

Patricia Calderón-Carmona<sup>1a</sup>, Gamaliel Benitez-Arvizu<sup>1b</sup>, Alexis Galván-Bobadilla<sup>1c</sup>

### Resumen

**Introducción:** en México es de carácter obligatorio el tamizaje de las unidades de sangre para la detección del antígeno de superficie del VHB (HBsAg). Existen dos situaciones donde el HBsAg puede ser indetectable. Una de ellas ocurre en la fase aguda de la infección denominada período de ventana y la segunda se denomina infección por “virus oculto”, la cual se presenta durante las fases crónicas.

**Caso clínico:** mujer de 55 años de edad acudió para donación de sangre, no se detectaron factores de riesgo sanitario. La unidad obtenida se procesa como cualquier otra, el resultado para el ensayo VHB NAT (*nucleic acid testing*) discriminatorio es reactivo. Se realiza una segunda toma y se estudia la muestra para marcadores serológicos de infección de hepatitis B, perfil hepático y carga viral, los resultados para NAT VHB nuevamente reactivo así como el anti-HB core IgG, HBsAg no reactivo; dichos resultados descartaron que se tratara de un caso en período de ventana. Cinco meses después los resultados tanto para NAT VHB y HBsAg son no reactivos por lo tanto concluimos que nos encontramos frente a un probable caso de OBI (*occult HBV infection*) o una probable resolución clínica de acuerdo con la historia natural de la enfermedad.

**Conclusión:** la detección de este tipo de casos evidencia la necesidad y la ventaja de contar con tecnologías complementarias que aumenten la seguridad sanguínea para los receptores de hemocomponentes así como receptores de células troncales hematopoyéticas y tejidos.

### Abstract

**Background:** In Mexico, the detection of hepatitis B virus (HBV) in blood donors is achieved by screening for hepatitis B surface antigen (HBsAg). However there is still a residual risk of HBV transmission by blood components of donor suffering from occult HBV infection (OBI) or during the window period before seroconversion; in both the antigen expression can be undetectable.

**Clinical case:** A 55 year old female donated whole blood in our blood bank, at health history and physical examination no health risk factors were detected. The whole blood was screened, the NAT assay was reactive therefore is screened by discriminatory assay for specific probes, resulting reactive for HBV. A second sample is tested for Hepatitis B serological markers, the sample was reactive for NAT HBV assay, anti-HB core IgG positive, non reactive HBsAg; these results reject a window period.

Five months later a third sample was taken, NAT HBV and HBsAg test results were not reactive. We conclude this was a probable OBI infection or probable phase in clinical resolution for Hepatitis B case.

**Conclusion:** This type of cases demonstrates the need and advantage the availability of sensitive and specific methods for the detection of viral genome or serological markers that increase blood safety for the recipients of whole blood, hematopoietic stem cells and tissues.

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Banco de Sangre CMN SXXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0007-5049-1847<sup>a</sup>, 0000-0001-6065-7176<sup>b</sup>, 0000-0002-9972-9787<sup>c</sup>

#### Palabras clave

Donantes de Sangre  
Virus de la Hepatitis B  
Técnicas de Amplificación de Ácido Nucleico  
Antígenos de Superficie de la Hepatitis B

#### Keywords

Blood Donors  
Hepatitis B Virus  
Nucleic Acid Amplification Techniques  
Hepatitis B Surface Antigens

Fecha de recibido: 05/09/2023

Fecha de aceptado: 11/10/2023

#### Comunicación con:

Patricia Calderon Carmona  
✉ calderoncarmonap@gmail.com  
☎ 55 5627 6900, extensión 21828

**Cómo citar este artículo:** Calderón-Carmona P, Benitez-Arvizu G, Galván-Bobadilla A. Donador con infección del VHB detectado por NAT en probable resolución clínica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62 Supl 1:e5640 doi: 10.5281/zenodo.10790554

## Introducción

En nuestro país, la NOM-253-SSA-2002 establece como carácter obligatorio que todas las unidades obtenidas por donación de sangre y/o aféresis sean estudiadas para la prevención de transmisión de agentes infecciosos (HIV-1 y -2, virus de la hepatitis B [VHB] y C [VHC], *Trypanosoma cruzi* y *Treponema pallidum*). Para las enfermedades de tipo viral establece que se estudien con las siguientes técnicas: 1) ensayo inmunoenzimático, 2) inmunoensayo por quimioluminiscencia y 3) otras con sensibilidad y especificidad igual o mayor.<sup>1</sup>

La infección causada por el VHB es diagnosticada por la detección en sangre del antígeno de superficie del VHB (HBsAg, siglas del inglés *hepatitis B antigen*). Sin embargo, existen dos situaciones en el transcurso de la enfermedad en las que el HBsAg puede ser indetectable, una de ellas ocurre en la fase aguda de la infección conocida como período ventana y durante las fases crónicas se denomina infección por “*virus oculto*”.<sup>2</sup>

Durante la infección crónica podrían identificarse dos fases: I) activa o actividad inmune y II) inactiva o fase de portador inactivo (figura 1). La fase de actividad inmune se asocia con detección del HBsAg, HBeAg, niveles altos de alanina transaminasa (ALT), carga viral variable e inflamación del hígado con o sin fibrosis. La fase de portador inactivo se caracteriza por un perfil serológico HBeAg negativo y anti-HBe positivo, niveles bajos de ADN viral y mínima fibrosis hepática. Los síntomas durante la infección crónica pueden ser desde fatiga, dolor abdominal y ascitis hasta encefalopatía y pacientes con enfermedad hepática avanzada, como cirrosis.<sup>3</sup>

Desde finales de los años 70 se describió un tipo de infección adicional correspondiente a individuos negativos para el marcador serológico HBsAg y presencia del genoma viral;<sup>4</sup> esta particular forma de infección se conoce como

infección oculta por VHB (OBI siglas del inglés: *occult VHB infection*) (figura 1).

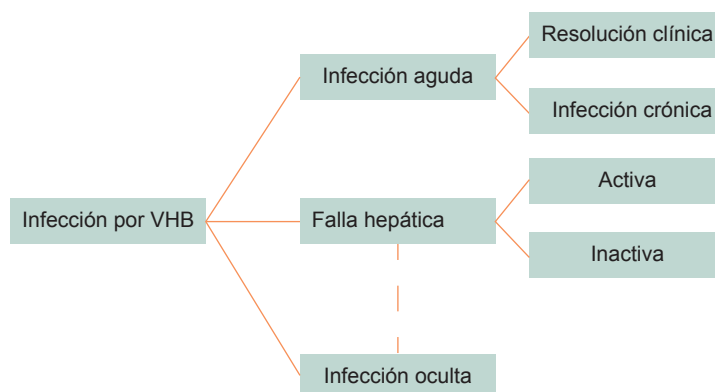
Los marcadores serológicos de VHB se utilizan para clasificar los tipos de OBI, que pueden ser seropositivo o seronegativo. El 80% de los casos son seropositivos, es decir, que el anti-HBc y/o el anti-HBs son detectables en suero. La ausencia de ambos anticuerpos son los que se clasifican como seronegativos y el único marcador detectable en suero es el DNA viral. El primer caso de OBI seronegativo se describió en el modelo de hepatitis de Woodchuck.<sup>5</sup> Los casos de OBI se originan de un pequeño grupo de pacientes: a) pacientes que han estado infectados por hepatitis B crónica durante décadas antes de detectar HBsAg; b) pacientes inmunocompetentes que se recuperan de manera espontánea de una infección aguda, y c) pacientes que presentan una variante pre-S/S en el VHB o mutaciones en el HBsAg.<sup>6</sup>

Las mutaciones del antígeno plantean un problema potencial para los servicios de donaciones y transfusiones, ya que constituyen el riesgo residual de contraer hepatitis B. Este riesgo residual de infecciones virales transmitidas mediante donaciones oscila entre 1:63.000 y 1:205.000.<sup>7</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha priorizado la infección por hepatitis B como un problema mayor de salud pública, ya que solo el 9% de las personas infectadas han sido diagnosticadas y apenas el 8% están bajo tratamiento.<sup>8,9</sup>

La infección por VHB es responsable de más del 50% de los casos de carcinoma hepatocelular y en algunas áreas donde la infección es endémica es responsable de más del 85% de los casos, incluso en pacientes que han recibido tratamiento antiviral existe el riesgo de desarrollar HCC.<sup>10</sup>

El principal factor de riesgo para desarrollar un carcinoma hepatocelular es la infección por el VHB, ya que este pequeño virus se puede integrar en el DNA humano y promover la transformación celular, ya sea por mutagénesis o

Figura 1 Historia natural de infección por VHB



a través de la expresión de oncoproteínas, como la HBx.<sup>10</sup> Los genes *TERT*, *CCNE1* y *KMT2B* se han identificado recurrentemente en el carcinoma hepático por inserción del VHB.<sup>11,12,13,14</sup>

El uso de técnicas adicionales y complementarias como NAT (*nucleic acid testing*) puede proporcionar seguridad adicional con respecto a la transmisión de infecciones por los virus de la Hepatitis B, C y HIV-1. Países como Pakistán han reportado, a partir de la implementación del ensayo NAT, un decremento en su riesgo residual para VHB del 48.9% y para VHC del 94.5%<sup>15</sup>.

## Presentación del caso

Mujer de 55 años que acudió al banco de sangre y fue apta para donación de sangre total, por medio del interrogatorio y exploración física no se detectaron factores de riesgo sanitario. La unidad obtenida se procesó como cualquier otra, se realizaron pruebas de tamizaje para agentes infecciosos con estudios serológicos para antígeno de superficie de hepatitis B, anticuerpos contra hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2), *Trypanosoma cruzi* y *Treponema pallidum*, todos los resultados fueron no reactivos. Se realizó detección de ácidos nucleicos individuales en ensayo Ultrio para los virus de hepatitis B, C y HIV. El resultado para el ensayo Ultrio NAT fue reactivo, por lo que se dio destino final a la unidad y se realizó el ensayo discriminatorio de sondas específicas para los virus de VHB, VIH y VHC, resultando reactiva para el ensayo de VHB (cuadro I).

Se citó a la donadora por segunda vez a las tres semanas para realizar una entrevista intencionada y dirigida con consentimiento informado en la cual no se encontraron factores de riesgo para infección de Hepatitis B, por procedimiento del banco de sangre se envió a la donadora a su unidad médica para complementación diagnóstica y tratamiento. En esta cita se realizó una segunda toma de muestra para: a)

estudio de sondas discriminatorias NAT (cuadro I), b) estudios de tamizaje de agentes infecciosos con estudios serológicos para antígeno de superficie de hepatitis B, anticuerpos contra hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana VIH 1 y 2, utilizando dos metodologías diferentes: quimioluminiscencia y ELISA (cuadro I), c) estudios serológicos para marcadores de infección de hepatitis B (cuadro II), d) perfil hepático (cuadro II) y e) carga viral (cuadro I).

Se decide realizar una tercera toma cinco meses después de la donación, y se obtuvieron resultados no reactivos tanto la prueba serológica como el ensayo NAT (cuadro III).

## Resultados

En el cuadro I se presentan los resultados de las pruebas de tamizaje iniciales y de la segunda muestra, la cual se tomó 21 días después de la donación; en ambos casos solo se detectó el DNA del VHB con técnica NAT, la carga viral fue indetectable.

En el cuadro II se describen los resultados del panel viral extendido para VHB, con estos ensayos se detectaron anticuerpos anti-core clase IgG mientras todas las pruebas de función hepática resultaron normales.

Cinco meses después, en una tercera toma de muestra, los resultados serológicos y de ácidos nucleicos fueron no reactivos (cuadro III).

## Discusión

Con los primeros resultados de tamizaje obtenidos sospechamos de un quinto caso de período de ventana detectado en el banco de sangre, ya que entre los años 2017-2020 se reportaron cuatro casos de donadores en período de ventana para el VHB detectados por NAT.<sup>16,17</sup>

**Cuadro I** Resultados de las pruebas de tamizaje

Ensayo	VIH	VHB	VHC	Chagas	Sífilis
Serología*	No reactivo	No reactivo	No reactivo	No reactivo	No reactivo
Ácidos nucleicos***	No reactivo	Reactiva	No reactivo	No aplica	No aplica
Segunda toma de muestra					
Serología*	No reactivo	No reactivo	No reactivo	No aplica	No aplica
Serología**	No reactivo	No reactivo	No reactivo	No aplica	No aplica
Ácidos nucleicos***	No reactivo	Reactivo	No reactivo	No aplica	No aplica
Carga viral****	No aplica	Indetectable	No aplica	No aplica	No aplica

\*Método: Quimioluminiscencia

\*\*Método: ELISA

\*\*\*Ácidos nucleicos por amplificación mediada por transcripción

**Cuadro II** Resultados segunda toma de muestra

Marcador	Resultado	Unidades	Valores de referencia
Hepatitis B Ac (HBsAc)*	4.82	mUI/mL	No reactivo: < 10.0 Reactivo: > 10.0
Hepatitis B Core (HBc Ac IgG)*	6.53	S/Co	No reactivo: < 1.0 Reactivo: > 1.0
Hepatitis B Core (HBc Ac IgM)*	0.08	S/Co	No reactivo: < 1.0 Reactivo: > 1.0
Hepatitis B (HBe Ac)*	0.57	S/Co	No reactivo: < 1.0 Reactivo: > 1.0
Hepatitis B (HBe Ag)*	0.5	S/Co	No reactivo: < 1.0 Reactivo: > 1.0
Resultados del perfil hepático			
Bilirrubina total*	0.32	mg/dL	0.20-1.00 mg/dL
Bilirrubina directa*	0.10	mg/dL	0.00-.30 mg/dL
Bilirrubina indirecta*	0.22	mg/dL	
AST*	21	UI	12-50 UI
ALT*	18	UI	10-40 UI

\*Método: Quimioluminiscencia

**Cuadro III** Resultados de la muestra tomada cinco meses después de la primer detección

Estudio	VHB
Serología*	No reactivo
Ácidos nucleicos**	No reactivo

\*Método Serología: Quimioluminiscencia

\*\*Ácidos nucleicos: por amplificación mediada por transcripción

Al repetir los estudios de tamizaje 21 días después de la primera toma esperábamos observar la expresión del HBsAg, lo cual no sucedió. Dicho resultado fue no reactivo por lo que se descartó que se tratara de un caso en período de ventana. De acuerdo con la historia natural de la enfermedad, la hipótesis se inclinó a que nos encontramos ante un probable caso de hepatitis B oculta. Por definición, la hepatitis B oculta es la “condición donde la replicación del DNA del VHB está presente en el hígado con o sin presencia de DNA VHB en la sangre, en individuos con ausencia de HBsAg en suero”.<sup>6</sup> Algunos autores han propuesto como alternativa la detección del DNA VHB (+) más anti-HBc (+), ambos en sangre para el diagnóstico de OBI.<sup>18,19,20,21</sup>

Transcurridos cinco meses a partir de la detección de VHB en suero se realizó una tercera toma de muestra y se analizó el suero de la donadora; los resultados fueron no reactivos para presencia de DNA en suero, así como para HBsAg, por lo que es muy probable que nos encontráramos en la etapa de resolución clínica, o se tratara de un probable caso de infección oculta por VHB, en el cual el número de copias es tan bajo que resulta indetectable para la metodología utilizada de detección de carga viral. Es de suma

importancia recordar que en caso de haber resuelto la enfermedad aguda de manera natural no implica que ya no haya probabilidad de presencia de DNA viral en los hepatocitos y que en un futuro se pueda convertir en un caso OBI.

Si bien, en estricto sentido uno de los objetivos de los bancos de sangre es detectar riesgos sanitarios para evitar la transmisión de enfermedades por medio de la transfusión sanguínea, es necesario disponer de protocolos que permitan una calificación biológica eficaz.<sup>22</sup> En dicha calificación la sensibilidad y especificidad del ensayo son fundamentales, pero también es de suma importancia que estos ensayos cuenten con el menor límite de detección presentes en el mercado ya que sus resultados pueden impactar de manera crítica en el diagnóstico de la enfermedad y esto ayudaría a evitar procedimientos innecesarios y dolorosos para el paciente.

Es importante mencionar que la valoración de los resultados analíticos debe hacerse de manera global. Es obvio, por ejemplo, que el significado de un anti-HBc IgG será diferente según se acompañe de un HBsAg positivo o negativo.<sup>22</sup>

En el periodo de 2018-2019 se publicó un estudio<sup>23</sup> que mostraba la prevalencia de donadores reactivos para HBV en el oeste de México. El número de donadores seropositivos HBsAg (+) NAT reactivo fue 24.9 por cada 100,000 donadores y los donadores seronegativos NAT reactivo fueron 2.5 por cada 100,000 donadores.

Estos resultados revelan que sin el ensayo NAT el 9% de los donadores no habría sido detectado, incrementando

el riesgo de transmisión de HVB a pacientes transfundidos. Se han reportado diferentes casos en todo el mundo en los que si los pacientes o donadores únicamente se hubieran estudiado por los ensayos serológicos comunes no se habría detectado la infección por VHB. Por ejemplo, en el año 2018 un estudio mexicano<sup>17</sup> reportó dos casos de donadores VHB DNA (+) / HbsAg (-) / anti-S VHB (+), mientras que en el 2010 Turquía<sup>19</sup> detectó 0.091% casos de OBI gracias al resultado positivo anti-HBc en una población de 2748 individuos. China,<sup>20</sup> en el 2022, estudió 2013 casos de los cuales el 5.4% arrojó resultados VHB DNA (+) / HBsAg (-) / anti-HBc (+). La detección de este tipo de casos pone en evidencia la necesidad y ventaja de contar con diferentes ensayos para realizar un estudio más amplio en los pacientes y/o donadores que permitan detectar la infección en cualquiera de las etapas de la historia natural de la enfermedad. Estas tecnologías complementarias aumentan la seguridad sanguínea no solo para el o los receptores de hemocomponentes, se ha documentado la transmisión del virus de la hepatitis B oculta (OBI) en trasplante de órganos sólidos, como riñón y corazón, en casos de donantes con marcador anti-HBc positivo,<sup>24,25</sup> a pesar de que la FDA recomienda analizar con ensayo NAT para VHB a los donadores de células progenitoras hematopoyéticas y tejidos.<sup>26</sup>

Gracias a las técnicas de biología molecular se han detectado las mutaciones que afectan la antigenicidad de la proteína S, la mutación en la región pre-S/promotor S, así como las mutaciones en el gen S que inibien el *splicing* del mRNA pre-s2/S; también provoca efectos en la expresión del HBsAg, ya sea modificándolo para ser reconocido por los ensayos actuales o reduciendo su síntesis y secreción, y no solo se presentan efectos en el HBsAg, incluso los niveles en suero o plasma del DNA se ven reducidos o indetectables, esto incrementa el riesgo residual de un posible contagio por VHB. En el periodo 2006-2008 el riesgo residual fue de 1:355,000 donaciones a partir de la implementación del ensayo NAT en el periodo de 2015-2016 este riesgo se redujo a 1:1,529,014 donaciones.<sup>27,28</sup>

## Conclusiones

Para definir el caso como OBI, el estándar de oro es realizar una biopsia en búsqueda de la presencia de DNA o del cccDNA en los hepatocitos de la donadora. Claramente, realizar este procedimiento está fuera de la competencia del banco de sangre y con los resultados negativos cinco meses después nos inclinamos a estar frente a un caso de infección por VHB en resolución clínica, sin descartar que se pueda convertir en un futuro en OBI.

Contar con técnicas de biología molecular como NAT en banco de sangre nos permite tanto reducir los periodos de ventana y en consecuencia aumentar la seguridad sanguínea del receptor como detectar donadores aparentemente sanos que se puedan convertir en futuros pacientes por infecciones de tipo viral.

Esta información nos orienta a la actualización de la normatividad vigente que se fortalecería al considerar como obligatorios ensayos que detecten marcadores que se expresan durante las diferentes etapas de la historia natural de las infecciones virales.

## Agradecimientos

A los laboratorios de los hospitales de Pediatría y Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI y al Hospital General de México por su colaboración en el procesamiento de diferentes ensayos.

---

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

## Referencias

1. Norma oficial mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos [Internet]. Diario Oficial de la Federación: México. 2012 [actualización 2012 10 26]. Disponible en: <http://www.cnts.salud.gov.mx/descargas/NOM-253-SSA1-2012.pdf>
2. Datta S, Banerjee A, Chandra PK, et al. Detection of premature stop codon in the surface gene of hepatitis B virus from an HBsAg and antiHBc negative blood donor. *J Clin Virol.* 2007; 40(3):255-8. doi: 10.1016/j.jcv.2007.08.003.
3. Knipe DM, Howley P, Giffin D, et al. *Fields Virology.* 5a ed. Estados Unidos: Wolters Kluwer; 2007. 3091 p.
4. Tabor E, Gerety RJ. Transmission of hepatitis B by immune serum globulin. *Lancet.* 1979;2(8155):1293. doi: 10.1016/s0140-6736(79)92296-7.
5. Michalak TI, Pardoe IU, Coffin CS, et al. Occult lifelong persistence of infectious hepadnavirus and residual liver inflammation in woodchucks convalescent from acute viral hepatitis. *Hepatology.* 1999;29(3):928-38. doi: 10.1002/hep.510290329.
6. Mak LY, Wong DK, Pollicino T, et al. Occult hepatitis B infection and hepatocellular carcinoma: Epidemiology, virology, hepatocarcinogenesis and clinical significance. *J Hepatol.* 2020;73(4):952-64. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.042.
7. Hourfar MK, Jork C, Schottstedt V, et al. Experience of German Red Cross blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus,

- and hepatitis B virus. *Transfusion*. 2008;48(8):1558-66. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01718.x.
8. World Health Organization. Global hepatitis report, 2017 [Internet]. World Health Organization; 2017 [citado 2023 10 24]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>
  9. Thomas DL. Global elimination of chronic hepatitis. *N Engl J Med*. 2019;380(21):2041-50. doi: 10.1056/NEJMra1810477.
  10. Péneau C, Imbeaud S, La Bella T, et al. Hepatitis B virus integrations promote local and distant oncogenic driver alterations in hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2022;71(3):616-26. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323153.
  11. Li CL, Li CY, Lin YY, et al. Androgen Receptor Enhances Hepatic Telomerase Reverse Transcriptase Gene Transcription After Hepatitis B Virus Integration or Point Mutation in Promoter Region. *Hepatology*. 2019;69(2):498-512. doi: 10.1002/hep.30201.
  12. Bayard Q, Meunier L, Peneau C, et al. Cyclin A2/E1 activation defines a hepatocellular carcinoma subclass with a rearrangement signature of replication stress. *Nat Commun*. 2018; 9(1):5235. doi: 10.1038/s41467-018-07552-9.
  13. Dong H, Zhang L, Qian Z, et al. Identification of HBV-MLL4 Integration and Its Molecular Basis in Chinese Hepatocellular Carcinoma. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123175. doi: 10.1371/journal.pone.0123175.
  14. Furuta M, Tanaka H, Shiraishi Y, et al. Characterization of HBV integration patterns and timing in liver cancer and HBV-infected livers. *Oncotarget*. 2018;9(38):25075-88. doi: 10.18632/oncotarget.25308.
  15. Ali SM, Raza N, Irfan M, et al. Effectiveness of Using Nucleic Acid Amplification Test to Screen Blood Donors for Hepatitis B, Hepatitis C, and HIV: A Tertiary Care Hospital Experience From Pakistan. *Cureus*. 2023;15(1):e34216. doi: 10.7759/cureus.34216
  16. Benitez-Arvizu, Franco-Gómez NE, Flores-Sanchez I, et al. Estudio de un período de ventana documentado por técnica de ácidos nucleicos. *Rev Mex Med Tran*. 2017; 10(1):18-21. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/transfusional/mt-2017/mt171c.pdf>
  17. Cortés AA, Sanchez DG, Rivera LMR, et al. Período de ventana de virus de hepatitis B, detección por biología molecular (NAT). *Rev Mex Med Tran*. 2020;13(1): 15-21. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=95495>
  18. Raimondo G, Locarnini S, Pollicino T, et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2019;71(2):397-408. doi: 10.1016/j.jhep.2019.03.034.
  19. Altunay H, Kosan E, Birinci I, et al. Are isolated anti-HBc blood donors in high risk group? The detection of HBV DNA in isolated anti-HBc cases with nucleic acid amplification test (NAT) based on transcription-mediated amplification (TMA) and HBV discrimination. *Transfus Apher Sci*. 2010;43(3):265-8. doi: 10.1016/j.transci.2010.09.012.
  20. Cai J, Wu W, Wu J, et al. Prevalence and clinical characteristics of hepatitis B surface antigen-negative/hepatitis B core antibody-positive patients with detectable serum hepatitis B virus DNA. *Ann Transl Med*. 2022;10(1):25. doi: 10.21037/atm-21-6272
  21. Wang C, Xue R, Wang X, et al. High-sensitivity HBV DNA test for the diagnosis of occult HBV infection: commonly used but not reliable. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1186877. doi: 10.3389/fcimb.2023.1186877.
  22. Aguilera-Guirao A, Fernandez RA, Cordoba-Cortijo J, et al. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis víricas. En: *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2014. 48 p. Disponible en: <https://seimc.org/documentos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia50.pdf>
  23. Guerrero-García JJ, Zúñiga-Magaña AG, Barrera-De León JC, et al. Retrospective Study of the Seroprevalence of HIV, HCV, and HBV in Blood Donors at a Blood Bank of Western Mexico. *Pathogens*. 2021;10(7):878. doi: 10.3390/pathogens10070878.
  24. Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HBcAb(+), HBIgM(-) organ donors. *Transplantation*. 1995 Jan 27;59(2):230-4
  25. Satterthwaite R, Ozgu I, Shidban H, et al. Risks of transplanting kidneys from hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive donors. *Transplantation* 1997;64 (3):432-5. doi: 10.1097/00007890-199708150-00011.
  26. Department of Health and Human Services. Use of Nucleic Acid Tests to Reduce the Risk of Transmission of Hepatitis B Virus from Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products. Guidance for Industry [Internet]. Estados Unidos: Center for Biologics Evaluation and Research; 2016 [citado 2023 10 24]. 8p. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/99642/download>
  27. Zou S, Stramer SL, Notari EP, et al. Current incidence and residual risk of hepatitis B infection among blood donors in the United States. *Transfusion*. 2009;49(8):1609-20. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02195.x.
  28. Dodd RY, Crowder LA, Haynes JM, et al. Screening blood donors for HIV, HCV, and HBV at the American Red Cross: 10-year trends in prevalence, incidence, and residual risk, 2007 to 2016. *Transfus Med Rev*. 2020;34(2):81-93. doi: 10.1016/j.tmr.2020.02.001.