fuertemente demostrada y, en ocasiones, los resultados son confusos. La IOB es frecuentemente identificada junto con la infección crónica por el VHC debido a que comparten las mismas vías de transmisión.<sup>24</sup> Los hallazgos son disímiles, por ejemplo, una investigación en Turquía describe una prevalencia de anti-VHC en pacientes HD con IOB de 57,1 %;<sup>26</sup> sin embargo, otros estudios no han encontrado relación entre la presencia de anti-VHC e IOB.<sup>23,28</sup>

La IOB en individuos con hepatitis C crónica puede explicarse por la presencia de genes estructurales del VHC que afectan la replicación y expresión del genoma del VHB durante la coinfección. La expresión de los antígenos del VHB se reduce de dos a cuatro veces por la acción regulatoria de la proteína de la cápsida del VHC, aunque el mecanismo supresor aún se desconoce.<sup>8</sup> La infección por el VHC y los factores de riesgo sociodemográficos y epidemiológicos evaluados probablemente no influyen en la presencia de IOB en los pacientes estudiados, lo cual sugiere que otros factores como la transmisión nosocomial podrían estar involucrados en el diagnóstico de esta entidad.

En conclusión, estos resultados indican que la IOB es frecuente en los pacientes HD con bajos niveles de seroprotección contra el VHB. El algoritmo diagnóstico para las personas en tratamiento hemodialítico con HBsAg (-), debe incluir al anti-HBc como marcador adicional y un seguimiento de los títulos de anti-HBs. En los casos que el patrón serológico sugiera una IOB se deben realizar técnicas moleculares para la confirmación de este diagnóstico. Aunque el índice de IOB encontrado en el presente estudio fue bajo, los pacientes con este tipo de diagnóstico constituyen reservorios del VHB, que deben ser considerados en el desarrollo de medidas para la prevención y control de la diseminación del agente en las unidades de hemodiálisis.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO Information Office: Fact Sheet WHO/204. [cited 22 Sept 2015]. 2000. Disponible en: <http://www.who.int/inf-fs/en/fact204.html>
2. Raimondo G, Pollicino T, Romano L, Zanetti AR. A 2010 update on occult hepatitis B infection. *Pathol Biol (Paris)*. 2010;58(4):254-7.
3. Gerlich WH, Bremer CM, Saniewski M, Christian G, Schüttler CG, Wend U, et al. Occult hepatitis B virus infection: detection and significance. *Dig Dis Sci*. 2010;28:116-25.
4. Thedja MD, Roni M, Harahap AR, Siregar NC, Ie SI, Muljono DH. Occult hepatitis B in blood donors in Indonesia: altered antigenicity of the hepatitis B virus surface protein. *Hepatol Int*. 2010;4(3):608-14.
5. Ramezani A, Banifazl M, Eslamifar A, Aghakhani A. Serological pattern of anti-HBc alone infers occult hepatitis B virus infection in high-risk individuals in Iran. *J Infect Dev Ctries*. 2010;4(10):658-61.
6. Jardim RN, Goncales NS, Pereira JS, Fais VC, Goncales FL. Occult hepatitis B virus infection in immunocompromised patients. *Braz J Infect Dis*. 2008;12(4):300-5.
7. Bello M, Montalvo M, Rodríguez L, Sariego S, Verdasquera D, Vincent M, et al. Occult hepatitis B in Cuban HIV patients. *Medicc Review* 2011;13(2):32-7.
8. Schmeltzer P, Sherman KE. Occult hepatitis B: clinical implications and treatment decisions. *Dig Dis Sci*. 2010;55(12):3328-35.
9. Ballester J, Rivero R, Villaescusa R, Merlin JC, Arce AA, Castillo D, et al. Hepatitis C virus antibodies and other markers of blood-transfusion-transmitted infection in multi-transfused Cuban patients. *J Clin Virol*. 2005;34(2):S39-S46.
10. Montalvo MC, Delgado G, Diaz M, Rodríguez L. Prevalence of hepatitis B virus markers and risk factors associated in haemodialysis patients from Havana City; 2002-2003. *Nefrología*. 2007;27(2):234-5.
11. Rodríguez L, Montalvo MC, Sariego S, Bello M, Mora E, Kourí V, et al. Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para la cuantificación del ADN del virus de la hepatitis B. *Rev Cubana Med Trop*. 2012 [citado 22 Sept 2015];64(3). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/mtr/v64n3\\_12/mtr09312.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mtr/v64n3_12/mtr09312.htm)
12. Fonte M. Hepatitis viral B: estrategias del programa e impacto. En: Taller Nacional de Hepatitis; La Habana, Cuba, 2010.
13. Minuk GY, Sun DF, Greenberg R, Zhang M, Hawkins K, Uhanova J, et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patients population. *Hepatol*. 2004;40(5):1072-7.
14. Paniagua R, Villasis-Keever A, Prado-Uribe MC, Ventura-García MD, Alcántara-Ortega G, Ponce de Leon SR, et al. Elevated prevalence of hepatitis B in Mexican hemodialysis patients. A multicentric survey. *Arch Med Res*. 2010;41(4):251-4.

15. El-Ottol A, Elmanama A, Ayesh B. Prevalence and risk factors of hepatitis B and C viruses among haemodialysis patients in Gaza strip, Palestine. *Viol J.* 2010;7:210-7.
16. Telaku S, Fejza H, Elezi Y, Bicaj T. Hepatitis B and C in dialysis units in Kosova. *Viol J.* 2009;6:72-5.
17. Burdick RA, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Hedderwick SA, Kurokawa K, Combe C, et al. Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int.* 2003;63(6):2222-9.
18. Johnson DW, Dent H, Yao Q, Tranaeus A, Huang CC, Han DS, et al. Frequencies of hepatitis B and C infections among haemodialysis and peritoneal dialysis patients in Asia-Pacific countries: analysis of registry data. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(5):1598-603.
19. Edey M, Barraclough K, Johnson DW. Review article: Hepatitis B and dialysis. *Nephrology (Carlton)* 2010;15(2):137-45.
20. Gutiérrez-García M, Fernandez-Rodriguez C, Lledo-Navarro J, Buhigas-García I. Prevalence of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2011;17(12):1538-42.
21. González-Griego M, Pentón E, Delgado G, Pérez J, Izquierdo M, Garcia G. Impact of an anti-hepatitis B virus (HBV) immunization program in patients undergoing dialysis in Havana, Cuba. *Invest Clin.* 2000;41(4):237-44.
22. Roman S, Panduro A, Aguilar-Gutiérrez Y, Maldonado M, Vazquez-VanDyck M, Martinez-Lopez E, et al. A low steady HBsAg seroprevalence is associated with a low incidence of HBV-related liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Mexico: a systematic review. *Hepatol Int.* 2009;3:343-55.
23. Mina P, Georgiadou SP, Rizos C, Dalekos GN, Rigopoulou EI. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in haemodialysis patients from central Greece. *World J Gastroenterol.* 2010;16(2):225-31.
24. Fabrizi F, Messa P, Lunghi G, Aucella F, Bisegna S, Mangano S, et al. Occult hepatitis B in dialysis patients: a multicentre survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:1341-7.
25. Montalvo MC. Perfil seroepidemiológico del virus de hepatitis B en pacientes hemodializados de Ciudad de la Habana. Tesis de Maestría en Virología. Departamento de Virología. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana, 2004.
26. Kanbay M, Gur G, Akcay A, Selcuk H, Yilmaz U, Arslan H, et al. Is hepatitis C virus positivity a contributing factor to occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients? *Dig Dis Sci.* 2006;51(11):1962-6.
27. Fabrizi F, Marzano A, Messa P, Martin P, Lampertico P. Hepatitis B virus infection in the dialysis population: current perspectives. *Int J Artif Organs.* 2008;31(5):386-94.

28. Yakaryilmaz F, Gurbuz OA, Guliter S, Mert A, Songur Y, Karakan T, et al. Prevalence of occult hepatitis B and hepatitis C virus infections in Turkish hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2006;28(8):729-35.
29. Sav T, Gursoy S, Torun E, Sav NM, Unal A, Oymak O, et al. Occult HBV infection in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2010;32(1):74-7.
30. Motta J, Mello F, Lago B, Perez R, Gomes S, Figueiredo F. Occult hepatitis B virus infection and lamivudine-resistant mutations in isolates from renal patients undergoing hemodialysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:101-6.
31. Yuan Q, Ou SH, Chen CR, Ge SX, Pei B, Chen QR, et al. Molecular characteristics of occult hepatitis B virus from blood donors in southeast China. *J Clin Microbiol.* 2010;48(2):357-62.

Recibido: 14 de septiembre de 2015.

Aprobado: 12 de agosto de 2016.

*Licel de los Angeles Rodríguez Lay* . Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". Autopista Novia del Mediodía km 61/2. La Habana. Cuba. Apartado postal: 601 Marianao 13. Correo electrónico: [licel@ipk.sld.cu](mailto:licel@ipk.sld.cu)