

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Microbiología



**EVOLUCIÓN DE LA PREVALENCIA DE
MARCAODORES SEROLÓGICOS DEL VHB Y DEL VIH
EN POBLACIONES CON DISTINTOS FACTORES DE
RIESGO, 1988-2001**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Carmen Rodríguez Martín

Bajo la dirección del Doctor:

Jesús Castilla Catalán

Madrid, 2003

ISBN: 84-669-2054-4

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA



***EVOLUCIÓN DE LA PREVALENCIA DE MARCADORES
SEROLÓGICOS DEL VHB Y DEL VIH EN
POBLACIONES CON DISTINTOS FACTORES DE RIESGO,
1988-2001***

TESIS DOCTORAL

CARMEN RODRÍGUEZ MARTÍN

DIRECTOR: DR. JESÚS CASTILLA CATALÁN
TUTOR: DR. CÉSAR NOMBELA CANO

MADRID, 2003

D. JESÚS CASTILLA CATALÁN, JEFE DEL ÁREA DE EPIDEMIOLOGÍA DEL VIH EN EL CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA DEL INSTITUTO DE SALUD CARLOS III DE MADRID,

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado "**Evolución de la prevalencia de marcadores serológicos del VHB y VIH en poblaciones con distintos factores de riesgo. 1988-2001**", ha sido realizado bajo su dirección por Dña. Carmen Rodríguez Martín para optar al grado de Doctor en Farmacia.

Asimismo, autoriza la presentación del trabajo ante la Universidad Complutense de Madrid para que cumpla los trámites correspondientes.

Fdo.: D. Jesús Castilla Catalán

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. Jesús Castilla que sin su amable e incesante ayuda este proyecto no hubiera sido posible. Me ha transmitido su entusiasmo en el trabajo, su constancia y su afán de perfección. Mi más sincero y merecido agradecimiento.

Al Dr. César Nombela por sus enseñanzas en el campo de la Microbiología. Mi gratitud por su colaboración en mi trabajo.

A todo el personal del Centro Sanitario Sandoval, en su LXXV aniversario, por su incansable dedicación a los pacientes y su trabajo diario que me ha permitido recoger los miles de datos del estudio. Muy especialmente a mi amigo el Dr. Jorge del Romero que ha sido el promotor del proyecto de tesis, me ha alentado y ha estado a mi lado en todo momento a pesar de sus múltiples ocupaciones. A Montse, mi querida maestra de ofimática, todo lo que sé se lo debo a ella. Desde aquí la doy las gracias por su incansable ayuda más allá del deber y por ser como es. A mis compañeras del laboratorio que diariamente me dedican su esfuerzo y amistad.

A Julián Campo, Vicky Hernando y Alicia Barrasa por su contribución en la lectura y correcciones del original.

A los miembros del Departamento de Microbiología II de la Facultad de Farmacia de la UCM, por su inestimable ayuda en todos los trámites de presentación de la tesis.

A mi marido y a mis hijos por aguantar mis “neuras doctorales” y soportar pacientemente los momentos de tensión y desánimo con tanto cariño.

A GABRIEL, ÁGUEDA Y ÁLVARO

ÍNDICE.

	Página
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. VIRUS DE LA HEPATITIS B	2
1.1.1. Virología.....	2
1.1.2. Replicación viral.....	3
1.1.3. Variabilidad genética	4
1.1.4. Historia natural.....	5
1.1.5. Marcadores serológicos.....	6
1.1.6. Patrones serológicos atípicos	11
1.1.7. Mecanismos de transmisión.....	13
1.1.7.1. Transmisión parenteral.....	14
1.1.7.2. Transmisión sexual.....	14
1.1.7.3. Transmisión vertical.....	14
1.1.8. Epidemiología	15
1.1.9. Inmunoprofilaxis	17
1.2. VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA (VHD).....	19
1.2.1. Virología.....	19
1.2.2. Historia natural.....	20
1.2.3. Marcadores serológicos.....	21
1.2.4. Epidemiología	22
1.3. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)	23
1.3.1. Virología.....	23
1.3.2. Ciclo biológico	26
1.3.3. Variabilidad genética	27
1.3.4. Mecanismos de transmisión.....	28
1.3.4.1. Transmisión parenteral.....	29
1.3.4.2. Transmisión sexual.....	29
1.3.4.3. Transmisión vertical.....	30
1.3.5. Epidemiología de la infección por VIH-1 y SIDA.....	31
1.3.5.1. Epidemia mundial.....	31
1.3.5.2. Epidemia en España	35
1.3.6. Diagnóstico de la infección por el VIH	38
1.3.6.1. Métodos indirectos	38

1.3.6.1.1. Pruebas de screening.....	39
1.3.6.1.2. Pruebas de confirmación.....	41
1.3.6.2. Métodos directos.....	44
1.3.6.2.1. Determinación de antígenos virales.....	44
1.3.6.2.2. Cultivo viral.....	45
1.3.6.2.3. Identificación de ácidos nucleicos.....	46
1.4. COINFECCIÓN POR EL VHB Y EL VIH.....	47
1.4.1. Interacciones entre el VHB y el VIH.....	48
2. OBJETIVOS.....	51
2.1. JUSTIFICACIÓN.....	52
2.2. OBJETIVO GENERAL.....	53
2.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	53
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	54
3.1. DISEÑO.....	55
3.2. DESCRIPCIÓN DEL CENTRO DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO.....	55
3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	56
3.4. PERIODO DE ESTUDIO.....	57
3.5. FUENTES DE INFORMACIÓN.....	57
3.6. VARIABLES.....	61
3.7. RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE MUESTRAS.....	62
3.8. ENSAYOS REALIZADOS PARA EL ESTUDIO.....	63
3.8.1. Antígeno de superficie, HBsAg.....	64
3.8.2. Anticuerpo del antígeno core, anti-HBc.....	65
3.8.3. Anticuerpo del antígeno de superficie, anti-HBs.....	66
3.8.4. Anticuerpo del antígeno core clase IgM, anti-HBc IgM.....	66
3.8.5. Antígeno e, HBeAg.....	67
3.8.6. Anticuerpo anti-delta, anti-VHD IgG.....	68
3.8.7. Procedimiento para detectar el anti-VIH.....	69

3.9. DESARROLLO DEL ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VHB	72
3.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS.....	73
4. RESULTADOS.....	74
4.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	75
4.2. SEROPREVALENCIA DEL VIH	79
4.2.1. Evolución de la prevalencia del VIH en el periodo, 1988-2001	80
4.2.2. Situación de la infección por el VIH en 2000-2001.....	81
4.3. PREVALENCIA DE LAS DISTINTAS SITUACIONES RESPECTO AL VHB	83
4.3.1. Niveles de cobertura vacunal.....	83
4.3.1.1. Evolución de la frecuencia de vacunación en 1988-2001	84
4.3.1.2. Frecuencia de antecedentes de vacunación en 2000-2001	85
4.3.2. Prevalencia de marcadores de la infección por el VHB.....	87
4.3.2.1. Prevalencia del marcador de infección activa (HBsAg).....	89
4.3.2.2. Patrón serológico de hepatitis B pasada.....	93
4.3.3. Frecuencia de susceptibilidad a la infección por el VHB	95
4.3.3.1. Evolución de la proporción de personas susceptibles a la infección por el VHB, 1988-2001	97
4.3.3.2. Porcentaje de personas susceptibles al la infección por el VHB, 2000-2001.....	99
4.3.4. Estimación de la incidencia de infección por el VHB.....	101
4.4. COINFECCIÓN POR EL VHB Y EL VIH	103
4.4.1. Prevalencia de serología positiva para el VIH y el anti-HBc	103
4.4.1.1. Evolución en el periodo 1988-2001.....	104
4.4.1.2. Prevalencia de marcadores positivos para el VIH y el anti-HBc en 2000-2001	104
4.4.2. Prevalencia de infección por el VIH y el VHB (HBsAg).....	105
4.4.2.1. Prevalencia a lo largo del periodo 1988-2001	105

4.4.2.2. Coinfección por el VIH y el VHB, 2000-2001	107
4.5. PREVALENCIA Y DETERMINANTES DE LOS DISTINTOS PATRONES SEROLÓGICOS RESPECTO AL VHB	107
4.5.1. Prevalencia y factores asociados a la persistencia del HBsAg entre las personas con anti-HBc positivo	107
4.5.2. Prevalencia y factores asociados a la infección reciente	111
4.5.3. Prevalencia y factores asociados al patrón serológico de "core alone" entre las personas con anti-HBc positivo	114
4.5.4. Prevalencia y factores asociados a la presencia del HBeAg entre las personas con HBsAg positivo	117
4.6. PREVALENCIA DEL VHD. ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS	121
5. DISCUSIÓN	124
5.1. CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS	125
5.1.1. Fuente de información	125
5.1.2. Variables	126
5.1.3. Metodología	129
5.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	131
5.2.1. Características de la población estudiada	131
5.2.2. Prevalencia de las distintas situaciones respecto al VHB	133
5.2.3. Prevalencia del VIH	140
5.2.4. Prevalencia de marcadores del VHB en función del estado serológico para el VIH	144
5.2.5. Coinfección por el VHB y el VIH	145
5.3. IMPLICACIÓN CLÍNICA DE LOS DISTINTOS PATRONES SEROLÓGICOS DEL VHB	147
6. CONCLUSIONES	153
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	156

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

1- Tablas:	Página
1-1. Marcadores serológicos del VHB e interpretación.....	7
1-2. Patrones serológicos del VHB e interpretación.....	9
1-3. Cualificación de hepatitis B aguda (con anti-HBc IgM +)	10
1-4. Hepatitis B de evolución crónica.....	10
1-5. Concentración de VHB en líquidos corporales.....	13
1-6. Hepatitis delta, Patrones serológicos e interpretación.....	22
1-7. Genes del VIH y propiedades de las proteínas que codifican.....	25
1-8. Resumen mundial de la epidemia de VIH/SIDA a diciembre de 2001	32
1-9. Características regionales de la epidemia de VIH/SIDA, diciembre de 2001	34
1-10. Criterios de positividad para el VIH por la técnica de WB.....	42
1-11. Causas de elevación de transaminasas en pacientes con infección por el VIH con hepatitis B crónica.....	49
4-1. Descripción de los pacientes atendidos en el periodo 2000-2001, según su situación respecto al VHB	78
4-2. Prevalencia del VIH según categoría de exposición, 1988-2001	80
4-3. Seroprevalencia del VIH, 2000-2001	82
4-4. Factores asociados a la infección por el VIH, 2000-2001	83
4-5. Evolución de los pacientes vacunados en el periodo 1988-200	84
4-6. Factores asociados a haber recibido la vacuna contra el VHB entre todos los pacientes atendidos en primera visita 2000-2001	87
4-7. Frecuencia de los distintos patrones serológicos del VHB en los pacientes analizados en 2000-2001	92
4-8. Factores asociados a tener infección activa por el VHB (HBsAg+) entre todos los pacientes atendidos en primera visita 2000-2001	93
4-9. Distribución de la población estudiada según el estado del VHB, 2000-2001.....	100
4-10. Estimación de la incidencia de infección por el VHB, 1990-2001	101
4-11. Estimación de la incidencia de infección por el VHB, 2000-2001	102

4-12. Coincidencia de marcadores del VIH y el VHB, 2000-2001.....	105
4-13. Resultados de HBsAg en pacientes con anti-HBc positivo 1990-2001.....	108
4-14. Factores asociados a presentar HBsAg positivo entre aquellos pacientes que mantienen anti-HBc + , 1990-2001	109
4-15. Resultados de HBsAg en pacientes con anti-HBc positivo 2000-2001.....	110
4-16. Factores asociados a presentar HBsAg positivo entre aquellos pacientes que mantienen anti-HBc + , 2000-2001	111
4-17. Factores asociados a tener infección aguda (anti-HBc IgM) entre todos los pacientes con HBsAg positivo, 1990-2001	113
4-18. Resultados de anti-HBc IgM en pacientes con HBsAg positivo, 2000-2001	114
4-19. Frecuencia de <i>core alone</i> entre los pacientes anti-HBc positivo , 1993-2001.....	115
4-20. Factores asociados a presentar <i>core alone</i> entre aquellos pacientes que mantienen anti-HBc + , 1993-2001	116
4-21. Frecuencia de <i>core alone</i> entre los pacientes anti-HBc positivo, 2000-2001.....	117
4-22. Frecuencia de HBeAg entre los pacientes HBsAg positivo , 1990-2001.....	118
4-23. Factores asociados a presentar HBeAg positivo entre aquellos pacientes que mantienen HBsAg + , 1990-2001	119
4-24. Resultados de HBeAg en pacientes con HBsAg positivo 2000-2001.....	120
4-25. Prevalencia de anti-VHD entre las personas HBsAg+ , 1990-2001	122
4-26. Factores asociados a la infección por el VHD entre los pacientes que mantienen HBsAg +, 1990-2001	123
5-1. Prevalencia de marcadores serológicos del VHB en España.....	136
5-2. Prevalencia de marcadores serológicos del VHB en el mundo	140

2-Figuras

Página

1-1.	Esquema de la infección por el VHD	21
3-1.	Volante de petición analítica	58
3-2.	Esquema del proceso de la fuente de información.....	60
3-3.	Algoritmo diagnóstico de la infección por el VHB realizado en los pacientes que acuden por primera vez al C.S. Sandoval y no refieren antecedentes de vacunación.....	71
4-1.	Personas atendidas en primera visita durante el periodo 1988-2001.....	75
4-2.	Evolución del número de pacientes por categorías de exposición, 1988-2001.....	76
4-3.	Evolución de la edad media de los pacientes atendidos, 1988-2001	77
4-4.	Distribución de los pacientes por país de origen, según categoría de exposición , 2000-2001	79
4-5.	Tendencia de la prevalencia del VIH por categorías de exposición, 1988-2001	81
4-6.	Antecedentes de vacunación en las distintas categorías de exposición, 1988-2001	85
4-7.	Pacientes con antecedentes de vacunación frente al VHB 2000-2001	86
4-8.	Descripción del proceso diagnóstico para el VHB en los pacientes estudiados, 1988-2001	88
4-9.	Prevalencia del HBsAg según la serología del VIH.....	89
4-10.	Evolución de la prevalencia del HBsAg ,1988-2001	90
4-11.	Tendencia de la prevalencia del HBsAg según la edad, 1988-2001	91
4-12.	Patrón de hepatitis B pasada según el VIH,1988-2001	94
4-13.	Evolución de la prevalencia del patrón serológico de hepatitis B pasada, 1988-2001	95
4-14.	Prevalencia de personas susceptibles en relación con la edad y la categoría de exposición, 1988-2001	96
4-15.	Prevalencia de personas susceptibles en relación con el VIH y la categoría de exposición, 1988-2001	97

4-16. Proporción de personas susceptibles a la infección por el VHB, 1988-2001.....	98
4-17. Proporción de personas susceptibles en función de la edad 1988-2001.....	98
4-18. Prevalencia de personas susceptibles según categoría de exposición, 1988-2001.....	99
4-19. Prevalencia del anti-HBc y del VIH, 1988-2001	103
4-20. Tendencia de la coincidencia de marcadores positivos para el anti-HBc y el VIH, 1988-2001	104
4-21. Prevalencia de coinfección por el VIH y el VHB, 1988-2001	106
4-22. Evolución de la coinfección por VIH y VHB, 1988-2001.....	106
4-23. Proporción de pacientes con anti-HBc IgM, 1990-2001	112
4-24. Tendencia del marcador anti-HBc IgM, 1990-2001	113
4-25. Distribución de pacientes analizados para el VHD según categoría de exposición, 1990-2001	121

ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
CD4	Linfocitos T4
CD8	Linfocitos T8
ELISA/EIA	Enzimoimmunoanálisis
ETS	Enfermedades de transmisión sexual
HTLV-III	Virus linfotrópico de células T humano de tipo 3
IFI	Inmunofluorescencia indirecta
KD	Kilodalton
LIA	Enzimoimmunoanálisis de tipo lineal
MEIA	Enzimoimmunoanálisis de micropartículas
mg	Microgramo
ml	Microlitro
mUI/ml	Miliunidades internacionales por mililitro
nm	nanometro
PCR	Reacción en cadena de polimerasa
RIA	Radioimmunoanálisis
RIPA	Radioimmunoprecipitación
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TAR	Tratamiento antirretroviral
3TC	Lamivudina
UDI	Usuario de drogas inyectadas
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VHD	Virus de la hepatitis D
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VIH-1	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1
VIH-2	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2
WB	Western blot

1.INTRODUCCIÓN

1.1 VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)

1.1.1. Virología del VHB

En 1966 fue identificado el VHB en el suero de un aborigen australiano por Blumberg, hecho por el que recibió el premio Nobel de Medicina en 1976¹.

El VHB pertenece a la familia de virus de animales, llamada hepadnavirus. En ella están incluidos aquellos que infectan algunas especies de marmotas, ardillas y patos. Todos los hepadnavirus tienen un hepatotropismo y ciclo de vida similar, en sus huéspedes, se asocian con hepatitis agudas y crónicas, y con carcinoma hepatocelular^{2,3}.

El VHB es el virus ADN más pequeño que se conoce, con un genoma de 3.200 pares de bases y parcialmente de ADN circular bicatenario. Una de las dos cadenas, llamada "minus", es un círculo casi completo y contiene genes que se solapan para codificar la síntesis de múltiples proteínas estructurales y de replicación viral. La otra cadena, "plus", es más corta y de longitud variable.

La estructura genómica compacta, con genes solapados, permite al VHB codificar la síntesis de múltiples proteínas⁴:

- El gen S codifica la proteína "principal" de la envoltura, HBsAg.
- Los genes Pre-S1 y Pre-S2, situados delante del gen S, se combinan con éste para codificar dos proteínas muy grandes, la proteína "intermedia", producto de Pre-S2+S, y la proteína "grande", producto de Pre-S1 + Pre-S2 + S.
- El gen P es el de mayor tamaño y codifica la polimerasa de ADN.
- El gen C codifica dos proteínas de la nucleocápside, HBeAg y HBcAg, la proteína intracelular del "core".
- El gen X codifica la síntesis de HBxAg, que puede transactivar la transcripción de genes virales y celulares.

La microscopía electrónica permite visualizar tres tipos de partículas del VHB. Las más abundantes son las que miden 22 nm, que pueden presentar forma esférica o de largos filamentos y se considera que representan un exceso de la cubierta viral. También se encuentran unas partículas más grandes, de 42 nm, esféricas, con doble cubierta, que son viriones íntegros del VHB. Estas partículas grandes se pueden romper por la acción de detergentes suaves, lo que permite aislar la partícula interna de la nucleocápside, de 27 nm.

La proteína de la envoltura que se expresa en la superficie externa del virión y en las estructuras tubulares y esféricas de menor tamaño se denomina antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).

El antígeno que se expresa en la superficie de la nucleocápside se denomina antígeno del núcleo ("core") del virus de la hepatitis B (HBcAg), cuyo anticuerpo correspondiente es el anti-HBc.

El antígeno e del VHB (HBeAg), es una proteína soluble de la nucleocápside que no forma partículas y que difiere inmunológicamente del HBcAg, aunque también es un producto del gen C. Las partículas de HBcAg permanecen en el hepatocito y son exportadas tras ser rodeadas por una cubierta de HBsAg. Por lo tanto no circulan en el suero partículas "core" desnudas. El HBeAg si se secreta, constituyen un marcador cualitativo adecuado, fácilmente detectable, de replicación del VHB y del grado de infecciosidad.

La polimerasa de ADN es codificada por el gen P y tiene actividad de transcriptasa inversa.

El HBxAg es una proteína pequeña que no forma partículas y que posee capacidad de transactivar la transcripción de genes virales y celulares. Esta transactivación puede estimular la replicación del VHB. Y también la transcripción de otros virus, como el VIH. Por lo tanto, la infección por el VHB puede ser responsable del incremento de replicación de otros virus.

1.1.2. Replicación viral

El ciclo replicativo del VHB tiene cinco etapas: fijación y entrada del virus, transcripción del VHB a los ARNm, traducción a proteínas del VHB, replicación de genoma, empaquetado y emisión⁴.

El VHB se une a la superficie celular y entra en la célula. Se cree que el core (núcleo) del virus es transportado al núcleo de la célula sin ser procesado. El ADN viral circular relajado se convierte en un ADN circular cerrado covalente (ADNccc) que parece que actúa de molde para la síntesis del ARN viral. La integración del ADN del VHB en el genoma del huésped no se produce en el curso de la replicación normal, a diferencia de lo que ocurre en los retrovirus.

La transcripción produce fragmentos de ARN de diversos tamaños. Un fragmento de 3,5 kb sirve de molde para el proceso de transcripción inversa de ARN

a ADNc. De esta retrotranscripción, realizada por una ADN polimerasa dependiente de ARN, se produce una cadena de ADN circular abierta, similar a la del VHB maduro. Las partículas core maduras son empaquetadas para formar el HBsAg / pre-S en el retículo endoplasmático y son expulsadas de la célula⁵. En los núcleos se mantiene una cantidad estable de moléculas de ADNccc, mediante el transporte del ADN del VHB recién sintetizado de nuevo hacia el núcleo.

Dado que el HBsAg puede inhibir la formación del ADNccc, esto puede constituir una retroacción negativa para la replicación del VHB⁶.

1.1.3. Variabilidad genética

La diversidad genética del VHB es, aproximadamente, 10^{-4} nucleótidos/sitio/año, siendo el resultado, principalmente, del proceso de transcripción reversa que no posee un sistema de corrección de errores⁷.

Genéticamente, se ha clasificado a los genomas del VHB en siete genotipos, denominados con las letras de la A a la G, este último descrito recientemente⁸.

Se han identificado variantes moleculares del VHB⁹. Las mutaciones se producen en cualquier punto del genoma del virus. Las variantes aisladas en casos clínicos en los que no se expresan proteínas virales típicas se han atribuido a mutaciones únicas o múltiples de diversos loci génicos.

Se calcula que la tasa de mutación del VHB es 10.000 veces mayor que la de otros virus ADN y 100 veces mayor que la de los retrovirus¹⁰. No todas las mutaciones tienen significación, otras en cambio pueden producir modificaciones que impiden la detección de antígenos por las pruebas serológicas.

Hay mutaciones en el genoma del VHB que merecen especial atención, una de ellas se identificó inicialmente en el área mediterránea, en pacientes que padecían una infección crónica grave por VHB donde el ADN-VHB era detectable, pero tenían anti-HBe en lugar de HBeAg¹¹. Se confirmó que estos pacientes estaban infectados por un VHB con una mutación en la región "pre-core" que hacía que el virus fuera incapaz de codificar la síntesis del HBeAg, aunque se encontrase en fase replicativa. Los pacientes con esta mutación desarrollan con mayor frecuencia hepatitis fulminante y formas graves de hepatitis crónica por VHB¹² que evolucionan rápidamente hacia la cirrosis y no responden bien al tratamiento antivírico¹³. En Israel

y Japón se han descrito brotes epidémicos de hepatitis B fulminante atribuidos a una fuente común de infección por un mutante pre-core^{14,15}.

La otra variante del VHB, mucho menos frecuente, es la que aparece cuando se produce la sustitución de un solo aminoácido; arginina por glicina, en la posición 145 del determinante inmunodominante "a", compartido por todos los subtipos de HBsAg. Este virus mutante ha sido el causante de algunas infecciones en pacientes vacunados frente al VHB¹⁶ y en transplantados que presentaban anti-HBs¹⁷. La mutación hace que la unión del antígeno y el anticuerpo esté alterada y sea por ello ineficaz la protección del huésped frente al virus. Aunque esta mutación no se ha observado con frecuencia, hace temer que pueda complicar las estrategias de vacunación y el diagnóstico serológico.

Se han aislado mutantes en el gen de la polimerasa, asociadas a las terapias prolongadas con antivíricos, principalmente con lamivudina (3TC), en un porcentaje apreciable de individuos¹⁸. Una vez terminado el tratamiento, es común observar el desplazamiento de estas mutantes por virus salvajes con aparente mayor capacidad replicativa.

1.1.4. Historia natural

El VHB produce hepatitis aguda y crónica. El 90%-95% de los adultos con hepatitis B aguda, resuelven la infección sin secuelas. Las posibilidades de desarrollar una hepatitis crónica varían con la edad, así ocurre en un 5-10% en los adultos, hasta un 50% de niños menores de cinco años y alrededor del 90% en neonatos¹⁹. Estos porcentajes son mayores en pacientes inmunodeprimidos, como es el caso de los infectados por el VIH.

La hepatitis aguda por el VHB puede variar desde un episodio subclínico hasta una hepatitis fulminante, hecho que ocurre en alrededor del 2% de los casos. Muchos individuos desarrollan un cuadro agudo caracterizado por náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal, ictericia y pérdida del apetito. Alrededor del 90-95% de los pacientes con infección aguda por el VHB se recuperan en un plazo de 4-6 semanas sin presentar secuelas. El 5-10% restante desarrollan una hepatitis crónica por el VHB.

La historia natural de la infección crónica por el VHB es muy variable. Algunos pacientes quedan simplemente como portadores crónicos; aunque son

potencialmente contagiosos, no presentan síntomas y las alteraciones bioquímicas son mínimas o nulas. En estos casos, la infección por el VHB puede que no produzca ninguna complicación de por vida. Por el contrario, alrededor del 20-35% desarrollan cirrosis y de estos el 25% desarrollarán hepatocarcinoma¹¹. Esta neoplasia es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo, principalmente por la elevada prevalencia que tiene la infección por el VHB en las áreas endémicas, particularmente en Asia²⁰.

El hepatocarcinoma se produce en ausencia de cirrosis en el 15% de los asiáticos y en el 40% de los pacientes africanos. Tanto la cirrosis como el hepatocarcinoma es más probable que ocurra en hombres que en mujeres.

En función del grado de replicación viral, la infección crónica por VHB puede ser de dos tipos "replicativa" y "no replicativa"^{4,21}. En esta última, la tasa de replicación viral en el hígado es baja, la concentración de ADN-VHB en suero es muy reducida o indetectable y el HBeAg no se reconoce. En la infección "replicativa", el paciente tiene generalmente una concentración sérica elevada de ADN-VHB y el HBeAg es detectable en suero. Los pacientes con infección crónica en fase replicativa, definida por la presencia en suero del HBeAg, tienen generalmente un peor pronóstico y una posibilidad mayor de desarrollar cirrosis y/o carcinoma hepatocelular que los sujetos en los que la infección por el VHB se encuentra en fase no replicativa²².

1.1.5. Marcadores serológicos

Tras la infección por el VHB, el primer marcador viral detectable en el suero es el antígeno de superficie. La presencia de HBsAg circulante precede a las elevaciones de la actividad de aminotransferasas séricas y a los síntomas clínicos, y se sigue detectando durante toda la fase icterica o sintomática de la hepatitis B aguda e incluso después. Si la evolución es favorable, desaparece a los 3 ó 6 meses del inicio de la infección. Por el contrario, el mantenimiento de títulos elevados durante más de 6-8 semanas, o la ausencia de una disminución significativa de su título en el primer mes de la infección es indicio de mal pronóstico y de evolución a la cronicidad. La positividad de este marcador más allá del sexto mes de la infección define la situación clínica de hepatitis crónica (Tabla 1-1).

Tabla 1.1. Marcadores serológicos del VHB e interpretación

HBsAg	Antígeno de superficie de la hepatitis B	Detección de personas infectadas, en forma aguda o crónica
Anti-HBc IgM	Anticuerpo IgM contra el antígeno del core	Identificación de infección aguda o reciente (incluyendo personas HBsAg negativas en el periodo de ventana)
HBeAg	Antígeno e de hepatitis B	Identificación de personas infectadas y de alto riesgo para transmitir VHB
Anti-HBs	Anticuerpo contra el antígeno de superficie de hepatitis B	Identificación de personas que han tenido infección por VHB; determinación de inmunidad después de la vacunación
Anti-HBc	Anticuerpo contra el antígeno core de hepatitis B	Identificación de personas con infección aguda o pasada (no presente en vacunados)

Una vez que se elimina el HBsAg, se detecta en el suero el anticuerpo contra el HBsAg (anti-HBs), que persiste durante mucho tiempo y confiere protección. Por tanto las estrategias de prevención de la infección por VHB se basan en dotar a las personas susceptibles de anti-HBs circulante.

Dado que el HBeAg está encerrado dentro de una cubierta de HBsAg, no se detecta con los métodos habituales en el suero de los pacientes con infección por VHB. Sin embargo, su anticuerpo (anti-HBc) es fácil de detectar en el suero al cabo de una a dos semanas de la aparición del HBsAg, y semanas o meses antes de que existan concentraciones detectables de anti-HBs. Salvo excepciones, el anti-HBc se detecta en todos los pacientes que están o han estado infectados por el VHB.

En ocasiones, puede existir un espacio de varias semanas entre la desaparición del HBsAg y la aparición del anti-HBs. Durante este lapso o "periodo ventana", el anti-HBc puede constituir una prueba serológica de infección actual o reciente por VHB; de hecho la sangre con anti-HBc aislado, es decir, en ausencia de HBsAg o de anti-HBs, ha transmitido la hepatitis B postransfusional. Esto es raro que ocurra en la actualidad, debido en parte a la mayor sensibilidad de las técnicas diagnósticas.

Es posible diferenciar entre infección reciente o pasada por VHB determinando el tipo de inmunoglobulina que constituye el anti-HBc. El tipo IgM (anti-HBc IgM) predomina durante aproximadamente seis meses desde el inicio de la infección aguda por el VHB, mientras que el anti-HBc IgG es el tipo predominante transcurrido este periodo. No obstante, algunos pacientes con hepatitis B crónica siguen presentando el anti-HBc IgM positivo transitoriamente durante la enfermedad²³.

Se asume que las personas que son positivas para el anti-HBc y para el anti-HBs son inmunes como resultado de una infección pasada. Los individuos que presentan anti-HBc negativo (susceptibles), tienen riesgo de infección y se les recomienda la vacunación.

Otro marcador serológico de infección por VHB fácilmente detectable es el HBeAg, que aparece al mismo tiempo o poco después que el HBsAg. Su manifestación coincide en el tiempo con tasas elevadas de replicación viral y refleja la presencia de viriones íntegros, polimerasa de ADN y ADN-VHB circulantes.

Como ya habíamos comentado, en la infección crónica no replicativa por el VHB, la concentración de ADN-VHB en suero es muy reducida o indetectable y el HBeAg no se detecta. Mientras que en la infección replicativa, el paciente tiene generalmente una concentración sérica elevada de ADN-VHB y el HBeAg es detectable en suero. Ocasionalmente, esto no ocurre, debido a la presencia de un mutante pre-core.

El anticuerpo frente al antígeno e aparece cuando el HBeAg se ha aclarado y el virus ya no está replicando. La mayor parte de los pacientes seroconvierten el HBeAg por anti-HBe disminuyendo los niveles de carga viral y la replicación del VHB (infección no replicativa).

La presencia del ADN-VHB en suero es el mejor indicador de la replicación viral activa. Se puede detectar mediante métodos de hibridación molecular. La cuantificación del ADN-VHB ayuda a evaluar la respuesta a la terapia.

Esquema de diagnóstico e interpretación de los marcadores serológicos

En la tabla 1-2 se establece la correspondencia de los marcadores serológicos con el significado clínico.

Tabla 1.2. Patrones serológicos del VHB e interpretación

TEST	RESULTADO	INTERPRETACIÓN
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs	Negativo Negativo Negativo	Paciente susceptible a la infección por el VHB
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs	Negativo Positivo Positivo	Paciente inmune por infección por el VHB (hepatitis B pasada)
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs	Negativo Negativo Positivo	Paciente inmune por vacunación del VHB
HBsAg Anti-HBc Anti-HBc IgM Anti-HBs	Positivo Positivo Positivo Negativo	Paciente con Infección reciente
HBsAg Anti-HBc Anti-HBc IgM Anti-HBs	Positivo Positivo Negativo Negativo	Paciente con Infección crónica

En la tabla 1-3 se especifica con detalle los distintos marcadores de la hepatitis B aguda.

Tabla 1.3. Cualificación de hepatitis B aguda (con anti-HBc IgM +)
Menos de 6 meses de evolución

HBsAg	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	Anti-VHD	INTERPRETACION
Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Alta replicación viral
Positivo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Baja replicación viral. Posiblemente buena evolución
Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Baja replicación viral Buena evolución***
Positivo	Positivo	Pos/ Neg	Pos / Neg	Positivo	Coinfección Delta

- * La curación se definirá con la aparición de anti-HBs a títulos superiores a 10/20 mUI/ml.
 ** Especialmente indicado en individuos usuarios de drogas inyectadas (UDI).
 *** Aunque posiblemente desarrolle el estado de portador asintomático.

En la tabla 1-4 se detallan los distintos marcadores serológicos en el curso de la hepatitis B crónica.

Tabla 1.4. Hepatitis B de evolución crónica

Más de 6 meses con HBsAg (+) y anti-HBc (+)

HBeAg	Anti-HBe	ADN-VHB*	INTERPRETACIÓN
Positivo	Negativo	Positivo	Replicación viral
Positivo	Negativo	Negativo	No replicación viral Posible seroconversión a anti-HBe en poco tiempo
Negativo	Positivo	Positivo	Replicación viral Infección por variante pre-core menos. Generalmente mala evolución
Negativo	Positivo	Negativo	Portador asintomático
Negativo	Negativo	Negativo	Portador asintomático

- * Determinado por hibridación ó PCR.

1.1.6. Patrones serológicos atípicos

La mayor parte de los pacientes con infección por el VHB presentan una correspondencia entre la situación clínica y su perfil serológico, que se ha descrito anteriormente. Sin embargo desde principios de los años ochenta se han ido describiendo patrones serológicos de difícil interpretación^{24,25}, que posteriormente se ha comprobado que guardan relación con modificaciones genéticas en regiones del virus responsables de la síntesis y manejo de las proteínas utilizadas como marcadores.

HBsAg en ausencia de anti-HBc

Esta situación se ha descrito en portadores crónicos del VHB, en su mayor parte HBeAg positivos, que no presentan anti-HBc en ningún momento de la infección²⁶. Algunos autores han apuntado que este hecho es debido a alteraciones del sistema inmune, sobre todo cuando ocurre en pacientes infectados por el VIH²⁷. Según Santana et al²⁶, en España, este patrón serológico se ha observado que afecta aproximadamente a un 0,3% de los casos, siendo más de la mitad en pacientes infectados por el VIH.

Este perfil se puede dar en niños nacidos de madres portadoras de HBsAg y se acompaña de niveles altos de replicación vírica, sin elevación de transaminasas séricas y con ausencia de síntomas²⁸.

Coursaget et al²⁹ describieron una infección por el VHB en pacientes asintomáticos que sólo presentaban HBsAg en suero, y en el caso de estar vacunados presentaban también anti-HBs positivo. Estos autores sugirieron que este patrón serológico era causado por un nuevo hepadnavirus que compartía con el VHB determinantes antigénicos. Sin embargo, hoy tiende a considerársele como una variante del VHB, denominado VHB-2³⁰. Generalmente produce infecciones autolimitadas y asintomáticas, que habitualmente cursan con un bajo nivel de replicación vírica³¹.

Presencia aislada de anti-HBc

La detección aislada de anti-HBc puede indicar que la infección por el VHB ocurrió en un pasado lejano y el anti-HBc ha persistido en la sangre más tiempo que el anti-HBs. En otros casos, se ha relacionado la presencia del anti-HBc como único marcador serológico con una reactividad inmunológica cruzada o falsamente positiva.

En raras ocasiones, la presencia aislada de anti-HBc es signo de un bajo nivel de viremia y el HBsAg está por debajo del umbral de detección. Pero las técnicas de biología molecular han podido demostrar que el VHB está presente, así lo describen Jilg et al en el estudio por PCR de muestras de pacientes que presentaban anti-HBc como único marcador³². En España también se ha realizado un estudio de este tipo³³. La presencia de ADN-VHB en el suero de individuos con anti-HBc aislado, parece que es más frecuente en pacientes con anticuerpos frente al VIH³². Esta posibilidad debe tenerse en cuenta, ya que estas personas podrían tener exacerbaciones de la hepatitis B en distintas circunstancias asociadas a la infección por el VIH, como puede ocurrir al inicio del tratamiento antirretroviral (TAR) y tras el desarrollo de mutaciones de resistencia a la lamivudina³⁴.

En usuarios de drogas inyectadas (UDI), entre los que existe un riesgo elevado de infección por el VHB, no es raro la presencia de anti-HBc como único marcador en ausencia de anti-HBs. Generalmente a estos pacientes se les consideraba con riesgo de reinfección y se les aconsejaba la vacunación. En un estudio llevado a cabo en un colectivo de UDI, se ha encontrado que la presencia aislada de anti-HBc confiere resistencia a la reinfección por el VHB, no siendo necesaria la vacunación³⁵.

En un estudio realizado en un grupo de pacientes con anti-HBc aislado, se observó que el 37% presentaba anticuerpos frente al virus de la hepatitis C (anti-VHC), sugiriendo la necesidad de realizar marcadores frente al VHC en este tipo de personas³⁶.

Coexistencia de HBsAg y anti-HBs

Habitualmente, el HBsAg desaparece cuando aparece el anticuerpo anti-HBs, indicando curación de la infección y aclaramiento del VHB. Pero se han descrito

casos de infección por el VHB en sujetos con anti-HBs y con HBsAg simultáneamente. Este patrón serológico se da en individuos vacunados frente a la cepa salvaje del VHB o con inmunidad natural tras la infección por el VHB y que todavía no han aclarado el HBsAg.

Cuando este patrón serológico se presenta en individuos vacunados se debe a una mutación en el aminoácido 145 que produce una alteración en el determinante "a" del HBsAg³⁷. Los anticuerpos neutralizantes no pueden unirse a él, por lo que no son protectores y permiten la infección por el VHB mutante.

1.1.7. Mecanismos de transmisión

El reservorio del VHB lo constituyen los individuos infectados. Se ha detectado HBsAg en casi todos los líquidos corporales de las personas infectadas: saliva, líquido seminal, líquido cefalorraquídeo, líquido ascítico, leche, líquido sinovial, jugo gástrico, líquido pleural y orina (Tabla 1-5). Algunos de estos líquidos corporales, especialmente el semen y la saliva, son infecciosos, aunque menos que el suero.

Las vías de transmisión más comunes son: parenteral/percutánea, sexual, vertical (perinatal) y horizontal (contacto físico).

Tabla 1.5. Concentración de VHB en líquidos corporales

Alta	Moderada	Baja/No detectable
sangre suero exudado herida	semen fluido vaginal saliva	Orina heces sudor lágrimas leche materna

1.1.7.1. Transmisión parenteral

Es la más frecuente. Dentro de esta forma habrá que tener en cuenta la transmisión mediada por objetos contaminados, como equipos de inyección, maquinillas de afeitar, cepillos de dientes, agujas de acupuntura, material odontológico y endoscópico, equipos de hemodiálisis, de laboratorio, etc. La inoculación, advertida o accidental, de sangre y sus derivados es la principal vía de infección. Por ello, los grupos que por enfermedad, profesión o comportamiento adictivo mantienen contacto con ellos, presentan tasas más elevadas de infección: UDI, transfundidos, hemofílicos, hemodializados, personal sanitario y de instituciones cerradas.

1.1.7.2. Transmisión sexual

La hepatitis B es una enfermedad de transmisión sexual (ETS) frecuente. El mecanismo de transmisión sexual del VHB es muy importante en la difusión del virus en todo el mundo y tiene lugar tanto en las relaciones homosexuales como en las heterosexuales. Según estudios realizados en Estados Unidos se observa, que en el periodo 1994-1998, el riesgo mayor de las infecciones por VHB ha sido en las personas con actividad heterosexual (39,8%), seguido por los hombres homosexuales (14,6%) y los UDI (13,8%)³⁸.

1.1.7.3. Transmisión vertical

Se produce en niños nacidos de madres portadoras de HBsAg o de madres que padecen hepatitis B aguda en el tercer trimestre de embarazo o en el puerperio inmediato. La probabilidad de transmisión transplacentaria del VHB es 17 veces mayor cuando la madre presenta HBeAg, dependiendo también de la concentración de ADN-VHB en el suero de la madre y de otros factores³⁹.

La transmisión perinatal es rara en Norteamérica y en Europa Occidental pero se da con gran frecuencia en el lejano Oriente y en otros países en desarrollo, donde supone la principal forma de perpetuación del VHB.

1.1.8. Epidemiología

El número de individuos infectados en la actualidad por el VHB en todo el mundo se cifra en unos 360 millones y se estima que entre un 3% y un 5% de la población mundial es portadora del VHB; más de 520.000 personas mueren al año (50.000 por hepatitis B aguda y 470.000 por cirrosis o cáncer de hígado)⁴⁰.

La prevalencia de infección y los patrones de transmisión varían según las áreas geográficas⁴¹. Entre el 5-15% de la población es portadora del VHB en África, Latinoamérica, Europa Oriental, Sudeste de Asia y las islas del Pacífico, a excepción de Australia, Nueva Zelanda y Japón.

En otras regiones, como Estados Unidos, la tasa de infección por el VHB ha disminuido en los últimos años, aunque se siguen infectando entre 150.000 y 450.000 personas al año³⁸, a pesar de la existencia de programas de vacunación en las poblaciones más expuestas.

La prevalencia de la infección por el VHB, sus modos de transmisión y las distintas prácticas de riesgo cooperan para modular los distintos patrones geográficos, desde el punto de vista epidemiológico. En el Extremo Oriente y en África, la infección por el VHB es predominante en los recién nacidos y en los niños pequeños que se perpetúa mediante un ciclo de transmisión materno-neonatal. En Norteamérica y Europa Occidental, la hepatitis B es fundamentalmente una enfermedad de la adolescencia y de las primeras etapas de la vida adulta, periodos de la vida en los que suelen ser más frecuentes los contactos sexuales y la exposición percutánea.

En España, las hepatitis víricas son enfermedades de declaración obligatoria desde 1982, con comunicación numérica y de forma agregada hasta 1996. A partir de 1997, pasaron a notificarse individualizadamente y de forma desagregada los casos de hepatitis A, hepatitis B y "otras hepatitis víricas". En los últimos años se ha observado un descenso en la incidencia de todas las hepatitis. Tras un aumento hasta 1985 y 1986, con una incidencia anual de 116 por 100.000 habitantes, se inicia un descenso progresivo del número de casos, registrándose en el año 2000 una incidencia anual de 8,28 por 100.000 habitantes. Concretamente, en el año 2000 la tasa de hepatitis B fue de 2,24 por 100.000 habitantes, con diferencias según las diversas Comunidades Autónomas. Las mayores tasas se registraron en

Andalucía (2,77) y en Asturias (2,76), mientras que la tasa más baja la presenta Cataluña (0,98)⁴².

Según una encuesta seroepidemiológica realizada durante 1996 en población española de 2 a 39 años asistida en centros de atención primaria⁴³, España se clasifica como país de baja endemicidad frente a la hepatitis B. La prevalencia de anti-HBc en las 3.932 personas analizadas, aumenta en función de la edad, siendo prácticamente nula en niños de 2 a 5 años, muy baja en menores de 14 años y del 9,8% en el grupo de 30-39 años. El porcentaje de portadores crónicos de HBsAg (0,8%) aumenta con la edad, alcanzando el 1,9% en el grupo de 30 a 39 años.

En la Comunidad de Madrid se realizó una encuesta seroepidemiológica en 1988, en población general con una muestra global de 1.781 personas mayores de 2 años, encontrándose una prevalencia de anti-HBc positivo del 20,8% y un 2% de portadores del HBsAg⁴⁴. Analizando por grupos de edad, en las personas de más de 55 años se observó un mayor porcentaje de positividad frente al anti-HBc (34,7%), mientras que el grupo de personas entre 20-39 años tuvo mayor tasa de portadores del HBsAg (2,9%).

En la II Encuesta de Serovigilancia de la Comunidad de Madrid⁴⁵ realizada en 1993-1994, se analizaron 2.137 personas con edades comprendidas entre 2 y 60 años. El 5,7% de la población estudiada acudió a extraerse sangre por motivos relacionados con la hepatitis y el 20,5% presentó anti-HBc positivo; mientras que en el grupo de personas que acudió por otros motivos, se detectó anti-HBc positivo en un 7,5%. La seroprevalencia de anti-HBc fue significativamente más alta en los grupos de edad de 21-30 años y en el de 31-40 años. Entre los sujetos con anti-HBc positivo, el 13,1% eran portadores del HBsAg, pero este porcentaje fue significativamente mayor ($p < 0,0002$) entre las personas que acudieron a extraerse sangre por motivos relacionados con la hepatitis.

En mayo de 2002, se ha publicado la III Encuesta de Serovigilancia de la Comunidad de Madrid⁴⁶, realizada en el año 2000 en población de 2 a 60 años, residente en la Comunidad de Madrid. No se ha detectado ningún infectado entre los niños menores de 11 años, edades en las que predomina la transmisión vertical. A partir de los 21 años se observa un aumento progresivo en la prevalencia de anti-HBc, que va desde el 5,2% hasta el 20% en el grupo de personas entre 41-60 años. Si se compara esta prevalencia con la obtenida en 1993 (II Encuesta) se observa un descenso en los grupos de 21-30 y 31-40 años. Para los portadores de HBsAg se

encontró una prevalencia del 0,8% en la población de 2-60 años. Esta cifra es inferior a la comunicada en la encuesta de 1993 (1,1%) y nos sitúa en niveles de baja endemicidad (0,2-0,9%), patrón típico de países como Estados Unidos, Europa Occidental y Australia y caracterizado por afectar a adolescentes y adultos. En cuanto a la cobertura vacunal frente a la hepatitis B, el estudio se realizó en niños, excluyendo a los que no les correspondía estar vacunados según el calendario establecido por la Comunidad, observándose tasas menores en los niños de 11 a 15 años, en relación con los más pequeños.

1.1.9. Inmunoprofilaxis de la hepatitis B

Las medidas para evitar la difusión de la infección por el VHB, son identificar a las personas infectadas y proteger a la población susceptible evitando en lo posible su exposición al virus y efectuando una profilaxis adecuada mediante:

- 1) Medidas generales de carácter sanitario e higiénico.
- 2) Inmunización pasiva administrando inmunoglobulina específica en los casos de postexposición al virus.
- 3) Inmunización activa (vacunación).

Existen dos tipos de vacunas comercializadas frente a la hepatitis B: las derivadas del plasma y desde 1984 las producidas por ingeniería genética. Las primeras se obtienen mediante la concentración, purificación e inactivación del HBsAg extraído del plasma de portadores crónicos. A pesar de tener una buena eficacia y probada seguridad no se utilizan mucho tras la aparición del sida, debido en parte al miedo hacia un producto obtenido de plasma humano.

Las vacunas producidas por ingeniería genética se obtienen al injertar el gen del HBsAg dentro de una levadura con posterior fermentación, multiplicación, extracción del HBsAg y purificación. Los estudios realizados con estas vacunas, han demostrado su eficacia, generando una respuesta de anticuerpos similar a la obtenida con la vacuna plasmática. Su seguridad es muy buena, no se utiliza plasma humano y su inocuidad ha sido también probada, con la ventaja adicional de un menor coste económico y una producción ilimitada.

Los dos tipos de vacunas son generalmente bien toleradas, producen algunas reacciones adversas que son leves, poco frecuentes y transitorias como dolor en el punto de inyección, hinchazón o induración.

La vacuna se administra mediante inyección intramuscular en la zona del deltoides. La pauta vacunal estándar consiste en administrar tres dosis distribuidas en los meses 0, 1 y 6. Otra pauta que se ha recomendado para la obtención rápida de anticuerpos es de cuatro dosis, tres administradas con un mes de diferencia y una cuarta a los doce meses de la primera.

La respuesta vacunal, se mide al mes de la tercera dosis, se calcula que entre un 85 a 95 % de los individuos inmunocompetentes desarrollan una respuesta protectora de anticuerpos (con un título de anti-HBs superior a 10 mUI/ml). Los individuos inmunodeprimidos, pacientes sometidas a diálisis y personas de edad avanzada consiguen peor respuesta a la vacuna.

Las estrategias de vacunación varían según las zonas y las vías de transmisión del virus dentro de ellas. Según el documento de consenso elaborado por expertos internacionales reunidos en Ginebra en septiembre de 2002, aconsejan implementar los programas de vacunación universal en recién nacidos en todos los países, pero sin olvidar la necesidad de inmunizar a los individuos de alto riesgo de infección⁴⁰.

En España se inició la vacunación frente a la hepatitis B en 1982 y se recomendó de forma selectiva a los colectivos de mayor riesgo. En 1990 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, acordó recomendar la vacunación frente al VHB a los siguientes grupos de población:

1. Recién nacidos, hijos de madres portadoras
2. Personas que practican punciones cutáneas frecuentes, no controladas mecánicamente (UDI, etc.)
3. Personal sanitario y parasanitario que tenga contacto frecuente con sangre y agujas, especialmente el personal que esté en periodo de formación.
4. Otro personal que trabaja en centros sanitarios, en función de su grado de exposición a materiales o productos potencialmente infectados.
5. Población reclusa y personal que trabaja en contacto con ella.
6. Receptores habituales de factores de coagulación.
7. Personas que van a ser sometidas a transfusiones múltiples.
8. Pacientes sometidos a hemodiálisis.
9. Personas deficientes mentales que están acogidas en instituciones, y personal que trabaja en contacto con ellas.

-
10. Población que cambia frecuentemente de pareja (homosexuales y heterosexuales).
 11. Convivientes y contactos sexuales de portadores.
 12. Viajeros que vayan a residir más de seis meses en estrecha convivencia con habitantes de zonas de alta endemia.
 13. Personas que viajan frecuentemente a zonas de alta endemia, cuando se presuma la posibilidad de establecer contactos sexuales.
 14. Casos concretos donde concurren circunstancias específicas que lo aconsejen.

En 1992, la ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones (creada por acuerdo del Consejo Interterritorial), acordó recomendar a todas las Comunidades Autónomas que, en la medida de sus posibilidades, desarrollaran un programa de vacunación frente a la hepatitis B en adolescentes.

Hoy día está comercializada en España una vacuna combinada frente a la hepatitis A y hepatitis B, de eficacia, seguridad y reacciones adversas semejante a las de las vacunas monovalentes. La pauta de vacunación es también de 0, 1 y 6 meses. Está indicada en los casos que precisen inmunización activa frente a los virus A y B de la hepatitis.

1.2. VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA (VHD)

1.2.1. Virología

El agente delta mide de 35 a 37nm y tiene una estructura híbrida. Su nucleocápside expresa el antígeno delta, que no muestra ninguna analogía con ninguno de los antígenos del VHB, y contiene el genoma viral. El núcleo del virus está encapsulado dentro de un envoltorio externo de HBsAg⁴⁷. El genoma es circular monocatenario y pequeño, con características de los viroides.

El VHD es un virus ARN defectivo que coinfecta con el VHB y que necesita de su ayuda funcional para su replicación y expresión⁴⁸. En general, la infección por el VHD ocasiona una lesión hepática más grave que la producida por el VHB, y una supresión de la replicación del VHB.

1.2.2. Historia natural

El VHD puede infectar a una persona simultáneamente con el VHB (coinfeción) o sobreinfectar a un individuo que ya estaba infectado con el VHB (sobreinfección). Dado que el VHD depende por completo del VHB, la duración de la infección por VHD viene determinada por la duración de la infección por VHB y no puede rebasarla.

En pacientes HBsAg positivo, asintomáticos, con hepatitis B aguda y crónica existe mayor prevalencia de infección por el VHD que en los portadores crónicos asintomáticos del HBsAg⁴. La infección simultánea por ambos virus puede conducir a una hepatitis grave o fulminante con más asiduidad que la infección aislada por VHB, así, las hepatitis fulminantes son más frecuentes en áreas geográficas de alta prevalencia de infección delta.

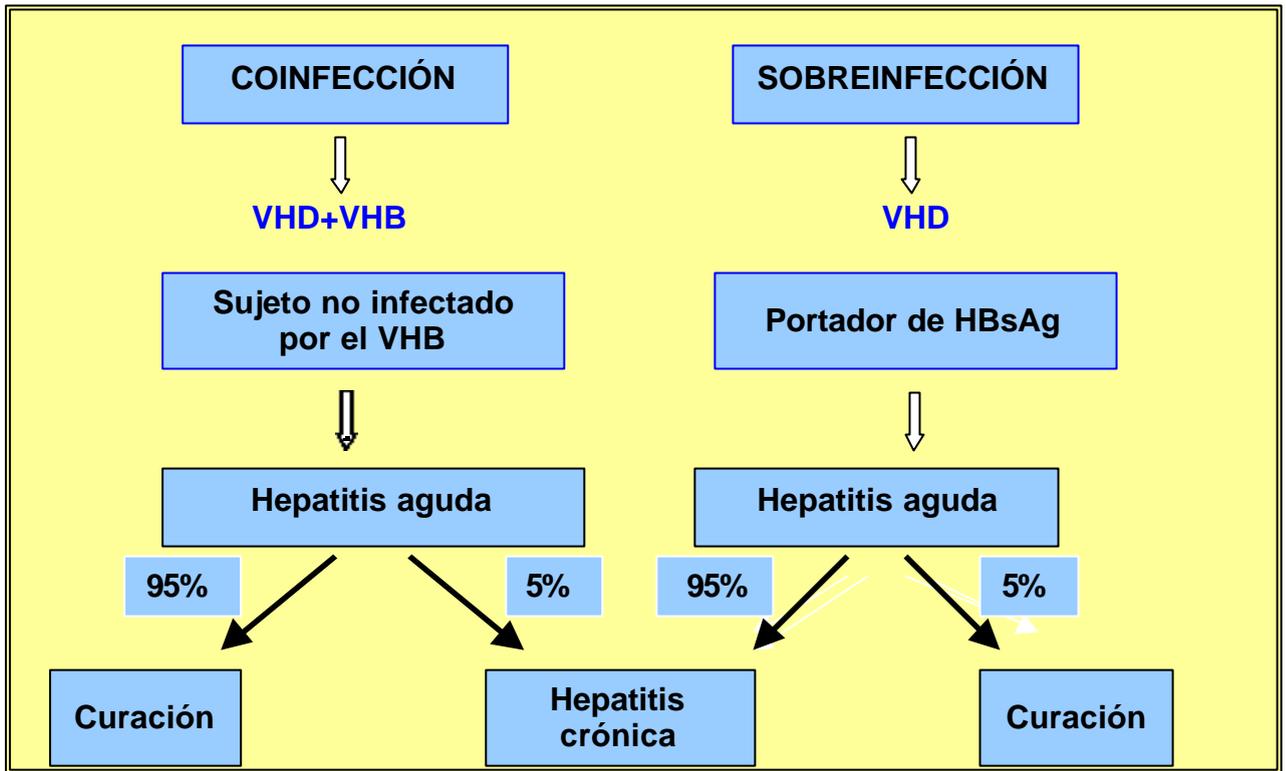
La coinfección por el VHB y el VHD, aunque puede ser grave en la fase aguda, generalmente tiene un curso clínico autolimitado, ya que el VHD no sobrevive cuando la infección por VHB queda resuelta, lo que ocurre en alrededor de un 95% de los casos (Fig. 1-1).

La sobreinfección por VHD en un portador crónico del HBsAg suele tener una menor gravedad en la fase aguda, pero condiciona en la mayoría de ocasiones una hepatitis crónica delta, que cursa con un mayor daño histológico que la hepatitis B aislada⁴⁹.

En la mayoría de los pacientes coinfectados por VHB y VHD, la replicación del virus B está suprimida, sin que esto se manifieste en la expresión del HBsAg. Sin embargo, suele observarse una desaparición del HBeAg, como signo de la supresión de la replicación del VHB⁵⁰. Ocurre como si la mayor parte de la producción de HBsAg fuera empleada para la generación de partículas delta, en detrimento para la producción de viriones B.

Cuando los pacientes coinfectados por el VHB y VHD, también presentan infección por el VIH, tienen pérdida de la inhibición de la replicación del VHB, por presencia del VHD, y se favorece la replicación intensa y conjunta de ambos virus⁵¹. La explicación de este hecho, está en el trastorno inmunitario que existe en los pacientes infectados por el VIH, que permite un escape viral B y D. A menudo, en estos individuos, la hepatitis crónica D cursa con antígeno VHD (HDAg) detectable en suero, circunstancia excepcional en los pacientes inmunocompetentes⁵².

Fig.1.1. Esquema de la infección por el VHD



1.2.3. Marcadores serológicos

El antígeno del VHD se expresa sobre todo en los núcleos de los hepatocitos y ocasionalmente aparece en el suero. Durante la fase aguda de la infección por VHD predomina el anti-VHD de tipo IgM y han de transcurrir de 30 a 40 días desde la aparición de los síntomas para que pueda detectarse anti-VHD IgG. En la infección autolimitada, el anti-VHD está presente en títulos bajos y de forma transitoria. En la infección crónica, el anti-VHD circula en concentraciones elevadas y se detectan anti-VHD de tipo IgM e IgG (Tabla 1-6). Durante la replicación del VHD se pueden detectar HDAg en el hígado y ARN-VHD en el suero e hígado.

Cuando un paciente con hepatitis aguda tiene HBsAg y anti-VHD en el suero, la determinación de anti-HBc IgM es útil para establecer la relación entre las infecciones por VHB y VHD. Aunque no diferencia de forma absoluta la infección aguda por VHB de la crónica, la presencia de anti-HBc IgM es un índice fiable de

infección reciente. En la coinfección por VHB y VHD, se detecta anti-HBc IgM, mientras que en la sobreinfección el anti-HBc será del tipo IgG (Tabla 1-6).

El VIH interfiere en la replicación del VHB, lo que implica que en las coinfecciones por ambos virus con frecuencia el HBsAg se negativice⁵³. Por tanto, ante un cuadro de hepatitis aguda, aunque el resultado de HBsAg sea negativo, es recomendable realizar pruebas serológicas para descartar VHD. En el caso de la sobreinfección, no ocurre lo mismo, lo habitual es que el paciente desarrolle una infección persistente por el VHB y el VHD, y muy pocas veces se produce el aclaramiento de ambos virus⁵⁴.

Tabla 1.6. Hepatitis delta, Patrones serológicos e interpretación

HBsAg	Anti-HBc IgG	Anti-HBc IgM	HBeAg	Anti-HBe	Anti-VHD Total	Anti-VHD IgM	Anti-HBs	Interpretación
Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	(1)
Positivo	Positivo	Negativo	Pos/Neg	Pos/Neg	Positivo	Positivo	Negativo	(2)
Positivo	Positivo	Negativo	Pos/Neg	Pos/Neg	Positivo	Negativo	Negativo	(3)

(1). - Coinfección aguda por el VHB y el VHD

(2). - Infección crónica por el B con Sobreinfección aguda por VHD, niveles bajos de anti-VHD; con sobreinfección crónica niveles altos de anti-VHD

(3). - Infección crónica por VHB y recuperación de la infección por VHD, niveles altos de anti-VHD.

1.2.5. Epidemiología

La infección por VHD tiene una distribución mundial, pero existen dos modelos epidemiológicos. El primero se da en los países mediterráneos: África del Norte, Europa del Sur y Oriente Próximo, donde la infección por VHD es endémica en los individuos con hepatitis B y la enfermedad se transmite sobre todo por vías no percutáneas, especialmente por difusión familiar y contagio sexual. Además, se considera que la infección por VHD es endémica en algunos territorios de la antigua

Unión Soviética, Oriente Medio y el Amazonas. El segundo modelo se localiza en zonas no endémicas, como Estados Unidos y Norte de Europa, la prevalencia del VHD es baja, si bien en los UDI y en sujetos politransfundidos portadores del HBsAg se ha observado una alta prevalencia.

Los movimientos migratorios y las conductas humanas que facilitan el contacto percutáneo influyen de manera importante en la introducción y extensión de la infección por VHD. A veces aparecen brotes de hepatitis D, como ocurrió en pueblos de Sudamérica o en algunas ciudades de EEUU, estos hechos pueden contribuir a borrar los límites entre zonas endémicas y de baja prevalencia.

1.3. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

1.3.1. Virología del VIH

El VIH fue aislado, como agente causal de la linfadenopatía (LAV)⁵⁵, en el Instituto Pasteur en 1983. Al año siguiente el grupo de Gallo, describió el virus linfotrópico humano de células T (HTLV-III)⁵⁶. Posteriormente se comprobó que ambas denominaciones correspondían al mismo virus que finalmente se llamó, por acuerdo internacional, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

En 1985 se comercializaron los primeros test serológicos para detectar la presencia de anticuerpos anti-HTLV-III y se realizaron los primeros estudios de confirmación diagnóstica.^{57,58}

En 1986, Clavel et al⁵⁹ describieron un nuevo virus, denominado VIH-2, a partir de pacientes con sida seronegativos al VIH-1. La infección por este virus se localiza fundamentalmente en Africa Occidental, habiéndose detectado algunos casos en otras partes del mundo. Su patogenicidad es claramente inferior a la del VIH-1.

A partir de ahora nos referiremos exclusivamente al VIH-1 que es el causante de la mayoría de los casos de la actual pandemia de sida.

El VIH es un retrovirus ARN perteneciente a la familia de los lentivirus. La característica principal de este grupo de microorganismos es sintetizar ADN a partir del ARN viral, mediante la acción de una ADN polimerasa ARN-dependiente denominada transcriptasa inversa⁶⁰. Esto implica una inversión en la dirección del flujo de la información genética y es una característica exclusiva de los retrovirus.

El VIH está formado por una partícula esférica de 80 a 100 nm, su estructura consiste en una envoltura lipido-proteica y una nucleocápside central denominada *core* en cuyo interior se localiza el material genético y los enzimas necesarios para el ciclo viral: complejo transcriptasa inversa, integrasa y proteasa.

El genoma del VIH está formado por una doble hebra idéntica de ARN de polaridad positiva y está formado por tres genes estructurales y al menos seis genes reguladores⁶¹ (Tabla 1-7). En la forma de provirus, el genoma viral presenta en ambos extremos unas secuencias repetidas (LTR) que participan en la regulación de la transcripción viral.

Tabla 1-7. Genes del VIH y propiedades de las proteínas que codifican

Gen	Proteínas	Peso molecular (KD)	Función
<i>env</i>	gp160	160	Precursor preproteico
	gp120	120	Proteína de la envoltura vírica Interacción con el receptor CD4
	gp41	41	Fusión de membranas
<i>gag</i>	p55	55	Precursor proteico
	p24	24/25	Proteína de la nucleocápside
	p17	17	Proteína de la matriz
	p9	9	Ribonucleoproteína
	p6	6	Ribonucleoproteína, esencial para la encapsidación vírica
<i>pol</i>	Transcriptasa inversa	63	Retrotranscripción
	Integrasa	11	Integración
	Proteasa	15	Procesamiento postransduccional de las proteínas víricas
<i>tat</i>	Tat	14	Transactivador
<i>rev</i>	Rev	19	Regulador del transporte y procesamiento del ARNm
<i>nef</i>	Nef	27	Regulación negativa de CD4 y HLA de clase I Aumento de la infectividad vírica Incremento de la retrotranscripción
<i>vif</i>	Vif	23	Aumenta la infectividad vírica
<i>vpr</i>	Vpr	18	Transactivador vírico. Inducción de apoptosis Transporte del complejo de preintegración
<i>vpu</i>	Vpu	15	Aumenta la liberación de viriones
<i>tev</i>	Tev	26	Activador de <i>tat</i> y <i>rev</i>

1.3.2. Ciclo biológico

El VIH-1 se introduce en el organismo humano y llega a las células linfoides. Las células humanas que son la diana principal de la infección por VIH son los linfocitos CD4+ y los macrófagos.

El ciclo biológico del VIH se divide en dos etapas: la fase temprana, que termina con la integración del ADN proviral en el ADN de la célula y la fase tardía que implica la transcripción del genoma viral y la generación de una progenie infecciosa⁶².

La entrada del VIH en la célula se produce mediante la interacción con dos tipos de receptores: la molécula CD4 y el correceptor vírico. La molécula CD4 es un receptor específico y común a todos los subtipos del VIH y se encuentra presente en la superficie de los linfocitos T "cooperadores", y en las células de la estirpe mononuclear-fagocítica^{63,64}. El correceptor vírico, no es un receptor único sino distintos receptores de quimiocinas siendo los más importantes CCR5 y CXCR4^{65,66}.

El correceptor CCR5 es fundamentalmente utilizado por las cepas del VIH con tropismo por los monocitos (monocitotrópicas, antes llamadas NSI y actualmente cepas R5), y es a su vez el receptor de las quimiocinas RANTES, MIP-1 α y MIP-1 β . El receptor CXCR4 (fusina) tiene como ligando natural la quimiocina SDF-1 y es el principal correceptor de las cepas del VIH que presentan linfocitotropismo, denominadas actualmente X4 (antes SI).

Las quimiocinas que se unen a los correceptores CCR5 y CXCR4, especialmente RANTES y SDF-1, pueden evitar la entrada del VIH a la célula por competición en la unión con sus correceptores e internalización de los mismos. Por otra parte, la existencia de variantes genéticas de los correceptores, especialmente la homocigosis o heterocigosis en la delección δ 32 de CCR5, podría conferir una resistencia a la infección o una variación en la velocidad de progresión de la enfermedad.

La proteína de envoltura del VIH, gp120 se une primero al receptor CD4, produciéndose un desplegamiento en ella y exponiéndose el dominio V3 que interacciona con los receptores de quimiocinas, luego se produce la fusión de membranas y la nucleocápside vírica penetra en la célula, posteriormente se produce la retrotranscripción de una de las hebras de ARN vírico mediante la enzima transcriptasa inversa, que es transportada por el propio virión.

La retrotranscripción supone un complejo proceso que se realiza en el citoplasma de la célula diana⁶⁷. Una vez sintetizado, el ADN es transportado al núcleo y se integra en el genoma celular mediante la acción de una integrasa vírica, constituyendo lo que se denomina un provirus integrado. El proceso de retrotranscripción e integración depende no sólo de factores víricos sino también de factores celulares inducidos en el curso de procesos de activación celular. En linfocitos CD4+ en reposo, una vez internalizado, el genoma vírico es retrotranscrito de forma incompleta, y no se produce la finalización de la retrotranscripción y la integración a menos que la célula sea activada⁶⁸. En linfocitos de sangre periférica de personas seropositivas para el VIH se ha demostrado la existencia de ADN provírico no integrado, que es susceptible de integración y replicación si dichas células son activadas. Una vez integrado, el VIH puede seguir un comportamiento variable: permanecer latente, replicarse de forma controlada o experimentar una replicación masiva con el consiguiente efecto citopático sobre la célula infectada⁶⁹.

1.3.3. Variabilidad genética

Una característica importante del VIH, es su extremada variabilidad genética, lo cual tiene consecuencias epidemiológicas. Su rápida cinética de replicación así como la elevada tasa de mutaciones producidas por errores de la transcriptasa inversa permiten que el VIH se encuentre en el organismo como un conjunto de poblaciones genéticamente distintas, aunque relacionadas entre sí, denominadas cuasiespecies⁷⁰. Esta situación permite al virus escapar rápidamente a presiones selectivas ejercidas tanto por el sistema inmune como por los fármacos antirretrovirales^{71,72}, mediante el desarrollo de poblaciones mutadas que pueden replicarse incluso bajo dichas presiones.

Hay suficientes argumentos para implicar la variación genética del VIH-1 en alteraciones de tropismo, escape a respuesta inmune, resistencia a los fármacos antirretrovíricos y a la fijación de cambios genéticos que conducen a la diversificación en tipos y subtipos⁷³.

El análisis filogenético del VIH-1 permite clasificar a este virus en tres grupos distintos, M, N y O, que probablemente se han originado en diferentes episodios de transmisión. El grupo M (*main*, principal) se subdivide en 10 subtipos genéticamente distintos, denominados con las letras de la A a la J⁷⁴. Aparte hay que considerar el

grupo O (*outlier*)⁷⁵, que con 3 subtipos constituye un grupo muy heterogéneo de virus con una similitud menor del 50% con el VIH-1⁷⁶. Por último, se ha descrito el grupo N (no M no O)⁷⁷. Estos dos últimos grupos son minoritarios habiéndose descrito solamente en individuos provenientes de África Ecuatorial.

Los distintos subtipos y recombinantes del VIH-1 presentan áreas geográficas diferentes de distribución. Así en el mundo occidental, el más importante es el subtipo B; en Europa Oriental son frecuentes las infecciones por subtipos no B (A, D, C, F, G); en África Central y Subsahariana, A, C, y D; y en Tailandia el E y el B.

1.3.4. Mecanismos de transmisión de la infección por el VIH

El VIH infecta exclusivamente al hombre, siendo éste el único reservorio conocido en la naturaleza. Por ello, la transmisión del VIH se produce siempre desde una persona infectada a otra susceptible. La capacidad infectiva del virus es de pocas horas en los objetos contaminados mantenidos en condiciones ambientales.

El VIH se ha aislado de diversos fluidos y tejidos del organismo de las personas infectadas; sin embargo, sólo en algunos se alcanzan concentraciones con capacidad infectiva. Estos son: la sangre, el semen y líquido preseminal, las secreciones vaginales y la leche materna. Aunque el VIH está presente en la saliva, no se ha demostrado que esta pueda transmitir la infección.

El VIH no puede atravesar la piel intacta, por lo que la vía de entrada de la infección en el huésped puede ser a través de la piel dañada por heridas, punciones e incluso por microlesiones, y a través de mucosas aún estando intactas. Se han encontrado células con receptores para el VIH en las mucosas de la boca, vagina, prepucio y recto.

La transmisión es más eficaz, cuando la concentración de virus en los fluidos contaminados es mayor y cuando se ve facilitada su entrada en el organismo de las personas expuestas.

Según lo descrito, los mecanismos por los que se transmite el VIH se reducen a tres: parenteral, sexual y vertical.

1.3.4.1. Transmisión parenteral

El VIH se puede transmitir mediante transfusiones de sangre procedentes de donantes infectados^{78,79}. Asimismo se transmite por trasplantes de órganos y tejidos, inseminaciones artificiales y a través de hemoderivados. No obstante, todos los países desarrollados implantaron desde mediados de los años ochenta medidas obligatorias de realización de la prueba del VIH en todos los donantes y de tratamiento térmico de los hemoderivados para la inactivación del VIH^{80,81}. Estas medidas han hecho desaparecer estos mecanismos de transmisión en los países desarrollados, pero no en los países en vías de desarrollo donde no en todos se controlan sistemáticamente las donaciones sanguíneas.

El uso de drogas inyectadas utilizando un equipo de inyección o materiales contaminados es la práctica de riesgo que ha ocasionado más infecciones en España y es una de las más importantes en el conjunto de los países desarrollados. El riesgo para adquirir el VIH no se debe estrictamente al consumo de drogas inyectadas, sino a la utilización de agujas o equipo de inyección empleados en la preparación de la droga que se hayan contaminado con la sangre de una persona infectada⁸².

La exposición accidental a objetos contaminados que entren en contacto con mucosas, heridas o punciones en la piel es causa esporádica de infecciones. Estas exposiciones se producen en el medio sanitario y también fuera de él^{83,84}. El riesgo de transmisión tras la punción con una aguja u objeto contaminado con la sangre de una persona infectada por el VIH es del 0,3%.

En lugares donde no se aplican adecuadamente las medidas de esterilización de materiales médico-quirúrgicos y odontológicos, existe riesgo de transmisión yatrogénica a través de su utilización. Esta situación se produce actualmente en países con pocos recursos. También se ha descrito la transmisión del VIH en la práctica de acupuntura y tatuajes/piercing cuando no se utilizan materiales desechables.

1.3.4.2. Transmisión sexual

El VIH puede transmitirse en las relaciones sexuales cuando el líquido preseminal, el semen o las secreciones vaginales de una persona infectada entran

en contacto con las mucosas o lesiones cutáneas de una persona susceptible. La transmisión se produce tanto en prácticas heterosexuales como en prácticas homosexuales.

La transmisión se produce de una forma más eficaz con algunas prácticas sexuales:

- El sexo anal se ha asociado a niveles de riesgo mayores que el sexo vaginal, porque la mucosa rectal es menos resistente.
- El sexo oral con vertido de secreciones a la mucosa bucal, podría transmitir la infección aunque el riesgo asociado sería considerablemente menor que el anal o vaginal.

Independientemente de la práctica sexual, el riesgo de transmisión es mayor cuando el sujeto susceptible es la parte receptiva de la relación y menor cuando es la insertiva.

Entre los factores asociados a la transmisión sexual cabe destacar: el número de parejas, desconocimiento del estado serológico del compañero/a sexual, relaciones anales receptivas y presencia de úlceras anogenitales, presencia de una infección sexual, especialmente ulcerativa y relaciones durante la menstruación.

1.3.4.3. Transmisión vertical

El VIH puede transmitirse de la madre infectada al hijo durante el embarazo, en el parto y a través de la lactancia materna. En el parto, es cuando se establece un mayor contacto entre las sangres materna y fetal siendo el riesgo de infección más alto.

La probabilidad de transmisión de la madre infectada al hijo oscila entre el 14% y 39%⁸⁵, pero se ha demostrado que con el tratamiento antirretroviral durante el embarazo, el parto y en los primeros días de vida del niño, se consigue reducir la transmisión en más de seis veces⁸⁶. La cesárea disminuye el riesgo de transmisión madre-hijo al reducir el contacto que se produce en el canal del parto.

1.3.5. Epidemiología de la infección por VIH-1 y SIDA

1.3.5.1. Epidemia mundial

Se estima que al final de 2001 en todo el planeta había 40 millones de personas viviendo con el VIH, de los cuales un 6,7% (2,7 millones) son menores de 15 años. En muchas partes del mundo en desarrollo, la mayoría de las nuevas infecciones se producen en adultos jóvenes, siendo particularmente vulnerables las mujeres. Cerca de una tercera parte de las personas que actualmente viven con el VIH/SIDA tienen entre 15 y 24 años de edad y en su mayor parte desconocen que son portadoras del virus. Muchos otros millones de personas no saben nada o muy poco acerca del VIH para protegerse a sí mismas contra él.

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud y el Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA⁸⁷, publicado en Diciembre del 2001, 24,8 millones de personas han muerto a causa del sida desde comienzos de la epidemia, de las cuales 19,9 millones eran adultos y 5,8 millones eran niños (Tabla 1-8).

Durante el año 2001 se infectaron con el VIH un número estimado de 5 millones de personas, de los cuales un 86% (4,3 millones) corresponden a mayores de 15 años, y se produjeron un total de 3 millones de defunciones atribuibles al sida.

Tabla 1-8. Resumen mundial de la epidemia de VIH/SIDA a diciembre de 2001

Nuevos infectados por el VIH en el año 2001.	Total Adultos Mujeres Menores de 15 años	5 millones 4,3 millones 1,8 millones 800.000
Personas que viven con el VIH/SIDA.	Total Adultos Mujeres Menores de 15 años	40 millones 37,2 millones 17,6 millones 2,7 millones
Defunciones causadas por el sida en el año 2001	Total Adultos Mujeres Menores de 15 años	3 millones 2,4 millones 1,1 millones 580.000
Defunciones totales causadas por el sida desde el comienzo de la epidemia.	Total Adultos Mujeres Menores de 15 años	24,8 millones 19,9 millones 10,1 millones 5,8 millones

ONUSIDA / OMS. Resumen mundial de la epidemia de VIH/SIDA, diciembre de 2001 Suiza, ONUSIDA/01.76S WHO/CDS/CSR/NCS/2001.2

La región del mundo con un mayor número de personas (adultos y niños) que viven con el VIH/SIDA es Africa Subsahariana, con 28,1 millones, seguida de Asia Meridional con 6,1 millones y en tercer lugar América Latina con 1,4 millones (Tabla 1-9).

En Africa Subsahariana, se estima que 3,4 millones de adultos y niños se infectaron durante el año 2001. Desde los inicios de la epidemia han fallecido a causa de enfermedades relacionadas con el VIH más de 19,3 millones de personas y 2,3 millones durante el año 2001.

Africa alberga el 70% de los adultos y el 80% de los niños que viven con el VIH en el mundo y en este continente se han producido un 75% del total de defunciones atribuibles al sida desde los inicios de la epidemia.

La prevalencia estimada de VIH entre adultos de 15 a 49 años de edad varía entre las diferentes regiones del planeta, siendo la más elevada en Africa

Subsahariana con un 8,4%, seguida de la región del Caribe con un 2,2% y de Asia Meridional y América Latina con un 0,5%.

La modalidad de transmisión más importante en la epidemia de VIH/SIDA en el mundo en forma global es la vía heterosexual, la principal en Africa Subsahariana.

Europa Occidental tiene una prevalencia estimada en adultos de 0,3%, la cual ha aumentado ligeramente con relación al año anterior, debido sobre todo a que la terapia antirretroviral está prolongando la vida de las personas con infección por VIH/SIDA. En Europa Occidental hay 560.000 personas (niños y adultos) viviendo con el VIH/SIDA y se produjeron 30.000 nuevas infecciones durante el año 2001.

Las principales modalidades de transmisión en Europa Occidental son en este orden: uso de drogas inyectadas, homosexualidad masculina y prácticas heterosexuales. La vía heterosexual ha tenido un aumento significativo en la mayoría de los países de Europa Occidental en los últimos cinco años.

Tabla 1-9. Características regionales de la epidemia de VIH/SIDA, diciembre de 2001

Región	Adultos y niños que viven con el VIH/SIDA	Adultos y niños infectados por el VIH durante el 2000.	Prevalencia entre adultos* %	Porcentaje de adultos VIH+ que son mujeres	Principales modalidades de transmisión.
Europa Occidental	560.000	30.000	0,3	25	UDI Homosexual
Europa Oriental Y Asia Central	1.000.000	250.000	0,5	20	UDI
Africa Subsahariana	28,1 millones	3,4 millones	8,4	55	Heterosexual
Africa del Norte Y Oriente Medio	440.000	80.000	0,2	40	Heterosexual UDI
Asia Meridional y Sudoriental	6,1 millones	80.000	0,6	35	Heterosexual UDI
Asia Oriental y Pacífico	1.000.000	270.000	0,1	20	UDI Heterosexual Homosexual
América Latina	1,4 millones	130.000	0,5	30	Homosexual UDI Heterosexual
Caribe	420.000	60.000	2,2	50	Heterosexual Homosexual
América del Norte	940.000	45.000	0,6	20	Homosexual UDI Heterosexual
Australia y Nueva Zelanda	15.000	500	0,1	10	Homosexual
TOTAL	40 millones	5.000.000	1,2	48	

ONUSIDA / OMS. Resumen mundial de la epidemia de VIH/SIDA, diciembre de 2001 Suiza, ONUSIDA/01.76S WHO/CDS/CSR/NCS/2001.2

* La proporción de adultos (15 a 49 años de edad) que viven con el VIH/SIDA en el 2001, basándose en las cifras demográficas de 2001.

1.3.5.2. Epidemia en España

Desde 1981, año en el que comenzó la epidemia, hasta el 31 de diciembre de 2001 se han acumulado un total de 62.219 casos de sida, en el 53% de ellos se ha sido notificado ya su fallecimiento⁸⁸.

A partir del inicio de la epidemia de VIH/SIDA en España, el número de casos nuevos de sida aumentó de forma progresiva a lo largo de los años, hasta alcanzar las cifras más altas en 1994 con 7.323 casos. A partir de 1995 se produjo un cambio en dicha tendencia, iniciándose un descenso que se ha mantenido hasta 2001. A este descenso han contribuido en forma muy importante el conjunto de actividades de la lucha contra el sida, tanto en la prevención como la asistencia sanitaria. Sin embargo, la caída más pronunciada (28%) se produjo entre 1996 y 1997, coincidiendo con el uso masivo de las terapias antirretrovirales de alta eficacia. En los años siguientes ha continuado esta tendencia, pero de forma más lenta.

La tendencia descendente descrita afecta a todas las categorías de transmisión del VIH, aunque en distinta proporción. La incidencia de sida en los UDI ha seguido disminuyendo en los últimos años, mientras que en las categorías de homosexual y de heterosexual apenas ha variado desde 1999. Los casos de sida por transmisión vertical son los que proporcionalmente han sufrido una caída mayor, debido a la recomendación desde 1994 del tratamiento con zidovudina a las mujeres embarazadas infectadas por el VIH.

En el año 2001 se estima un total de 2.300 casos nuevos de sida, corregidos por retraso en la notificación. Esto implica una incidencia anual en el año 2001 de 5,8 por 100.000 habitantes.

Cuatro de cada cinco casos fueron hombres (81,2%), más de la mitad (51,8%) tenían entre 30 y 39 años de edad, y sólo el 0,3% eran menores de 13 años.

Entre los casos de sida notificados a diciembre de 2001 la principal categoría de transmisión continúa siendo la de UDI (52,2%), en segundo lugar la transmisión heterosexual (23,7%) y en tercer lugar la transmisión homo/bisexual (13,5%). Los casos de transmisión vertical suponen un 0,3% del total.

Tanto en hombres como en mujeres, la categoría de transmisión más frecuente fue la de usuarios de drogas inyectadas, con un 53% y 48% respectivamente y el segundo lugar de ambos sexos lo ocupó la transmisión heterosexual con el 20% y 40% de los casos.

Con el transcurso de la epidemia de sida en España, se ha producido una evolución de las características epidemiológicas de las personas que se diagnostican de esta enfermedad. El porcentaje de casos que son o han sido UDIs ha disminuido progresivamente en los últimos años, pasando del 69,6% en 1990 al 52,2% en 2001, aunque continúa ocupando el primer lugar en las categorías de transmisión. La proporción de casos en hombres homo/bisexuales que superó el 20% en los primeros años de la epidemia, disminuyó hasta el 11,1% en 1997, pero en los últimos años ha vuelto a aumentar. El porcentaje de casos de sida atribuidos a la transmisión heterosexual ha ido aumentando de forma progresiva, pasando del 7,5% en 1990 al 23,7 en 2001.

La proporción de mujeres aumentó ligeramente en los últimos años, pasando del 17,8% de los casos de sida diagnosticados en 1990 al 22,1% en 2000, aunque en el 2001 ha disminuido hasta el 18,8%.

La media de edad al diagnóstico de sida ha ido aumentando a lo largo del tiempo, se mantuvo por debajo de los 30 años hasta 1988 y después ha llegado hasta 38,7 años en 2001. Este aumento ha sido muy evidente en los UDI, que han pasado de 26 años a mediados de los 80 a 36 años en 2001. En las restantes categorías también se observa un progresivo desplazamiento de los diagnósticos de sida hacia edades mayores pero no tan pronunciado.

Este aumento de la edad media, al menos en algunos grupos de población, refleja que la afectación por el sida ha sido menor en las nuevas generaciones, mientras que las que fueron inicialmente más afectadas continúan en la actualidad teniendo un mayor peso en la epidemia.

Con relación a la distribución geográfica del sida en España, la enfermedad afecta a todas las provincias y comunidades autónomas. Existen grandes diferencias geográficas en la incidencia de esta enfermedad debido a los distintos momentos en que irrumpió el sida, las características sociales y demográficas y el grado de penetración de los diferentes estilos de vida en cada lugar.

Considerando globalmente todas las categorías de transmisión, las tasas medias anuales provinciales para el período 1998-2001 más elevadas se localizaron en Baleares, Madrid y Barcelona, y las menores se distribuyeron por las provincias del interior peninsular.

La Comunidad de Madrid presenta un total de 14.157 casos de sida notificados a diciembre de 2000⁸⁹, de los cuales un 63,5 % (8.990) ha fallecido. Un

78,2% corresponde a hombres y un 21,8% corresponde a mujeres. La categoría de transmisión más frecuente es el uso de drogas inyectadas, seguida de la transmisión homo/bisexual y en tercer lugar la transmisión heterosexual.

Un estudio de seroprevalencia de VIH-1 en la población española realizado por Castilla y colaboradores⁹⁰, a partir de una muestra representativa de la población española de 15 a 39 años en 1996, mostró una prevalencia de 4,3 por 1.000 habitantes de 15 a 39 años y de 5,6 por 1.000 habitantes de 20 a 39 años, observándose mayor prevalencia en hombres y en residentes de zonas urbanas. En este mismo estudio se estimó un rango de 110.000 a 140.000 personas viviendo con el VIH-1 en España en 1996.

El estudio realizado en los pacientes que consultan por sospecha de presentar alguna enfermedad de transmisión sexual (ETS) durante los años 1998 y 1999⁹¹, mediante la metodología de anónimo no relacionado, con datos provenientes de seis centros de ETS, mostró una prevalencia del VIH-1 del 3,2%. La seroprevalencia en los hombres fue 3,3 veces mayor que en mujeres y el grupo de edad más afectado fueron las personas de 30 a 34 años, con un 5,3%. El grupo con mayor prevalencia fue el de los UDI con un 39,1%, seguido de los homosexuales con un 14,1%, en tercer lugar los heterosexuales con un 14,1%.

La seroprevalencia de personas tienen parejas sexuales que son usuarios de drogas inyectadas, se estimó para 1997 en un 5,1%, según un estudio realizado por Gómez y colaboradores en 31 centros que efectuaban pruebas de VIH en España⁹², observándose un aumento en la prevalencia en estas personas del 3,4% en 1995 a 5,1 en 1997, que no llegó a ser estadísticamente significativa. La mayor prevalencia de VIH observada en este estudio fue la de los UDI con un 16,1%, seguida del grupo de hombres homo/bisexuales con un 5,1% al igual que las parejas sexuales de los UDI. Además en este estudio se exploran aspectos acerca de la intervención sanitaria, encontrándose que el 47% de los centros realizaba en todos los pacientes consejo tanto antes como después de la prueba de VIH y un 32% de los centros encuestados tiene una sistemática de actuación sobre las parejas que se diagnostican positivas al VIH.

Un estudio multicéntrico realizado en clínicas de ETS, durante el periodo 1992-2000, revela que la seroprevalencia del VIH ha ido disminuyendo de forma marcada e ininterrumpida desde el 13,6% en 1992 hasta el 2,5% en 2000, siendo ésta la tendencia predominante en la mayoría de las categorías de transmisión.

Entre los UDI la seroprevalencia ha descendido desde el 38,4% al 22,2% en el periodo 1992-2000. En los hombres homosexuales ha pasado del 16,9% en 1992, hasta situarse en torno al 10% en 1996, y después se ha mantenido con oscilaciones. También ha caído la seroprevalencia en mujeres que ejercen la prostitución, desde valores del 8,4% hasta el 0,8%. Este descenso se ha debido en gran parte a que cada vez son menos las prostitutas que consumen drogas inyectadas, excluyendo estas, las cifras de seroprevalencia van desde el 2,5% en 1992 hasta el 0,7% en 2000.

1.3.6. Diagnóstico de la infección por el VIH

La infección por VIH puede ser identificada en el laboratorio de diferentes formas:

1. Métodos indirectos, ponen de manifiesto la respuesta inmune del huésped:

- Pruebas de screening.
- Pruebas de confirmación.

2. Métodos directos, ponen de manifiesto la presencia del virus o de sus componentes:

- Determinación de antígenos virales (p24).
- Cultivo del virus.
- Identificación de ácidos nucleicos.

1.3.6.1. Métodos Indirectos

La determinación de anticuerpos frente al VIH en el suero, es el primer paso que debe realizarse para establecer si una persona está infectada o no por este retrovirus⁹³.

Para identificar la presencia de anticuerpos en primer lugar se utilizan las pruebas de screening, que permiten realizar gran número de análisis, a bajo coste, de fácil ejecución y alta sensibilidad. El método mas aceptado dentro de este grupo es el enzimoimmunoanálisis (EIA).

Posteriormente debe realizarse el diagnóstico de confirmación con métodos de máxima especificidad, denominados confirmatorios. De ellos los mas

extendidos son el Western blot (WB) o inmunotransferencia, la inmunofluorescencia (IFI), la radioinmunoprecipitación (RIPA) y enzimoimmunoanálisis de tipo lineal (LIA).

La seropositividad se define por la demostración de la presencia de anticuerpos frente a las proteínas virales, con reactividad repetida en las pruebas de screening y posteriormente con alguna de confirmación⁹⁴.

1.3.6.1.1. Pruebas de screening.

El método más utilizado es el enzimoimmunoanálisis (EIA). Su principio básico es la utilización como antígenos de proteínas víricas, parcialmente purificadas, obtenidas del lisado de células o del sobrenadante de cultivos celulares infectados por el VIH en crecimiento (EIA de primera generación), o por medio de proteínas recombinantes o péptidos sintéticos (EIA de segunda generación). Estos últimos son más sensibles y más específicos que los de primera generación.

Dependiendo del mecanismo empleado para detectar la presencia de anticuerpos en la muestra hay distintos EIA: indirecto y competitivo. En el EIA indirecto, el antígeno viral se fija a un soporte sólido y se incuba con el suero problema. Después se revela con una antiglobulina humana tipo IgG marcada con una enzima (peroxidasa, fosfatasa alcalina), que reacciona con un substrato específico de forma proporcional a la cantidad de anticuerpos anti-VIH presentes. Con este método se detectan anticuerpos de tipo IgG.

La técnica del EIA competitivo se basa en la distinta afinidad que presentan los anticuerpos exógenos marcados frente al VIH y los del suero problema al enfrentarse con un lisado viral fijado en un soporte sólido. Los EIA indirectos son más sensibles y los EIA competitivos son más específicos^{93,94}.

Los actuales EIA de tercera generación son capaces de detectar toda clase de anticuerpos no sólo de tipo IgG, lo cual implica mayor sensibilidad para reconocer la fase de primoinfección por VIH ya que la IgM es el primer marcador que aparece, también es muy útil para diagnosticar la infección pediátrica (IgM e IgA)⁹⁵.

Dentro de los EIA aparecidos últimamente cabe destacar dos técnicas: EIA de tipo sándwich (tercera generación) y EIA de captura. Utilizan como antígenos

péptidos sintéticos y proteínas recombinantes específicos del VIH-1 (en muchos ensayos junto con los del VIH-2).

La sensibilidad de los EIA de tercera generación es muy buena⁹⁶, lo cual asegura que un resultado negativo, en la mayoría de los casos, significa que una persona no está infectada. Esto hace que sea la técnica a emplear en el screening de gran número de muestras. Por otra parte, su gran sensibilidad hace que exista la posibilidad de falsos positivos, por lo cual es necesario utilizar una prueba de confirmación.

Se han descrito falsos positivos en mujeres embarazadas⁹⁷ caso de enfermedades de tipo autoinmune, procesos linfoproliferativos y en pacientes africanos (mayor heterogeneidad del virus en Africa y la hipergammaglobulinemia debida a infecciones parasitarias), en ellos también se puede encontrar falsos negativos.

Hay una serie de EIA rápidos que permiten detectar sin necesidad de instrumental alguno la presencia de anticuerpos Anti-VIH1/2. Existen dos métodos: de aglutinación y de inmunoadherencia (*dot-blot*).

La técnica de aglutinación utiliza péptidos recombinantes o sintéticos, se realiza con partículas de látex, gelatina o hematies sensibilizados con proteínas del VIH.

La sensibilidad y especificidad de estas pruebas son semejantes a los EIA convencionales. Están especialmente recomendados en países del Tercer Mundo donde no hay instrumentos o personal especializado, en países occidentales en situaciones extrahospitalarias y en cualquier lugar donde se necesite la realización urgente de la prueba (se realiza en un tiempo de 8 a 10 minutos).

Desde que en 1991 la FDA (Food and Drug Administration) aprobó la primera prueba combinada de screening para VIH1/2, han aparecido posteriormente técnicas para detectar simultáneamente anticuerpos frente a varios virus (VIH1/2, HTLV-I y HTLV-II)⁹⁸ y otras para la detección de antígeno p24 y anticuerpos frente al VIH-1⁹⁹, con el propósito de reducir el periodo ventana en la primoinfección. Hoy día el ensayo combinado VIH-1/2 se utiliza mucho en países desarrollados, su sensibilidad y especificidad son buenas y su mayor utilidad es en bancos de sangre.

En los últimos años, se incorporó al mercado una prueba rápida para detectar anticuerpos frente a VIH-1 grupo M, VIH-1 grupo O y VIH-2, con una

metodología sencilla y barata que resulta muy útil en los países donde los medios técnicos son escasos¹⁰⁰.

1.3.6.1.2. Pruebas de confirmación

Existen varias técnicas para poder confirmar los resultados obtenidos en el screening: Western blot (WB), Inmunofluorescencia (IFI), Radioinmunoprecipitación (RIPA), LIA y modificaciones (RIBA, Matrix, Pepti lav etc.)

La prueba de confirmación más utilizada actualmente es la técnica de Western blot, debido a su especificidad. Este test emplea antígenos virales obtenidos por cultivo celular; después, mediante electroforesis se separan las distintas proteínas víricas según sus pesos moleculares y se transfieren a un papel de nitrocelulosa, poniéndose éste en contacto con el suero problema. Los anticuerpos se detectan añadiendo una anti-IgG humana marcada con una enzima (peroxidasa) que produce unas bandas coloreadas al añadir un substrato. De esta forma se detectan anticuerpos específicos frente a las distintas proteínas del VIH-1. El mayor problema que presenta la técnica de WB es la interpretación de resultados. Desde el punto de vista diagnóstico hay que considerar la presencia de reactividad frente a las siguientes proteínas:

gp 160	precursora de la envoltura	env
gp 120	glucoproteína externa	env
gp 41	glucoproteína transmembrana	env
p 55	precursora del core	gag
p 40	precursora del core	gag
p 24	proteína principal	gag
p 17	proteína de la matriz	gag
p66	transcriptasa inversa	pol
p 51	transcriptasa inversa	pol
p 32	endonucleasa	pol

Existen varios criterios mínimos de positividad del Western blot para la infección por VIH-1 definidos por varias organizaciones¹⁰¹ (Tabla 1-10).

Tabla 1-10. Criterios de positividad para el VIH por la técnica de WB

CRITERIO	REACTIVIDAD FRENTE AL MENOS
Organización Mundial de la Salud (OMS)	Dos glucoproteínas cualquiera de: gp160/gp120/gp41
Food and Drug Administration (FDA)	p24 + p32 + (gp41 o gp120 o gp160)
Cruz Roja Americana	Una proteína de cada gen estructural (env, gag y pol)
Consortium for Retrovirus Serology and Standardization (CRSS)	p24 + (gp41 o gp120 o gp160) ó p32 +(gp41 o gp120 o gp160)
Association of State and Territorial Public Health Laboratory Directors/Center for Disease Control	p24 + (gp41 o gp120 o gp160) ó gp41 + (gp120 o gp160)

Hay consenso en todos los criterios en definir un WB negativo como aquel que no presenta ninguna banda y WB indeterminado a aquel que presenta bandas que no corresponden a las del mínimo de positividad utilizado, y puede darse en distintas situaciones:

- Reactividad cruzada con otros retrovirus como el VIH-2.
- En los períodos precoces de la infección VIH, semanas o meses antes de la seroconversión total.
 - Enfermedad avanzada, por presencia de inmunocomplejos y deterioro inmunológico grave, se puede ver reducido el título de anticuerpos circulantes.
 - En niños nacidos de madres seropositivas, tanto de los infectados como de los portadores pasivos de anticuerpos maternos durante los primeros meses de vida.
 - En individuos africanos, debido a la mayor variabilidad genética del virus en ese continente y a la hipergammaglobulinemia producida por la parasitosis.
 - Reactividad inespecífica o cruzada con otros anticuerpos.

Ante un resultado de WB indeterminado hay que realizar un seguimiento al menos durante seis meses. Si para entonces el WB sigue indeterminado y el paciente no tiene factores de riesgo y está asintomático, puede considerarse negativo.

Aunque el WB sigue siendo el método más utilizado para la confirmación de positividad obtenida en las pruebas de screening, presenta limitaciones como su elevado coste, largo tiempo de realización, necesidad de personal adiestrado, condiciones de la muestra y del análisis, diferente valor predictivo de cada banda y diversidad de criterios de interpretación de resultados. Para tratar de paliar esto, ha aparecido en el mercado un sistema informático de semicuantificación de las bandas de WB para limitar las interpretaciones subjetivas.

En la técnica de Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) se utilizan linfocitos infectados por el VIH, fijados con acetona, sobre los que se deposita el suero problema. Cuando se añade a esta preparación una IgG humana marcada con fluoresceína se reconoce la reacción antígeno-anticuerpo. La interpretación de este resultado requiere mucha experiencia. Pueden existir falsos positivos por reacciones cruzadas con antígenos HLA.

Los estudios comparativos efectuados indican que esta prueba tiene una sensibilidad y especificidad similar al WB¹⁰², aunque su interpretación puede mostrar una gran subjetividad.

En la técnica de Radioinmunoprecipitación (RIPA) se emplean antígenos víricos previamente marcados con un isótopo radioactivo posteriormente se les hace reaccionar con el suero problema. Los complejos antígeno-anticuerpo formados se separan por electroforesis en gel de poliacrilamida, se pone en contacto con rayos X y se revela, apareciendo diversas bandas que corresponden a las diferentes proteínas víricas unidas a los anticuerpos del paciente.

Los patrones son similares a los del WB pero el RIPA es más sensible para detectar los anticuerpos anti-gp120/160 por lo que su empleo está indicado para confirmar seroconversiones más precozmente que el WB. Su utilización se recomienda en situaciones de repetidos WB indeterminados, en personas con factores de riesgo para el VIH. Sin embargo es una técnica compleja limitada a laboratorios especializados.

Últimamente han aparecido otras técnicas de ayuda a la confirmación de resultados positivos obtenidos en EIA. Muchos de ellos se basan en análisis

inmunoenzimáticos de tipo lineal (LIA), incorporan proteínas recombinantes o péptidos sintéticos del VIH-1 y VIH-2 en un soporte plano. Su sensibilidad y especificidad son buenas y en algunos casos son técnicas automáticas lo que resta subjetividad a la hora de interpretar resultados¹⁰³.

En países donde no se puedan utilizar pruebas confirmatorias clásicas (WB, IFI, RIPA, etc....) por su elevado coste o por su compleja realización se puede seguir la siguiente estrategia: Se analizan las muestras con una primera prueba de screening y las positivas se someten a un segundo test, también de screening, siempre que las dos técnicas sean de distinto diseño, es decir, si la primera prueba es EIA indirecto la segunda deberá ser EIA competitivo o viceversa.

1.3.6.2. Métodos directos

A pesar de la buena sensibilidad que tienen las pruebas de detección de anticuerpos anti-VIH, no evidencian directamente la presencia del virus; para esto existen técnicas de EIA para el reconocimiento de antígenos del VIH, fundamentalmente del Ag p24.

1.3.6.2.1. Determinación de Antígenos virales

Este método consiste en la detección de proteínas del VIH mediante técnicas EIA en el suero, plasma, semen y LCR de los pacientes infectados y en sobrenadantes de cultivos celulares¹⁰⁴. Existen tres métodos para determinar la antigenemia VIH:

- Método policlonal donde se utilizan anticuerpos policlonales. Con esta técnica se detecta la presencia de antígeno del *core* (p24 y p55) y de los antígenos p120 y p41. Con este método se puede determinar la presencia de antígenos en etapas precoces de la infección por VIH-1, antes de la aparición de anticuerpos específicos, así como en etapas más tardías. En pacientes asintomáticos su sensibilidad es baja debido a la formación de inmunocomplejos antígeno-anticuerpo¹⁰⁵.

- Método monoclonal en él se utilizan antígenos monoclonales para detectar la presencia del Ag p24 que circula libre, pero no el que se encuentra

ligado con anticuerpos. Esta técnica permite la detección del antígeno en etapas precoces y tardías de la infección, pero no en el período asintomático por la existencia de inmunocomplejos.

▪ Determinación del Ag p24 disociado es una modificación del método monoclonal. Consiste en tratar a las muestras previamente con un tratamiento ácido con el fin de disociar los inmunocomplejos. La utilización de este método permite detectar la presencia de antígeno en el 30-40% de las muestras que eran negativas mediante la técnica de Ag monoclonal y en el 60% de los recién nacidos infectados.

La determinación de antígeno no es útil para screening, sin embargo está indicada su realización en las siguientes situaciones:

- Diagnóstico de la infección precoz por VIH-1 antes de la seroconversión¹⁰⁶ (período ventana).
- Diagnóstico de la infección en recién nacidos.
- Como marcador de infectividad en sujetos seropositivos.
- Como marcador predictivo de la evolución clínica en infectados asintomáticos o con pocos síntomas.
- Para monitorizar la respuesta a los antirretrovirales.
- Para identificar la replicación viral en cultivos celulares.

Últimamente con la aparición de la técnica para la cuantificación de la carga viral, la determinación del Ag p24 ha perdido muchas de sus indicaciones.

1.3.6.2.2. Cultivo Viral

El aislamiento y cultivo del VIH se realiza a partir de leucocitos mononucleares de sangre periférica (PBMC) de un paciente infectado junto con PBMC de un donante sano, es el método más eficaz para el aislamiento del virus^{107,108}. Se pueden hacer de forma cualitativa o cuantitativa. Debido a que es un método costoso, requiere tiempo y supone un riesgo para el personal de laboratorio que realiza la técnica el aislamiento viral se realizará solo en algunas ocasiones determinadas como en la infección en neonatos, en la infección precoz, en estudios de variabilidad genética, para evaluar la sensibilidad a los antirretrovirales y en epidemiología molecular.

1.3.6.2.3. Identificación de ácidos nucleicos

En la mayoría de los casos, para el diagnóstico de la infección por VIH es suficiente con los métodos serológicos para detectar los anticuerpos frente al VIH. Pero tienen el inconveniente de depender de la variabilidad antigénica del virus y de la capacidad de respuesta inmune del huésped. Para cubrir este problema de las pruebas serológicas, disponemos de las técnicas de diagnóstico directo como cultivo viral, antigenemia y detección de ácidos nucleicos. Y hemos visto las ventajas e inconvenientes de los dos primeros. Las pruebas que evidencian tanto la presencia del genoma vírico como la hibridación directa (*dot blot* e hibridación *in situ*) no han dado el resultado que se esperaba, quizás por que el número de linfocitos circulantes infectados es muy reducido. Por este motivo se ha recurrido a técnicas de biología molecular basadas en la amplificación enzimática para lograr un número elevado de copias de una secuencia genómica.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se utiliza fundamentalmente con fines diagnósticos, para la detección de secuencias del VIH-1 en muestras de plasma o en PBMC, también se aplica para la detección de otros virus transmisibles como el VHB y el VHC¹⁰⁹.

Hay dos tipos de PCR, cualitativa y cuantitativa. La detección se puede llevar a cabo sobre ADN o sobre ARN. Mediante PCR se han estudiado secuencias genómicas del ADN (ADN proviral). Para realizar la técnica en ARN del VIH-1, la PCR es la misma que en ADN, pero antes de la amplificación hay que convertir el ARN en ADN de doble cadena mediante la transcriptasa inversa (RT), por medio de una reacción enzimática de transcripción. La técnica consiste en una reacción cíclica repetida un número determinado de veces. Cada ciclo consta de varias etapas:

- Desnaturalización, la muestra se somete a una temperatura de 94°C, logrando disociar las dos cadenas de ADN, por rotura de puentes de hidrógeno.
- Hibridación de las dos cadenas de ADN (cada una por separado) a los cebadores, esta fase se realiza entre 40° y 60°C.
- Polimerización del ADN, es necesario la actuación de la enzima polimerasa y aumentar la temperatura hasta 72°C.

Estos tres pasos constituyen un ciclo. Si se realiza un determinado número de veces, se obtienen millones de copias y así se puede detectar con facilidad los

productos amplificados. Posteriormente para su visualización se consigue mediante luz ultravioleta tras electroforesis en gel y tinción con bromuro de etidio, o bien mediante autorradiografía.

Se pueden encontrar falsos positivos debido a contaminaciones, aunque hoy día este problema está ya resuelto; existen también falsos negativos, en este último caso se puede solucionar utilizando mayor cantidad de ADN o bien mayor número de ciclos de amplificación

Doble PCR (nested PCR) se consigue al realizar dos PCR seguidas, empleando en la segunda de ellas, cebadores que copien un fragmento interno de la secuencia amplificada en la primera. Realizando así la amplificación se logra una mayor sensibilidad y especificidad.

Actualmente se utilizan para el diagnóstico otras pruebas genéticas:

- Reacción en cadena de la ligasa (LCR).
- TAS, se trata de una amplificación basada en transcripción. Con este fundamento se ha desarrollado una técnica comercial (NASBA)¹¹⁰.

1.4. COINFECCIÓN POR EL VHB Y EL VIH

La coinfección por VHB y VIH es frecuente, porque ambos virus comparten las mismas vías de transmisión^{4,111}. Según un estudio, los hombres coinfectados con VIH/VHB tienen 19 veces más probabilidades de muerte relacionada con fallo hepático que aquellos hombres infectados sólo por el VHB, y 8 veces más probabilidades de muerte por enfermedades hepáticas que los infectados sólo por el VIH¹¹².

En España, se estima que dicha coinfección afecta a 5.000-10.000 personas, aunque el número de nuevos casos está disminuyendo, debido al descenso de la cifra de nuevos UDI y a la reducción en la incidencia de ambas infecciones en los principales colectivos de riesgo. A esto hay que añadir el creciente impacto de la extensión de la vacuna frente al VHB, aunque todavía insuficiente en los colectivos expuestos a mayor riesgo de infección.

1.4.1. Interacciones entre el VHB y el VIH

La enfermedad hepática en los pacientes coinfectados es habitualmente leve, esto es de algún modo paradójico, puesto que la replicación del VHB es mayor en los sujetos coinfectados¹¹³. La inmunodeficiencia propia de los pacientes infectados por el VIH es la causa de que la actividad inflamatoria hepática sea menor. A priori, también parece que la replicación del VIH está aumentada en los sujetos coinfectados por el VHB.

En los portadores crónicos del VHB, el nivel de replicación viral elevado se refleja en la presencia de HBeAg en suero y un elevado título de ADN-VHB sérico. La disminución de la replicación viral se asocia con la desaparición del HBeAg y con la disminución de los niveles de ADN-VHB en suero hasta niveles indetectables. Este hecho ocurre en menor grado en los pacientes coinfectados por VIH y VHB¹¹⁴. La actividad de la ADN polimerasa del VHB en suero es también mayor en los sujetos infectados por el VIH que en los no infectados. En los hepatocitos, también es mayor la expresión de la ADN polimerasa del VHB y del HBeAg en los pacientes coinfectados por VIH.

La evolución de la hepatopatía crónica por VHB depende del balance entre el daño provocado por el propio virus, que es mínimamente citopático, y la respuesta inmunológica del huésped. Por ello, la coinfección por el VIH puede modificar la evolución natural de la enfermedad producida por el VHB.

Hasta hace poco tiempo se pensaba que la mayor frecuencia de cronificación de la hepatitis B en los sujetos infectados por el VIH, no suponía una mayor gravedad de la hepatopatía en ellos⁵². Parecía que la inmunodeficiencia protegía del daño hepático, aunque el grado de replicación del VHB fuera mayor.

En consonancia, las cifras de transaminasas a menudo son normales o están poco elevadas en los sujetos con infección por VIH, inmunodeprimidos, con hepatitis B crónica (Tabla 1-11). Sin embargo, un estudio reciente ha señalado, que estos pacientes tienen un mayor grado de fibrosis a nivel histológico¹¹⁵. Por tanto, la inmunodeficiencia que acompaña a la infección por VIH parece actuar como un factor que enmascara la lesión hepática producida por el VHB.

Tabla 1-11. Causas de elevación de transaminasas en pacientes con infección por el VIH con hepatitis B crónica

1. Sobreinfección por el VHD.
2. Toxicidad por fármacos hepatotóxicos.
3. Seroconversión[HBeAg→ anti-HBe o HBsAg→ anti-HBs] de forma espontánea o por fármacos anti-VHB.
4. Pérdida de efectividad del 3TC por desarrollo de mutaciones de resistencias
5. Retirada del 3TC.
6. Reparación de la replicación(HBsAg, HBeAg) en pacientes con marcadores de inmunidad previa.
7. Síndrome de reconstitución inmune por antirretrovirales.

La mayor replicación del VHB en los pacientes infectados por el VIH parece que depende de una menor actividad de los linfocitos T citotóxicos CD8+, secundaria a un compromiso del número y función de los linfocitos T CD4+ y de los monocitos. Esto explicaría que en los pacientes con enfermedad más avanzada por el VIH (pacientes con sida) el grado de replicación del VHB fuera mayor que en los individuos infectados por el VIH asintomáticos¹¹⁶.

Con el paso del tiempo, generalmente, hay una reducción espontánea de la replicación viral en los portadores del VHB. Esto se objetiva mediante la cuantificación del ADN-VHB en suero. Sin embargo, Krossgaard et al., han demostrado que esta reducción es menor en los pacientes con infección por el VIH (20% y 4% respectivamente)¹¹⁷. En ocasiones, esa disminución se acompaña de la pérdida espontánea del HBeAg, sin que esto siempre implique el desarrollo de anti-HBe. Al igual que ocurre con el ADN-VHB, la tasa espontánea de negativización del HBeAg es menor en los pacientes coinfectados por el VIH¹¹¹. En este estudio, se evidencia que ningún paciente con enfermedad avanzada por el VIH perdió el HBeAg.

También se ha comunicado en sujetos infectados por el VIH la reactivación de la replicación viral en los portadores crónicos del VHB, con reaparición del HBeAg detectable en suero, sobre todo en aquellos con enfermedad avanzada¹¹⁸. En

ocasiones, la reactivación se debe al desarrollo de resistencia a los antivirales o al abandono de los mismos¹¹⁹.

Una situación particular es la de los pacientes con marcadores serológicos de infección pasada frente al VHB (anti-HBs+ y anti-HBc+), que presentan una reaparición del HBsAg en el suero; circunstancia casi exclusiva de los pacientes con inmunidad muy deteriorada por el VIH¹²⁰. Estas reactivaciones del VHB constituyen una manifestación clara de que la presencia de marcadores de inmunidad no traducen una erradicación del virus B. También lo demuestra, la presencia de ADN-VHB en sujetos que han padecido una hepatitis B autolimitada o que han negativizado el HBsAg de forma espontánea, incluso con desarrollo de anti-HBs. La persistencia de partículas virales, asociada al deterioro inmunitario producido por el VIH, conduce a la reactivación de la hepatitis B.

La interacción entre el VIH y el VHB también puede revestir otras modalidades^{4,111,115}. La infección por el VIH se asocia con una menor producción de alfa-interferón, que puede facilitar la persistencia del VHB y reducir la agresión del sistema inmune sobre el hepatocito infectado. Por otro lado, el VHB puede estimular la replicación del VIH, puesto que la producción de alfa-interferón es subóptima en los pacientes crónicamente infectados por el VHB y esto puede facilitar la replicación del VIH. Además, la proteína X del VHB puede transactivar la replicación del VIH. Por último, la producción aumentada del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa) en la infección crónica por el VHB también podría contribuir a una mayor replicación del VIH.

2.OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

Se estima que en el mundo unos 360 millones de personas están infectadas por el virus de la hepatitis B (VHB), causando un millón de muertes anuales y produciendo una alta morbilidad por hepatitis crónicas, cirrosis y carcinomas hepatocelulares.

Actualmente viven en el mundo unos 40 millones de personas infectadas por el VIH y en 2001 han muerto tres millones a causa de esta infección.

El VIH y el VHB comparten vías de transmisión por lo que no es infrecuente que coincidan ambas infecciones en los mismos individuos, modificando el curso natural de ambas infecciones con relación a cuando éstas ocurren de forma aislada en un paciente¹²¹.

A medida que la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH va alargándose, como resultado de la administración de tratamientos antirretrovirales de alta eficacia, están adquiriendo mayor relevancia procesos que hasta ahora infrecuentemente comprometían la vida de estas personas¹²².

Desde la introducción de las vacunas anti-hepatitis B a principios de los años 80 se estableció su recomendación a diversos colectivos de alto riesgo, incluyéndose entre ellos los usuarios de clínicas de enfermedades de transmisión sexual (ETS), los UDI, los hombres homo/bisexuales, las personas que ejercen o usan la prostitución y los heterosexuales promiscuos¹²³.

El C.S.Sandoval es una unidad asistencial ambulatoria que atiende personas con mayor vulnerabilidad a infecciones transmitidas por vía sexual y parenteral como el VIH y el VHB: varones con prácticas homosexuales, UDI, personas que ejercen prostitución, heterosexuales con pareja VIH positiva, etc. Desde éste ámbito se puede realizar una buena aproximación a la situación epidemiológica de la infección por el VHB, por el VIH y a la coinfección por ambos virus en poblaciones de alto riesgo en nuestro medio.

2.2. OBJETIVO GENERAL

Estudiar la prevalencia de marcadores serológicos del VHB y del VIH en personas con diferentes tipos de exposición a estos virus y su evolución a lo largo del periodo 1988-2001 en la ciudad de Madrid.

2.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir las características sociodemográficas y las situaciones de riesgo de las personas que acudieron a un centro de diagnóstico de VIH y de enfermedades de transmisión sexual de Madrid entre 1988 y 2001.

Evaluar los antecedentes de vacunación frente al VHB en distintas poblaciones a riesgo en 2000-2001, así como su tendencia desde 1988.

Describir la prevalencia de las situaciones de infecciones actual, infección pasada y estado de susceptible respecto al VHB en diversos colectivos a riesgo para esta infección. Describir la prevalencia de estas situaciones en 2000-2001 y su tendencia desde 1988.

Analizar la seroprevalencia del VIH y su evolución desde 1988 hasta 2001 en cada una de las poblaciones de riesgo.

Cuantificar la prevalencia de la coinfección por el VHB y el VIH en cada población de riesgo y su tendencia a lo largo del tiempo.

Entre las personas que han estado infectadas por el VHB, identificar la prevalencia y los factores determinantes de los distintos patrones serológicos con implicación clínica, así como de la infección por el virus de la hepatitis delta.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO

Estudio descriptivo de una serie de pacientes atendidos en un centro de enfermedades de transmisión sexual y diagnóstico del VIH.

3.2. DESCRIPCION DEL CENTRO DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO

El Centro Sanitario Sandoval dependiente del Instituto Madrileño de Salud de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, se dedica de forma monográfica, desde su inauguración en 1928, a la atención de pacientes con ETS o en riesgo de padecerlas. A mediados de los años 80 se incorporó a esta actividad el diagnóstico, seguimiento y consejo preventivo de la infección por el VIH, que es la actividad que ha ganado mayor importancia en los últimos años.

Se trata de una unidad ambulatoria que brinda atención multidisciplinaria y que cuenta con consultas de ETS, VIH/SIDA, dermatología, ginecología, psicología, unidad de trabajo social e información.

Además cuenta con un laboratorio en el mismo centro que permite efectuar diagnósticos de infección por VIH, ETS y confirmación de éstos mediante técnicas microbiológicas, de citometría de flujo, bioquímicas, hematológicas, bacteriológicas y de biología molecular. Para dar servicio a la actividad del centro, el laboratorio está organizado en tres áreas: Bioquímica y Hematología, Microbiología y Bacteriología y una tercera, específica, para el diagnóstico y seguimiento del VIH y hepatitis víricas, siendo esta sección dirigida por la doctoranda, desde el año 1988.

Se dispone también de una consulta para administración de vacunas y posterior control de inmunidad post-vacunal.

La atención tiene como punto de partida las demandas espontáneas de atención por parte del usuario, sin que sea necesaria la acreditación de la identidad de cada paciente, ni la solicitud de cita previa, lo que favorece la confidencialidad e incluso el anonimato si el paciente lo desea. Estas peculiares características asistenciales facilitan la captación de poblaciones que habitualmente no acuden a la red asistencial normalizada.

El Centro Sanitario Sandoval atiende a un gran volumen de usuarios, el año 2001 se atendieron 2.801 personas en primera visita para diagnóstico de VIH y 1.381 en consultas de seguimiento.

Los pacientes que acuden a solicitar la prueba de VIH por primera vez al centro, por presentar o no sospecha de otras ETS, son atendidas en las consultas

donde se efectúa una evaluación de las exposiciones de riesgo, consejo preventivo individualizado y se solicita analítica de VIH y VHB.

A todas las personas seronegativas para el VIH, se les ofrece la posibilidad de seguir asistiendo a las consultas de enfermería de acuerdo a demanda espontánea y aquellas que presentan marcadores negativos para el VHB, se les informa y ofrece la vacuna frente al VHB.

Los pacientes diagnosticados de VIH son derivados a las consultas médicas, donde se realiza una evaluación de su situación clínica e inmunológica con revisiones periódicas programadas cada cuatro o seis meses. Se les recomienda que informen a sus parejas sexuales para que acudan a consulta para realizar su evaluación y prevención.

En el C.S.Sandoval no se realiza tratamiento antirretroviral, por lo cual los sujetos infectados por el VIH son derivados a los hospitales correspondientes cuando se cumplen los criterios para iniciar el tratamiento. Sin embargo, dada la buena calidad de atención del centro, la gran mayoría continúan asistiendo en forma periódica, por lo menos una vez al año.

3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

En el presente estudio se han incluido todas las personas atendidas en primera visita a lo largo del periodo 1988-2001 a los que se les ha realizado la detección de anticuerpos del VIH, por posible riesgo frente a esta infección.

Las personas que acuden por primera vez a las consultas del C.S. Sandoval, habitualmente lo hacen por haber tenido exposiciones de riesgo para infecciones transmisibles por vía sexual y/o parenteral y se les realiza determinación de anticuerpos frente al VIH. Esto se lleva a cabo mediante una dinámica establecida. En primer lugar, en admisión se derivan los pacientes a las distintas áreas de ETS o VIH dependiendo del motivo de consulta. A todos ellos se les realiza una entrevista personal mediante un cuestionario estructurado con objeto de identificar las conductas de riesgo y dar consejo preventivo sobre las mismas. Finalizada la consulta, si el facultativo estima oportuno, en función de la exposición de riesgo, prescribe la analítica para la determinación de anticuerpos frente al VIH, hepatitis B y sífilis.

En el laboratorio del C.S. Sandoval, también se procesan desde 1998 las muestras serológicas de las personas atendidas en una comunidad de drogodependientes de Madrid. Estos pacientes se han excluido de los análisis que tenían como objeto evaluar los cambios en el tiempo, ya que podrían afectar a la comparabilidad con los años anteriores. Sin embargo si que se han incorporado al resto de los análisis.

El proceso de inclusión de los pacientes al estudio, ofrece la garantía de que no tiene relación con la presencia de síntomas de patología hepática.

3.4. PERIODO DE ESTUDIO

El estudio general abarcó a todos los pacientes atendidos en primera visita entre enero de 1988 y diciembre de 2001. Con el fin de describir la situación más reciente, se ha realizado un análisis independiente del periodo 2000-2001. El estudio de alguno de los marcadores serológicos del VHB, se ha restringido en el tiempo a partir del año en el que se incorporó la técnica al laboratorio del centro.

3.5. FUENTES DE INFORMACIÓN

La fuente de información para este estudio ha sido de la base de datos existente desde 1988 en el Laboratorio de Hepatitis víricas y VIH del C.S.Sandoval. Desde esa fecha se informatizaron las peticiones analíticas y los resultados de todos los pacientes que solicitaban la determinación de anti-VIH y marcadores del VHB, con la idea de gestionar la actividad del laboratorio, llevar un buen control de resultados y no crear duplicidades. Además sirve de apoyo para diversos estudios de investigación.

Para poder llevar a cabo este cometido se diseñó un volante de petición de serología que incluyó la edad, el sexo y las exposiciones de riesgo para las infecciones estudiadas (Fig. 3-1). Con el paso del tiempo ha sufrido modificaciones para poder cubrir las necesidades generadas; así desde el año 2000, debido a la gran afluencia de inmigrantes al centro, se ha incorporado el registro de la nacionalidad de los usuarios. Se ha procurado que estas variables estén cumplimentadas en todos los pacientes.

Fig. 3.1. Volante de petición analítica

N.º ordenador
Consulta N.º historia Fecha petición
Nombre del paciente
G.R. Nacionalidad Edad Sexo

SEROLOGÍA DEL VIH

ELISA

WB

SEROLOGÍA DEL VHC

HEPATITIS B: Vacunado Pasada

SEROLOGÍA DEL VHB

Anti HBc

HBs Ag

Anti HBs

Anti HBc IgM

HBe Ag

Anti Delta

Esta base de datos incluye todos los pacientes que se han realizado marcadores serológicos en el Centro Sanitario Sandoval y funciona como archivo que permite el seguimiento de los pacientes en sus sucesivas visitas al centro.

El trabajo del laboratorio comienza diariamente consultando en el ordenador todos los volantes de serologías que se reciben para evitar duplicaciones, comprobando si el paciente ya ha acudido al centro en otra ocasión. A cada paciente se le asigna un número de laboratorio que se mantiene en las sucesivas visitas, teniendo así una segunda identidad, ya que las personas que acuden no tienen por que dar su verdadero nombre, ni utilizar DNI o tarjeta de la Seguridad Social.

Al ser un centro pequeño la comunicación entre el laboratorio y las consultas es diaria y directa para resolver cualquier duda por ambas partes.

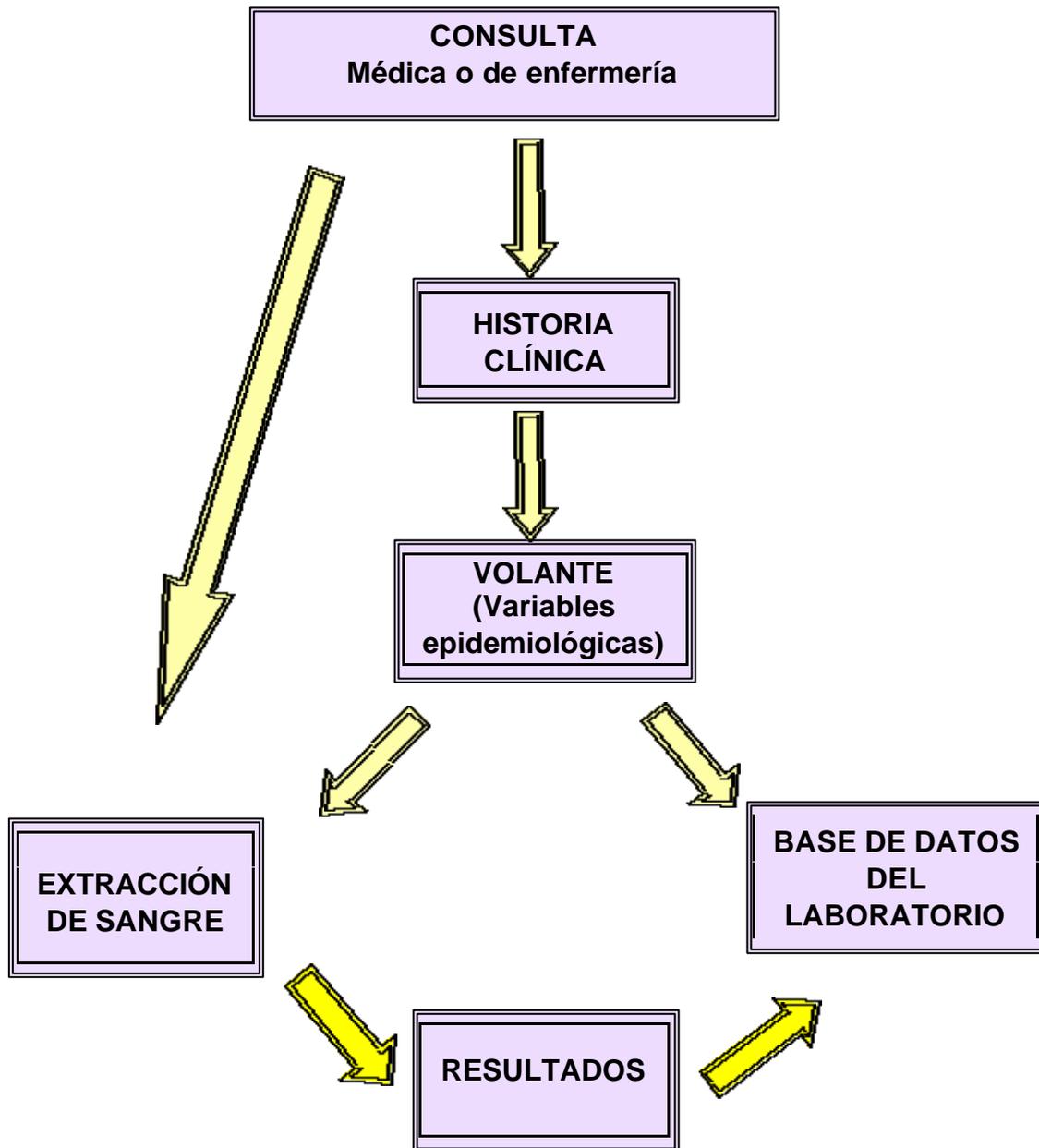
Durante el periodo de estudio se han producido varios cambios en la aplicación informática para la gestión de datos del laboratorio, pero estas modificaciones se han llevado a cabo con el consiguiente volcado de datos para no perder la información existente.

En un principio los resultados de las analíticas se introducían manualmente en la base de datos. Hoy día el autoanalizador está conectado al sistema informático y se realiza el traspaso automáticamente, lo mismo que ocurre con los informes finales (Fig. 3-2).

Anualmente se realizan tabulaciones de todas las variables, efectuando las pertinentes comprobaciones de datos incongruentes y corrigiendo los errores que se detectan.

La seguridad de la base de datos cumple las normas establecidas por el Reglamento de medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal (RD.994/1999 de 11 de junio), existiendo en todo momento una confidencialidad de los mismos.

Fig. 3-2. Esquema del proceso de la fuente de información



3.6. VARIABLES

A partir de la historia clínica y mediante la realización de un cuestionario estructurado al paciente se obtiene la siguiente información:

1. Número de paciente, se asigna al recibir la petición en el laboratorio y se mantiene a lo largo de todas las revisiones.
2. Número de visita al centro.
3. Fecha de la prueba.
4. Sexo.
5. Edad en años.
6. Exposiciones de riesgo para el VIH y VHB:
 - Consumo de drogas inyectadas alguna vez en la vida.
 - Tiempo transcurrido desde la última inyección de drogas.
 - Relaciones homo/bisexuales.
 - Relaciones heterosexuales de riesgo.
 - Relaciones sexuales con parejas infectadas por VIH.
 - Relaciones sexuales con usuarios de drogas inyectadas (UDI).
 - Usuario de la prostitución. Persona que paga por mantener relaciones sexuales.
 - Ejercicio de la prostitución. Persona que percibe dinero por mantener relaciones sexuales.
7. Lugar de origen (nacionalidad).
8. Antecedentes de vacunación frente al VHB. Se considera como tal a las personas que han recibido al menos una dosis de la vacuna.

Teniendo en cuenta el diferente riesgo de infección que se asocia a cada tipo de exposición y que una persona puede tener más de un tipo de exposición de riesgo, se ha asignado a cada paciente una categoría de exposición según el siguiente orden:

- Personas con antecedentes de consumo de drogas inyectadas (UDI).
- Hombres no UDI que tienen relaciones sexuales con hombres (Homosexual), o con hombres y mujeres (Bisexual)
- Mujeres no UDI que ejercen la prostitución (Prostitución.).
- Heterosexuales no UDI sin antecedentes de prácticas de prostitución (Heterosexual).

-
- Otros, donde se engloban diversas exposiciones de riesgo no incluidas en los apartados anteriores y que suponen un número menor de personas atendidas en el centro: receptores de transfusiones sanguíneas o hemoderivados, exposición profesional, pinchazo accidental, tatuajes/piercing, o factor de riesgo desconocido.

Teniendo en cuenta las áreas de procedencia más frecuentes entre los pacientes, se agrupó el país de origen en las siguientes categorías:

- España.
- Europa Occidental
- Europa del Este
- Latinoamérica
- África Subsahariana
- África del Norte
- Otros

No obstante, en algunos análisis hubo que juntar algunas de estas categorías con el fin de mantener un número de efectivos suficiente.

3.7. RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE MUESTRAS

La extracción de sangre al paciente se realizó mediante el sistema de seguridad Vacutainer, los tubos para recogida de suero contenían un gel inerte para separar el coágulo. Los de plasma llevan incorporado un anticoagulante que puede ser EDTA, citrato sódico o bien heparina sódica, en una de cantidad relacionada con el volumen de muestra, recomendada por el fabricante.

La separación de plasma o suero por gravedad no es suficiente, por lo cual transcurrido al menos 15 minutos de la extracción, se centrifugó a una RCF (fuerza centrífuga relativa) de 3.500 x g durante 15 minutos.

Posteriormente se realizaron alícuotas; y si no se procesaron en ese día, se congelaron a -30° C. Se ha procurado no congelar y descongelar repetidamente las muestras, pero cuando esto ha ocurrido se ha vuelto a centrifugar a 3.500 x g durante 10 minutos.

En el momento de realizar los análisis se descongelaron las muestras y se agitaron en vortex comprobando que el suero o plasma estaba en perfectas condiciones para su procesamiento. Cuando existía una capa de lípidos sobre el

líquido, se transfirió a una copa de muestra, teniendo cuidado que no pasara material lipídico. Las muestras que presentaron partículas en suspensión o hematíes, fueron centrifugadas de nuevo ya que podrían dar resultados contradictorios o erróneos. Se rechazaron las muestras que podían haber sido inactivadas por calor.

El volumen necesario para los diversos ensayos fue pequeño, variando entre 236 μ l para realizar el anti-HBc y 150 μ l para anti-VIH 1/2.

Diariamente, previo al procesamiento de las muestras, se realizó la calibración y control de cada uno de los ensayos, almacenando posteriormente esta información en un archivo de control de calidad.

3.8. ENSAYOS REALIZADOS PARA EL ESTUDIO

La evolución clínica de la hepatitis B puede ser muy variable, desde una infección asintomática, anictérica, que ocurre en la mayoría de los casos, hasta una enfermedad aguda, que en algunas ocasiones se complica evolucionando hacia la cronicidad, la cirrosis o a la forma fulminante fatal. Además, se ha comprobado a través de evidencias epidemiológicas una estrecha relación de esta enfermedad viral con el carcinoma hepatocelular.

La presencia en suero de ciertas proteínas virales y de los anticuerpos a que dan lugar, se modifica a lo largo del tiempo en estrecha relación con la evolución biológica de la enfermedad; por ello su determinación cualitativa y cuantitativa puede servirnos para evaluar la situación actual y el pronóstico futuro de la infección viral. La apropiada interpretación de los marcadores serológicos permitirá diagnosticar la infección, establecer el pronóstico correspondiente a cada caso y la posible indicación de tratamiento así como detectar a los sujetos susceptibles candidatos a la vacunación.

Todos los ensayos para determinar marcadores del VHB se realizaron mediante técnica de enzimoimmunoensayo (ELISA). Desde 1988, este tipo de técnica ha ido variando, así se han utilizado los de primera, segunda y últimamente los de tercera generación automáticos mediante enzimoimmunoensayo de micropartículas (MEIA) (Tecnología AXSYM de ABBOTT).

3.8.1. Antígeno de superficie, HBsAg

Se produce y encuentra en el citoplasma del hepatocito y en la sangre durante el período de incubación, la fase aguda de la infección y en el estadio crónico. Si la evolución es favorable, desaparece a los 3 ó 6 meses del inicio de la infección. Por el contrario, el mantenimiento de títulos elevados durante más de 6-8 semanas, o si no existe una disminución significativa de su título en el primer mes de la enfermedad es indicio de mal pronóstico y de evolución a la cronicidad. La positividad de este marcador más allá del sexto mes de la infección, define la situación clínica de hepatitis crónica.

El procedimiento utilizado para la detección cualitativa del HBsAg en nuestro laboratorio es un MEIA. Los principios biológicos y las reacciones tienen lugar en el siguiente orden:

Se mezclan la muestra, las micropartículas recubiertas con anti-HBs y el anti-HBs marcado con biotina. Si el HBsAg está presente en la muestra, se une a los anti-HBs que recubren la micropartícula y al biotinilado, formándose un complejo anticuerpo-antígeno-anticuerpo. Se añade un conjugado anti-biotina/fosfatasa alcalina que se une al complejo anticuerpo-antígeno-anticuerpo.

Por último se dispensa el sustrato, 4-metilumbeliferil fosfato (MUP). El conjugado marcado con fosfatasa alcalina cataliza la disociación del grupo fosfato del sustrato, formándose la 4-metilumbeliferona que es fluorescente y se mide en el sistema óptico MEIA.

La presencia o ausencia del HBsAg en la muestra se determina comparando la tasa de formación del producto fluorescente y la del punto de corte (cut-off) determinada a partir de una calibración previa. Si la tasa de formación del producto fluorescente de la muestra es igual o mayor a la tasa del punto de corte, la muestra se considera reactiva para el HBsAg. En cuyo caso, debe repetirse para comprobar su reactividad. Sin embargo, las muestras no reactivas en el ensayo, se consideran negativas para el HBsAg y no son necesarios análisis posteriores.

Las características específicas de la técnica halladas durante la evaluación clínica fueron: detectabilidad del 100 %, especificidad 99,95 % y la sensibilidad osciló entre 0,17 y 0,60 ng/ml.

3.8.2. Anticuerpo del antígeno core, anti-HBc

Es un indicador de infección actual ó previa. Se utiliza junto con el HBsAg y el anti-HBs para estudiar el estado inmune de los grupos de riesgo de hepatitis B. Se asume que las personas que son positivas tanto para anti-HBc como para anti-HBs son inmunes como resultado de una infección pasada. Los individuos que presentan anti-HBc negativo, son susceptibles de infectarse y se les recomienda la vacunación.

Para la identificación del anti-HBc hemos utilizado un MEIA competitivo AXSYM que determina cualitativamente el anticuerpo (clase IgG) frente al antígeno core del VHB. Los principios biológicos del procedimiento y las reacciones se suceden en el siguiente orden. Se mezcla la muestra, el diluyente de muestra y las micropartículas recubiertas con el antígeno recombinante Core del VHB (rHBcAg). Si el anti-HBc está presente en la muestra, se une a las micropartículas recubiertas, formándose un complejo anticuerpo-antígeno. Se añade el conjugado de anticuerpo humano: fosfatasa alcalina y se une a los antígenos rHBcAg en las micropartículas no unidas al anti-HBc presente en la muestra. Se realiza un lavado para eliminar los materiales no unidos a las micropartículas.

Por último, se realiza la reacción del sustrato, descrita en el primer apartado y el producto fluorescente se mide en el sistema óptico MEIA.

La presencia o ausencia del anti-HBc en la muestra se determina comparando la fluorescencia emitida (tasa o "rate") tras la formación del producto fluorescente y la del "cut-off" determinada anteriormente por calibración. Si la tasa de formación del producto fluorescente de la muestra es inferior o igual al punto de corte, la muestra se considera que es reactiva.

Las características específicas de la técnica halladas durante la evaluación clínica fueron: detectabilidad del 100 %, especificidad 99,9 % y la sensibilidad es de menos de 1 unidad PEI/ml, estandarizada según el patrón de referencia del Paul-Ehrlich-Institut, Langen (Alemania).

3.8.3. Anticuerpo de antígeno de superficie, anti-HBs

Es el último marcador en aparecer, indicando que el sujeto está en la fase de recuperación de la infección. Persiste durante mucho tiempo y confiere protección.

La técnica de detección empleada es un MEIA cuantitativo, así podremos evaluar la inmunidad en las personas inmunizadas de forma natural y las vacunadas. El procedimiento biológico y las reacciones se suceden el siguiente orden:

Se mezclan la muestra y las micropartículas recubiertas de rHBsAg. Si el anti-HBs está presente en la muestra, se une a las micropartículas, formándose un complejo anticuerpo-antígeno. Se añade un conjugado anti-biotina/fosfatasa alcalina, formándose un complejo anticuerpo-antígeno-anticuerpo.

En último lugar, se realiza la reacción del sustrato, descrita en el primer apartado y el producto fluorescente se mide en el sistema óptico MEIA.

La concentración de anti-HBs en la muestra se determina mediante una curva de calibración determinada anteriormente. Si la concentración es superior o igual a 10,0 mUI/ml, se considera que tiene reactividad anti-HBs.

Las características específicas de la técnica halladas durante la evaluación clínica fueron: coeficiente de correlación con otros ensayos de 0,986 y especificidad 100 %.

3.8.4. Anticuerpo de antígeno core clase IgM, anti-HBc IgM

La positividad de los anticuerpos anti-HBc de la clase IgM indica infección aguda y también puede ser indicativa de replicación viral cuando aparece en la infección crónica por el VHB.

Para la determinación cualitativa del anti-HBc IgM hemos utilizado un MEIA. Las reacciones tienen lugar en el siguiente orden:

Se mezclan la muestra con el diluyente de muestra, las micropartículas recubiertas de anticuerpo frente a la IgM humana (de cabra). Si hay anticuerpos IgM en la muestra, se unen a las micropartículas. Se añade el antígeno Core del virus de la hepatitis B (*E. coli*, recombinante) que se une a las IgM anti-HBc unidas a las micropartículas, formándose un complejo anticuerpo-antígeno. Se agrega el conjugado de anticuerpo frente al antígeno Core de la hepatitis B (humano): la fosfatasa alcalina, que se une a cualquier complejo anticuerpo-antígeno. Se realiza

la reacción del sustrato, descrita en el primer apartado y el producto fluorescente se mide en el sistema óptico MEIA.

La presencia o ausencia del anticuerpo IgM anti-HBc en la muestra se determina comparando la fluorescencia emitida (tasa o "rate") tras la formación del producto fluorescente y la tasa media del calibrador índice, determinada anteriormente.

Las muestras con valores índice superiores a 1,20 se considerarán reactivas para IgM anti-HBc. Las muestras con valores inferiores a 0,80 se considerarán negativas. Las muestras con valores situados entre 0,80 y 1,20 se considerarán reactivas en zona gris; y se recomienda monitorizar a los pacientes que obtengan estos resultados, durante intervalos de aproximadamente una semana. Así pueden distinguirse los niveles crecientes de anti-HBc IgM, asociados a una infección aguda de la hepatitis B, de los niveles decrecientes o invariables, observados con frecuencia durante la recuperación.

Las características específicas de la técnica halladas durante la evaluación clínica fueron: detectabilidad de 99,93 %, especificidad 99,9 %.

3.8.5. Antígeno e: HBeAg

Este marcador es detectable en muchos pacientes que se encuentran en la fase aguda y en algunos portadores crónicos indicando replicación viral. La presencia en sangre de HBeAg indica infectividad y está correlacionado con la peor evolución de la enfermedad. Por este motivo, su estudio está indicado en todos los pacientes con HBsAg positivo.

La técnica utilizada para la detección cualitativa del antígeno e del VHB ha sido MEIA. Las reacciones tienen lugar en el siguiente orden:

Se mezclan la muestra, las micropartículas recubiertas de anticuerpo (monoclonal, de ratón) frente al HBeAg y el diluyente de muestra. Si el HBeAg está presente en la muestra, se une a las micropartículas formándose un complejo anticuerpo-antígeno. Se añade un conjugado de anticuerpo (monoclonal, de ratón) frente al HBeAg y la fosfatasa alcalina, formándose un complejo anticuerpo-antígeno-anticuerpo.

Por último se realiza la reacción del sustrato, descrita en el primer apartado y el producto fluorescente se mide en el sistema óptico MEIA.

La presencia o ausencia del HBeAg en la muestra se determina comparando la fluorescencia emitida tras la formación del producto fluorescente y la del punto de corte (cut-off) hallada anteriormente mediante la calibración. Si la tasa de formación del producto fluorescente de la muestra es igual o mayor al "cut-off", la muestra se considera reactiva para el HBeAg.

Las características específicas de la técnica halladas durante la evaluación clínica fueron: detectabilidad del 100 %, especificidad 99,51 % con un intervalo de confianza del 95% (99,12% y 99,75%) y la sensibilidad fue igual o inferior a 1 unidad PEI/ml

3.8.6. Anticuerpo anti-delta, anti-VHD IgG

La presencia de anti-delta IgG en el suero de un paciente, indica que el virus Delta está ó ha estado anteriormente infectándole.

Para la determinación cualitativa de anticuerpos frente al antígeno delta (anti-delta) utilizamos un EIA competitivo. En primer lugar se incuban unas esferas recubiertas con el antígeno delta, junto al suero y a los controles positivos y negativos, con anti-delta humano conjugado con peroxidasa de rábano picante (conjugado de anti-delta). Después de 18 horas de incubación, se lavan las esferas para eliminar el material no unido a ellas. El anti-delta presente en la muestra competirá con el conjugado por un número limitado de sitios de unión de antígeno delta en la superficie de las esferas.

A continuación se añade una solución de o-fenilendiamina (OPD) que contiene peróxido de hidrógeno y pasado el tiempo de incubación se desarrolla un color. La reacción enzimática se interrumpe añadiendo ácido sulfúrico 1 N. La absorbancia de los controles y las muestras se miden en un espectrofotómetro con una longitud de onda de 492 nm. Dentro de unos límites, cuanto mayor sea la concentración de anti-delta, menor será la absorbancia.

Las muestras con valores de absorbancia superiores al punto de corte (cuatro décimos del valor medio de los controles negativos más seis décimos del valor medio de los controles positivos), se consideran negativas, mientras que si el valor de la absorbancia de la muestra es inferior o igual al punto de corte se considera reactiva para el anti-delta.

Las muestras que resultan repetidamente reactivas por el ensayo anti-delta EIA utilizado se consideran positivas según el criterio establecido en él.

Para determinar la reproducibilidad, se evaluaron las variaciones intra-ensayo e inter-ensayo, encontrando una buena concordancia en todas las diluciones de muestras componentes del panel analizado. La especificidad encontrada fue entre 97,8% y 99,8 % y la sensibilidad al comparar con otro EIA y con un RIA fue del 96,8%.

3.8.7. Procedimiento para detectar el anti-VIH

En los primeros años del estudio, se utilizó para la detección del anti-VIH la técnica ELISA de primera generación de forma manual, pero después se han ido incorporando ensayos de segunda (tecnología IMX de Abbott) y de tercera generación, con incorporación de péptidos sintéticos (Tecnología AXSYM de Abbott). Todas las muestras repetidamente reactivas se han confirmado mediante la técnica de Western Blot (BIO RAD).

El procedimiento utilizado para determinar anti-VIH-1/VIH-2, fue un MEIA para la detección cualitativa de los anticuerpos frente a los tipos 1 y/o 2 del VIH. El ensayo no puede distinguir entre la reactividad frente a anti-VIH-1 y anti-VIH-2. Utiliza antígenos recombinantes que corresponden a 3 proteínas víricas, envoltura del VIH-1, core viral del VIH-1 y envoltura del VIH-2, y dos péptidos sintéticos que corresponden a las envolturas del VIH-1 y del VIH-2. El uso de estas proteínas recombinantes y de los péptidos sintéticos, permitió detectar mejor las muestras positivas para anticuerpos anti-VIH1, incluyendo el subtipo O del anti-VIH-1, y/o anti-VIH-2. Además se han minimizado las reacciones cruzadas con las proteínas de las células humanas presentes en el virus entero o en preparaciones de lisado viral.

Las reacciones del enzimoimmunoanálisis tienen lugar en el siguiente orden: Se mezclan la muestra y las micropartículas recubiertas con los antígenos recombinantes y el diluyente de muestra. Si el anti-VIH-1 y/o el anti-VIH-2 están presentes en la muestra, se unen a las micropartículas, formándose un complejo anticuerpo-antígeno. Se añade un conjugado de anti-biotina/fosfatasa alcalina, generando un complejo anticuerpo-antígeno-anticuerpo.

Se agrega el sustrato, 4-metilumbeliferil fosfato (MUP). El conjugado marcado con fosfatasa alcalina cataliza la disociación del grupo fosfato del sustrato,

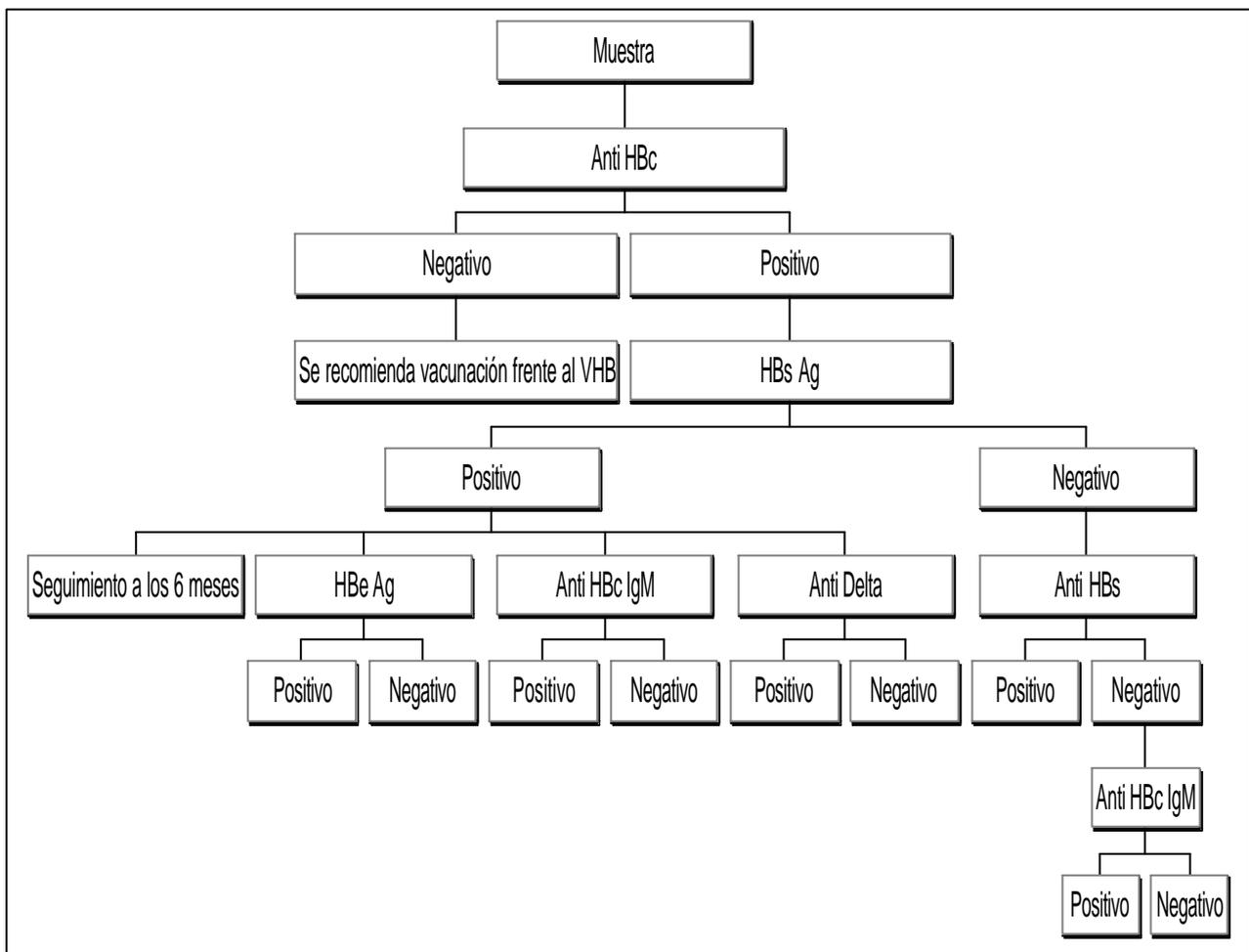
formándose la 4-metilumbeliferona que es fluorescente y se mide en el sistema óptico MEIA.

La presencia o ausencia de anti-VIH-1 y/o anti-VIH-2, se determinó comparando la tasa la formación del producto fluorescente y la del punto de corte (cut-off) determinada anteriormente mediante la calibración. Si la tasa de formación del producto fluorescente de la muestra fue igual o mayor al "cut-off", la muestra se consideró reactiva para los anticuerpos frente al VIH.

Las características específicas de la técnica halladas durante la evaluación clínica fueron: especificidad 99,94 % y la sensibilidad fue 100%.

Las muestras no reactivas se consideraron como negativas para el anti-VIH-1 y anti-VIH-2. Las reactivas se volvieron a analizar por duplicado para comprobar su reactividad. Cuando la repetición de la prueba resultó también reactiva, ha sido necesario corroborar el resultado y a la vez distinguir si la muestra es positiva para el VIH-1 y/o VIH-2. Para ello se procedió a confirmar, directamente del tubo primario, mediante la técnica de Western Blot (BIO RAD), descrita en la introducción.

Fig. 3-3. Algoritmo diagnóstico de la infección por el VHB realizado en los pacientes que acuden por primera vez al C.S. Sandoval y no refieren antecedentes de vacunación



3.9. DESARROLLO DEL ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VHB

Desde el año 1988 se vienen realizando a los usuarios que acuden por primera vez al centro, marcadores del VHB previos a su vacunación, esta iniciativa se adoptó por la alta prevalencia de pacientes con hepatitis B pasada encontrada anteriormente.

Previamente a los pacientes se les pregunta si se han realizado alguna vez marcadores del VHB, si han padecido alguna hepatitis vírica y si tienen antecedentes vacunales frente al VHB.

Si la respuesta a estas cuestiones es negativa, en primer lugar se procede a realizar el anti-HBc; este puede resultar reactivo o no reactivo. En el supuesto que el anti-HBc sea negativo se envía a vacunar al paciente. En el caso contrario, es decir, si el anti-HBc es positivo se procede a la determinación del antígeno de superficie (HBsAg) para saber si la infección es actual, pasada o crónica.

El resultado del HBsAg puede ser reactivo o no reactivo. En el supuesto de HBsAg negativo, se realiza la determinación del anticuerpo frente al antígeno de superficie (anti-HBs) para medirlo de forma cuantitativa. Si el resultado es positivo podemos afirmar que se trata de una hepatitis B pasada; si el anti-HBs es negativo se realiza un anti-HBc IgM para poder determinar si se trata de una infección aguda en periodo de recuperación o bien estamos ante el caso de una persona que ha tenido contacto con el VHB y no ha sido capaz de crear anticuerpos por presentar inmunocompetencia, esta situación se denomina core "alone", teniendo éste como único marcador positivo.

En el caso de detectar HBsAg positivo, se realizan los siguientes marcadores: HBeAg y anti-HBc IgM para poder determinar si se trata de una infección por VHB en fase infectiva (HBeAg positivo), en fase aguda o crónica (anti-HBc IgM).

A todos los que presentan HBsAg positivo, se les repiten los marcadores a los seis meses para poder determinar si la infección es crónica; simultáneamente se les realiza el anti-delta para conocer si la persona está a su vez infectada por este virus. Si el anti-delta es positivo hay que verificar el anti-HBc IgM para poder discernir entre coinfección, en caso positivo, o sobreinfección con el VHB (Fig. 3-3).

3.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS

La base de datos sobre la que se han realizado los análisis, se generó mediante la exportación de las variables de interés para el estudio a partir del programa informático que gestiona los resultados del laboratorio de virología del Centro Sanitario Sandoval.

Se comenzó realizando comprobaciones y depuraciones de la información. Para ello se procedió a tabular los datos en función de las principales variables. Se comprobaron todos los casos con valores extremos, faltantes o fuera de rango, lo que permitió completar alguna información y corregir algunos errores de tecleo mediante la consulta de las historias clínicas.

El análisis se inició con una descripción de la población de estudio, que se basó fundamentalmente en la tabulación de los datos con frecuencias y porcentajes. Para la descripción de variables cuantitativas, fundamentalmente la edad, se calculó la media y la desviación estándar. No obstante, en la mayoría de los análisis se utilizaron estas variables categorizadas. En la descripción de las variables cualitativas o categorizadas se trabajó con los números absolutos de pacientes y con porcentajes.

El análisis de la tendencia temporal de la prevalencia de los distintos marcadores, se basó fundamentalmente en las representaciones gráficas de los datos.

Se analizó la capacidad predictiva del sexo, edad, categoría de exposición, lugar de origen y estado serológico para el VIH, respecto a la prevalencia de los distintos marcadores serológicos objeto de estudio.

Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba de χ^2 y la prueba exacta de Fisher. En las comparaciones estadísticas se consideraron significativos los valores de $P < 0,05$. La asociación entre variables se cuantificó mediante *odds ratios* de prevalencia (OR) con sus intervalos de confianza (IC) al 95%.

Para identificar la capacidad predictiva de cada variable controlando el efecto de las restantes se ajustaron modelos de regresión logística múltiple.

Los análisis estadísticos fueron realizados con el paquete estadístico SAS (Statistical Analysis System, Cary, NC, EE.UU.) versión 6.12. En algunos procedimientos se utilizó también el módulo EPITABLE del programa EPIINFO versión 6.04 (Centers for Disease Control and Prevention, EE.UU.).

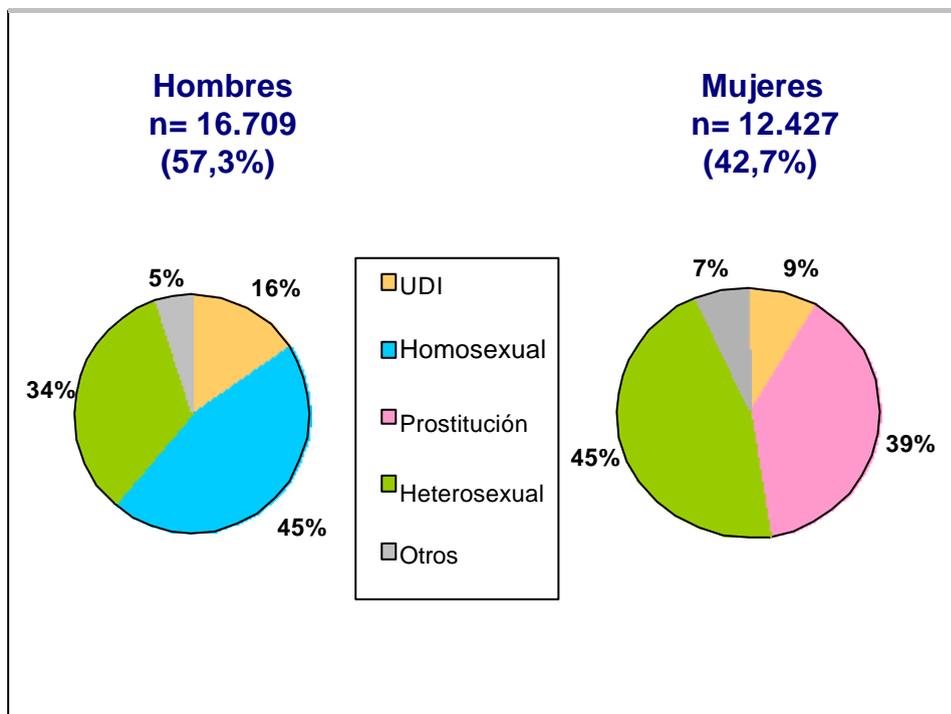
4. RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Entre el uno de enero de 1988 y el 31 de diciembre de 2001 fueron atendidos 29.136 pacientes que acudían por primera vez al centro y se realizaron la determinación de anticuerpos frente al VIH. De ellos, el 57,3% eran hombres (Fig.4-1), la edad media fue de 29,2 años, siendo la de las mujeres dos años menor que la de los hombres. Según categorías de exposición el 12,7% eran UDI, el 26,3% hombres homo/bisexuales, el 16,6% mujeres que ejercían la prostitución, y otro 38,7% eran personas que tenían otro tipo de exposiciones heterosexuales de riesgo.

Entre los hombres predominaron las categorías de heterosexual (45%) y homosexual (34%), mientras que en las mujeres atendidas el 45% ejercía la prostitución y el 39% pertenecían al grupo de heterosexuales (Fig. 4-1).

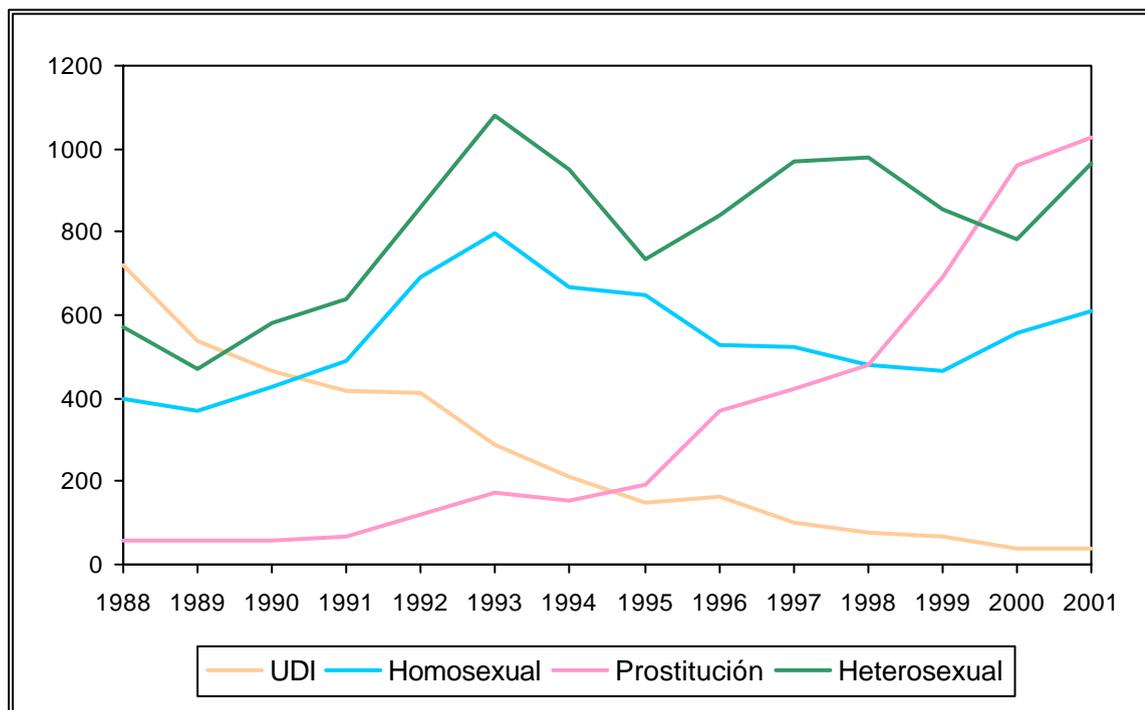
Fig. 4-1. Personas atendidas en primera visita durante el periodo 1988-2001



Del total de pacientes, 2.825 (9,7%) no participaron en el protocolo de hepatitis B, 989 (3,4%) refirieron estar vacunados frente al VHB, y a los 25.322 (86,9%) restantes se les realizó simultáneamente serología del VHB y del VIH.

Respecto a la tendencia a lo largo del periodo de estudio, cabe resaltar que ha habido un incremento progresivo del número de pacientes en primera visita en los años sucesivos, desde 1.586 en el año 1989 hasta 2.699 en 2001. Durante este tiempo, la distribución de los pacientes por categorías de exposición ha sufrido grandes cambios, destacando el descenso en el número y en el porcentaje de los UDI, que pasó del 37% en 1988 hasta el 1,4% en 2001, y el importante incremento de las mujeres que ejercían la prostitución, desde el 3% en 1988 hasta el 38% en 2001. Las restantes categorías han sufrido oscilaciones, pero sin una tendencia definida a lo largo del tiempo (Fig. 4-2).

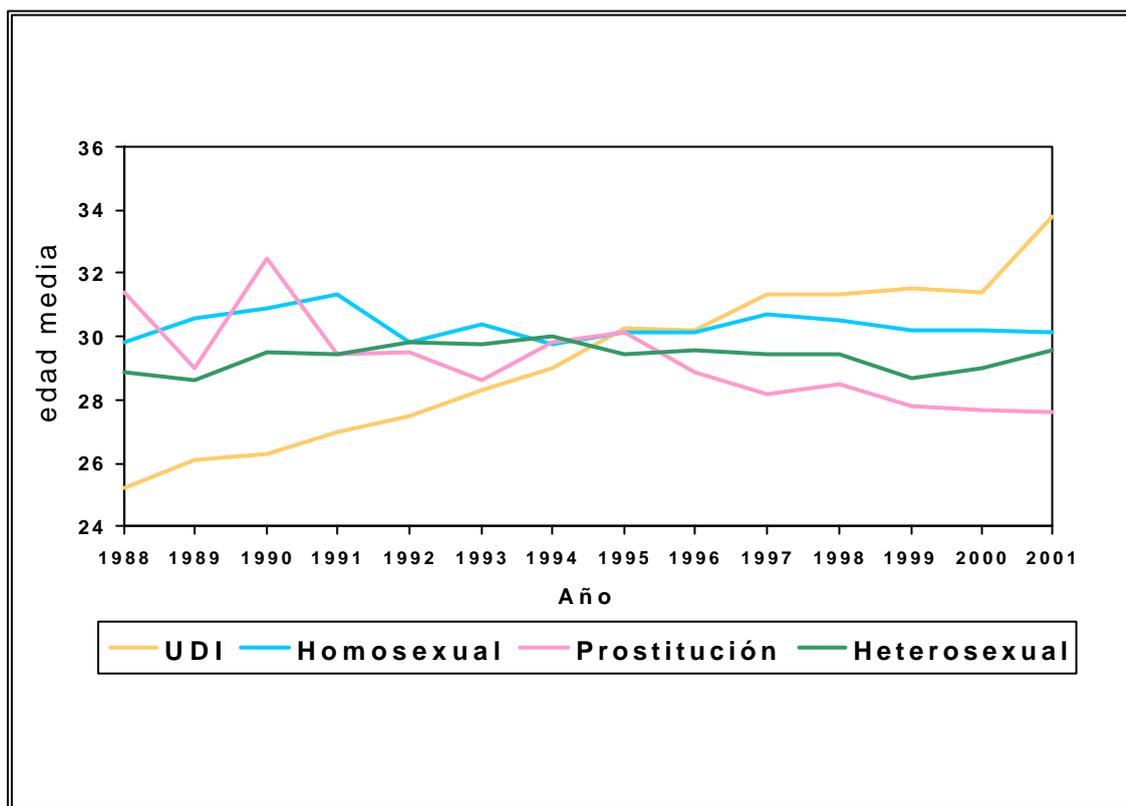
Fig. 4-2. Evolución del número de pacientes por categorías de exposición, 1988-2001



La edad media de los pacientes atendidos cada año se ha mantenido, con un ligero aumento desde 27,6 años en 1988 hasta 29,2 en 2001 ($p < 0,001$). A lo largo del periodo, la edad media ha experimentado un aumento más pronunciado en los UDI, desde 25,2 años hasta 33,8, mientras que en las mujeres que ejercían la

prostitución la edad ha disminuido de 31,4 años a 27,6 (Fig. 4-3). En las otras categorías de transmisión, la edad media se ha mantenido con pocas variaciones.

Fig. 4-3. Evolución de la edad media de los pacientes atendidos, 1988-2001.



Se analizaron los años 2000 y 2001 con objeto de describir la situación mas reciente. En este caso se incluyó un grupo de UDI remitidos por una comunidad de drogodependientes y que se habían excluido de los análisis porque afectaban a la comparabilidad con los años anteriores.

En estos dos años se incluyeron 5.384 pacientes que acudían al centro por primera vez. El 55% eran mujeres y la edad media fue de 29,2 años. Según categoría de exposición el 7% eran UDI, el 22% hombres homo/bisexuales, el 37% mujeres que ejercían la prostitución, y el 33% tenía otro tipo de exposiciones heterosexuales de riesgo (Tabla 4-1).

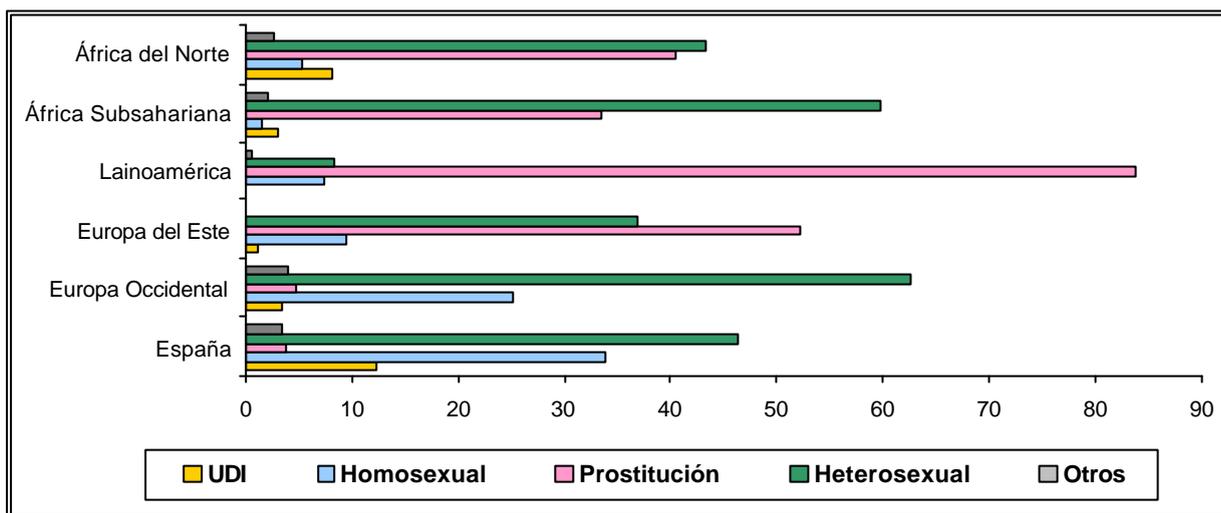
Tabla 4-1. Descripción de los pacientes atendidos en el periodo 2000-2001, según su situación respecto al VHB.

	Vacunación previa		Analizados para el VHB		No se realizan marcadores		Total
	N	%	N	%	N	%	
Sexo							
Hombre	356	14,7	2.055	84,8	12	0,5	2.423
Mujer	209	7,1	2.747	92,8	5	0,2	2.961
Edad							
13-19	51	15,1	287	84,9	0	0,0	338
20-24	183	12,4	1.285	87,4	2	0,1	1.470
25-29	133	10,1	1.189	89,9	1	0,1	1.323
30-34	94	8,8	961	90,2	10	0,9	1.065
35-39	58	8,7	602	90,7	4	0,6	664
40-49	36	9,4	348	90,6	0	0,0	384
≥50	10	7,1	130	92,9	0	0,0	140
Categoría de exposición							
UDI	9	2,5	352	96,2	5	1,4	366
Homosexual	231	19,8	922	79,2	11	0,9	1.164
Prostitución	32	1,6	1.948	98,4	0	0,0	1.980
Hombre heterosexual	111	11,7	836	88,3	0	0,0	947
Mujer heterosexual	165	20,4	642	79,5	1	0,1	808
Otros	17	14,3	102	85,7	0	0,0	119
País de origen							
España	398	14,3	2.380	85,3	12	0,4	2.790
Europa Occidental	54	36,0	93	62,0	3	2,0	150
Europa del Este	8	9,5	76	90,5	0	0,0	84
Latinoamérica	73	3,5	1.991	96,5	0	0,0	2.064
África Subsahariana	10	5,1	184	94,4	1	0,5	195
África del Norte	2	5,4	35	94,6	0	0,0	37
Otros	20	31,3	43	67,2	1	1,6	64
Serología del VIH							
VIH+	14	6,3	206	92,8	2	0,9	222
VIH-	551	10,7	4.596	89,0	15	0,3	5.162
TOTAL	565	10,5	4.802	89,2	17	0,3	5.384

Específicamente, en este periodo se recogió el lugar de origen de los pacientes. Casi la mitad (48%) procedían de países distintos de España, y de ellos el 80% eran de Latinoamérica (Tabla 4-1). La distribución por categorías de exposición varió en función del lugar de origen. Entre los pacientes procedentes de Europa Occidental sobresalió la categoría de heterosexuales. Los originarios de Europa del

Este y Latinoamérica fueron mayoritariamente mujeres que ejercían la prostitución, y entre los africanos destacaron tanto las mujeres que ejercían la prostitución como otras exposiciones heterosexuales (Fig. 4-4).

Fig. 4-4. Distribución de los pacientes por país de origen, según categoría de exposición (2000-2001)



Del total de pacientes, el 0,3% no participaron en el protocolo de hepatitis B, el 10,5% señalaron estar vacunados frente a la hepatitis B, y el 89,2% se realizaron simultáneamente la analítica del VHB y VIH (Tabla 4-1).

4.2. SEROPREVALENCIA DEL VIH

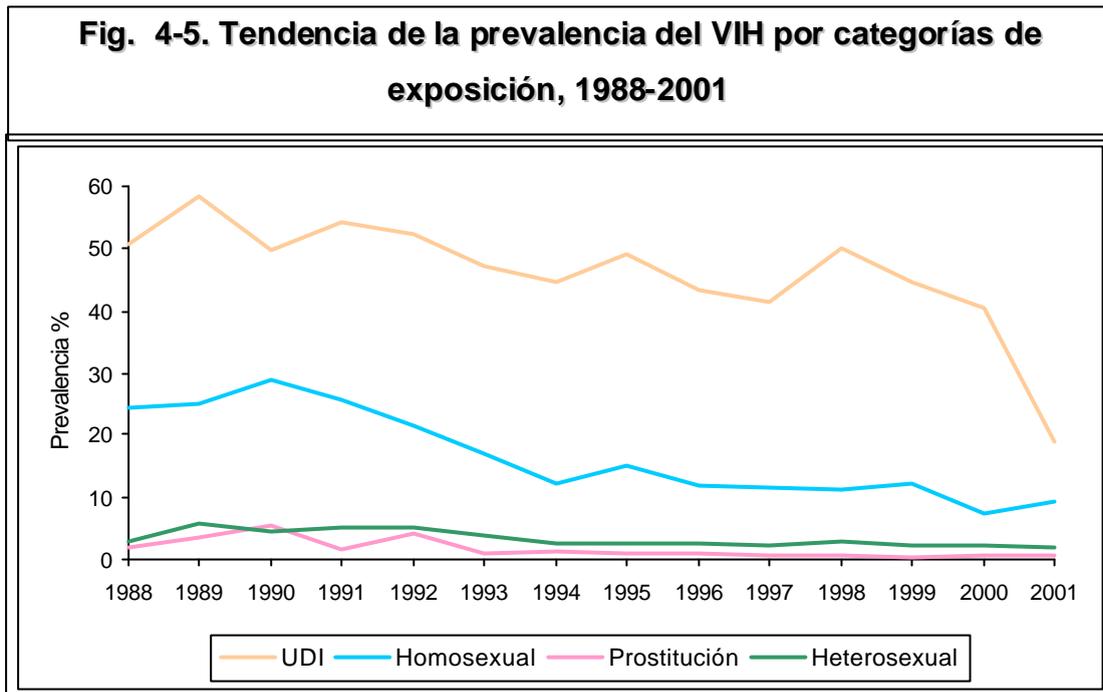
Considerando el periodo 1988-2001 en su conjunto, entre los pacientes atendidos en primera consulta y que se realizaron pruebas VIH, se ha encontrado una prevalencia del VIH del 12,2%, siendo mayor en los hombres (16,4%) que en las mujeres (6,6%). En los pacientes con menos de 30 años fue del 11% y en los mayores del 14%. Analizando los resultados según categoría de exposición se observan seroprevalencias mayores en los UDI (50,5%) y en los hombres homo/bisexuales (16,1%), en tanto que en las mujeres que ejercían la prostitución sólo fue del 0,8% (Tabla 4-2).

Tabla 4-2. Prevalencia del VIH según categoría de exposición, 1988-2001

	VIH +	%	Total
UDI	1.862	50,5	3.686
Homosexuales	1.235	16,1	7.659
Prostitución	40	0,8	4.823
Heterosexuales	351	3,1	11.277
Otros	79	4,7	1.691
TOTAL	3.567	12,2	29.136

4.2.1. Evolución de la prevalencia del VIH en el periodo 1988-2001

En el conjunto de los pacientes, la prevalencia del VIH en el año 1988 fue del 25,5%, en 1989 del 28,2% y desde entonces ha decrecido de forma acentuada y continua hasta 2001 (3,1%). Los UDI han mantenido prevalencias superiores al 40% a lo largo del tiempo, salvo en el año 2001 en el que ha descendido al 19%. En los hombres homosexuales alcanzó el 29,1% en los primeros años, disminuyó hasta el 7,4% en 2000 y en 2001 presentó un pequeño repunte (9,2%). En las mujeres que ejercían la prostitución, las prevalencias del VIH han sido menores que en otros grupos manteniéndose en los últimos cinco años por debajo del 1%. En las personas de la categoría heterosexual, la prevalencia fue del 5% en 1992 y pasó a 1,8% en 2001 (Fig. 4-5).



4.2.2. Situación de la infección por el VIH en 2000-2001

En ese periodo, se detectaron anticuerpos frente al VIH en el 4,1% de los pacientes. La seroprevalencia fue mas alta en los hombres (7,1%) y aumentó con la edad, desde 0,3% en los menores de 20 años hasta 7,9% en mayores de 50 años. Los porcentajes más elevados se observaron en los UDI (20,5%), seguidos de los varones homosexuales (8,6%), los hombres heterosexuales (2,2%), las mujeres heterosexuales (1,7%) y la más baja en las mujeres que ejercen la prostitución (0,6%). Según el país de procedencia la tasa mas alta de infectados por el VIH se descubrió en los pacientes subsaharianos (7,7%), en los de España (5,7%) y en los originarios de Europa Occidental (4,7%) (Tabla 4-3).

Tabla 4-3. Seroprevalencia del VIH, 2000-2001

	VIH+	%	Total analizados
Sexo			
Hombre	171	7,1	2.423
Mujer	51	1,7	2.961
Edad			
13-19	1	0,3	338
20-24	34	2,3	1.470
25-29	44	3,3	1.323
30-34	61	5,7	1.065
35-39	49	7,4	664
40-49	22	5,7	384
≥50	11	7,9	140
Categoría de exposición			
UDI	75	20,5	366
Homosexual	100	8,6	1.164
Prostitución	11	0,6	1.980
Hombre heterosexual	21	2,2	947
Mujer heterosexual	14	1,7	808
Otros	1	0,8	119
País de origen			
España	158	5,7	2.790
Europa Occidental	7	4,7	150
Europa del Este	1	1,2	84
Latinoamérica	40	1,9	2.064
África Subsahariana	15	7,7	195
África del Norte	1	2,7	37
Otros	0	0,0	64
Total	222	4,1	5.384

En el análisis multivariante los factores que se asociaron a una mayor prevalencia de infección por el VIH fueron tener más de 30 años (OR=1,8; $p<0,001$), el uso de drogas inyectadas (OR=14,8; $p<0,001$), mantener exposiciones homosexuales sin protección (OR=6; $p<0,001$) y la procedencia de África (OR=5,0) y Latinoamérica (OR=2,3). La categoría de mujeres que ejercen la prostitución, se asoció a un menor riesgo (Tabla 4-4).

Tabla 4-4. Factores asociados a la infección por el VIH, 2000-2001

	Univariante			Multivariante		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Sexo						
Hombre	1			1		
Mujer	0,2	0,2 - 0,3	<0,001	1,3	0,8 - 2,0	0,222
Edad						
<30	1			1		
≥30	2,6	2,0 - 3,5	<0,001	1,8	1,3 - 2,4	<0,001
Categoría de exposición						
Heterosexual	1			1		
UDI	12,7	8,3 -19,3	<0,001	14,8	9,3 -23,4	<0,001
Homosexual	4,6	3,1 - 6,8	<0,001	6,0	3,7 - 9,6	<0,001
Prostitución	0,3	0,1 - 0,5	<0,001	0,2	0,1 - 0,3	<0,001
Otros	0,4	0,1 - 3,1	0,390	0,5	0,1-3,3	0,435
País de origen						
España	1			1		
Europa Occidental	0,8	0,4 - 1,8	0,606	1,4	0,6 - 3,2	0,396
Latinoamérica	0,3	0,2 - 0,5	<0,001	2,3	1,5 - 3,5	<0,001
África	1,2	0,7 - 2,1	0,439	5,0	2,7 -9,5	<0,001
Otros	0,1	0,0 - 0,8	0,031	0,4	0,1 - 2,8	0,343

4.3. PREVALENCIA DE LAS DISTINTAS SITUACIONES RESPECTO AL VHB

4.3.1. Niveles de cobertura vacunal

De los 29.136 pacientes que fueron atendidos en primera visita, entre 1988 y 2001, sólo el 3,4% estaban vacunados frente al VHB antes de acudir al centro. Esta proporción fue mayor en los más jóvenes, disminuyendo progresivamente desde el 4% en menores de 20 años hasta el 2,9% en los mayores de 40. También se observó que los hombres se encontraban vacunados en mayor proporción (3,9%) que las mujeres (2,7%).

Teniendo en cuenta la situación frente al VIH, se halló una frecuencia de vacunación mayor entre los seronegativos (3,6%) que en los infectados por el VIH (1,6%). Por categorías de exposición, alcanzó el 5,7% en los hombres homosexuales, el 3,7% en las personas heterosexuales, el 1,3% en mujeres que ejercían la prostitución y el 1,1% en los UDI.

4.3.1.1. Evolución de la frecuencia de vacunación en 1988-2001

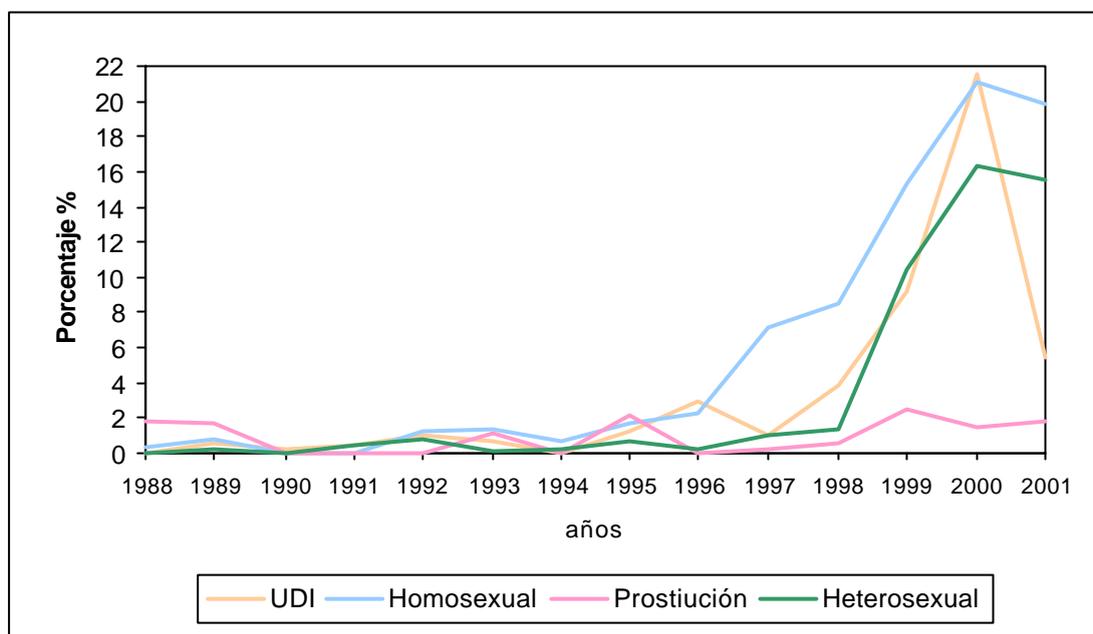
El porcentaje de personas con antecedentes de vacunación se mantuvo por debajo del 2% hasta 1996, y a partir de entonces ha ido aumentando progresivamente, superando el 10% en 2000-2001. (Tabla 4-5).

Tabla 4-5. Evolución de los pacientes vacunados en el periodo 1988-2001

Año	Nº vacunados	Porcentaje	Total pacientes
1988	2	0,1	1.914
1989	8	0,5	1.586
1990	1	0,1	1.619
1991	7	0,4	1.683
1992	20	0,9	2.203
1993	18	0,7	2.548
1994	7	0,3	2.165
1995	24	1,2	1.955
1996	19	0,9	2.025
1997	53	2,5	2.129
1998	61	2,9	2.091
1999	194	9,1	2.128
2000	274	11,5	2.391
2001	301	11,2	2.699

La proporción de los hombres con antecedentes de vacunación ha pasado del 0,1% en 1988 al 16,2% en el 2001; mientras que en las mujeres estas cifras varían en el mismo periodo del 0,2% al 7,2%. En los mas jóvenes la cobertura vacunal ha sido algo mayor; en los menores de 20 años ha cambiado del 1,1% en 1997 al 13,1% en 2001. La evolución según categoría de exposición fue en los hombres homosexuales desde el 0,3% en 1988 hasta el 19,9% en 2001; en el grupo de las personas heterosexuales desde el 0,2% en 1988 hasta el 15,5% en 2001, mientras que en el mismo periodo la cobertura vacunal de las mujeres que ejercían la prostitución no ha experimentado variaciones, no alcanzando el 2%. El número de UDI vacunados ha sido muy pequeño y sin ninguna tendencia clara (Fig. 4-6).

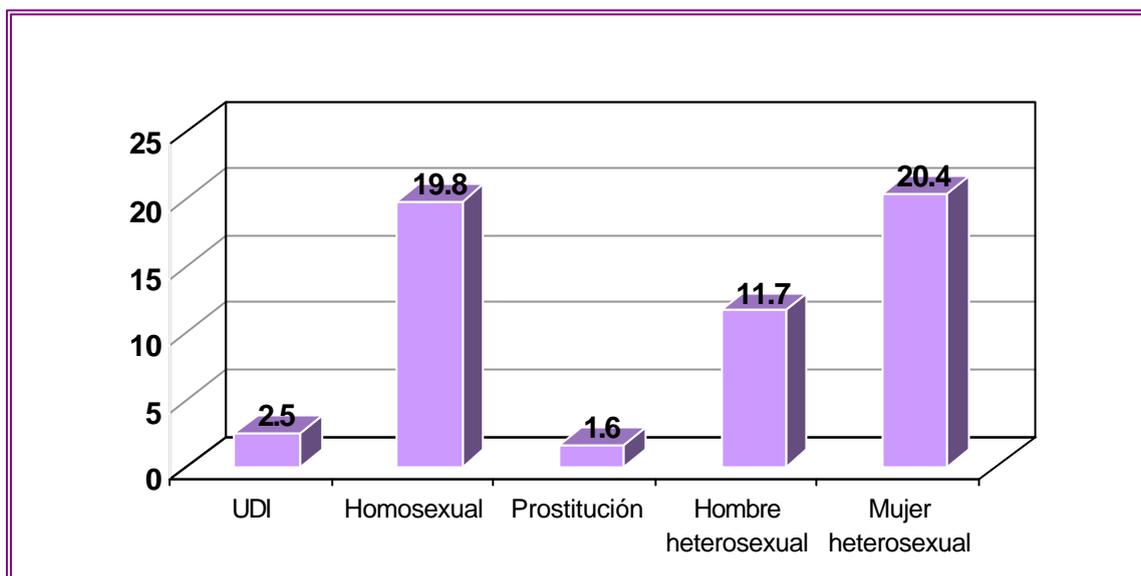
Fig. 4-6. Antecedentes de vacunación en las distintas categorías de exposición, 1988-2001



4.3.1.2. Frecuencia de antecedentes de vacunación en 2000-2001

De los pacientes que acudieron al centro en el periodo 2000-2001 el 10,5% estaban vacunados frente al VHB. Esta proporción fue mayor en los menores de 20 años (15,1%), disminuyendo progresivamente con la edad hasta el 7,1% en mayores de 50 años. El porcentaje de hombres vacunados (14,7%) doblaba al de las mujeres (7,1%). Se alcanzó el 20% en los varones homosexuales y en las mujeres de la categoría heterosexual, sin embargo sólo fue del 2,5% en los UDI y del 1,6% en las mujeres que ejercían la prostitución (Fig. 4-7).

Fig. 4.7. Pacientes con antecedentes de vacunación frente al VHB, 2000-2001



La proporción más alta de vacunados se observó en los originarios de Europa Occidental (36%) y la menor entre los latinoamericanos (3,5%). Entre las personas que se diagnosticaron de infección por el VIH la proporción de vacunados fue menor (Tabla 4-1).

En el análisis multivariante, se observó una frecuencia mayor de vacunados en las mujeres (OR= 1,7; $p < 0,001$), en los varones homosexuales (OR= 1,9; $p < 0,001$) respecto a los heterosexuales y en los originarios de Europa Occidental (OR= 3,3; $p < 0,001$) respecto a los españoles. Así mismo, hubo una menor frecuencia de vacunados en las personas mayores de 30 años, en los UDI, en las mujeres que ejercen la prostitución y en los infectados por el VIH (Tabla 4-6).

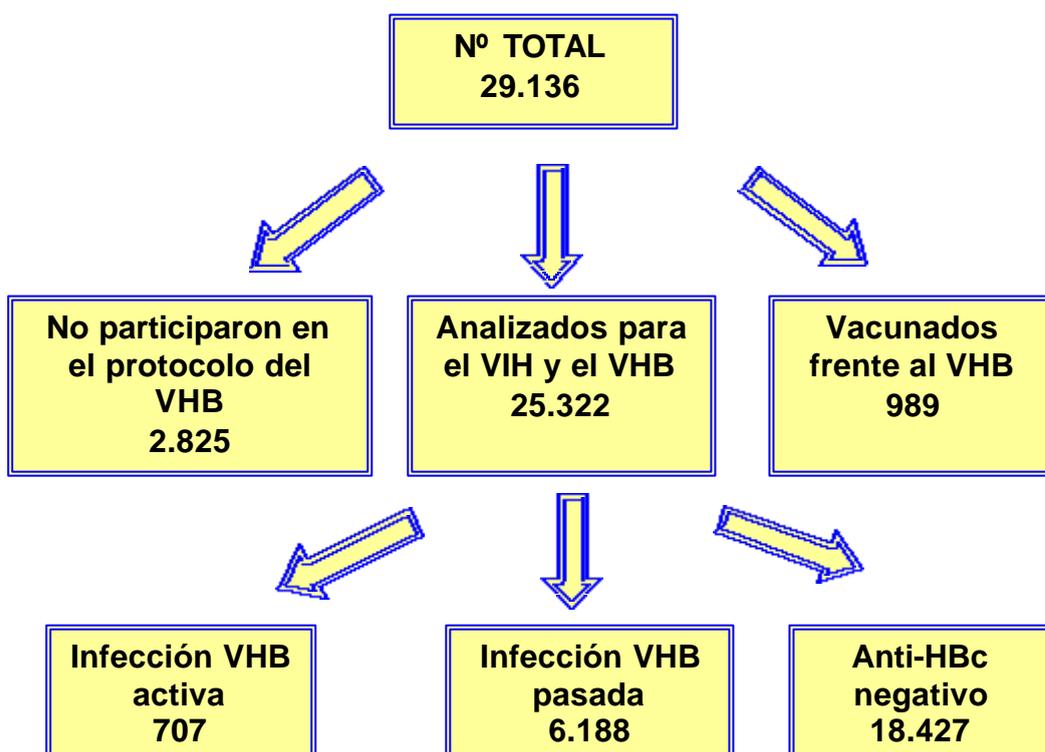
Tabla 4-6. Factores asociados a haber recibido la vacuna contra el VHB entre todos los pacientes atendidos en primera visita, 2000-2001

	OR	Univariante IC 95%	P	OR	Multivariante IC 95%	P
Sexo						
Hombre	1			1		
Mujer	0,4	0,4 - 0,5	<0,001	1,7	1,3 - 2,2	<0,001
Edad						
<30	1			1		
≥30	0,7	0,6 - 0,9	<0,001	0,7	0,6 - 0,9	0,003
Categoría de exposición						
Heterosexual	1			1		
UDI	0,1	0,1 - 0,3	<0,001	0,2	0,1 - 0,4	<0,001
Homosexual	1,3	1,1 - 1,6	0,003	1,9	1,5 - 2,5	<0,001
Prostitución	0,1	0,1 - 0,1	<0,001	0,1	0,1 - 0,1	<0,001
Otras	0,9	0,5 - 1,5	0,654	0,9	0,5 - 1,5	0,598
País de origen						
España	1			1		
Europa Occidental	3,5	2,4 - 4,9	<0,001	3,3	2,3 - 4,7	<0,001
Latinoamérica	0,2	0,2 - 0,3	<0,001	0,9	0,6 - 1,2	0,318
África	0,3	0,2 - 0,6	<0,001	0,6	0,3 - 1,1	0,074
Otros	1,4	0,9 - 2,2	0,115	2,1	1,3 - 3,3	0,001
Serología de VIH						
VIH-	1			1		
VIH+	0,6	0,3 - 1,0	0,043	0,5	0,3 - 0,9	0,014

4.3.2. Prevalencia de marcadores de la infección por el VHB

De todos los pacientes atendidos en primera visita en el centro a lo largo del periodo de estudio, salvo el 3,4% que refirió antecedentes de vacunación y el 9,7% que no se determinó marcadores del VHB, a los restantes 25.322 pacientes se les realizó simultáneamente los marcadores serológicos del VIH y del VHB (Fig.4-8).

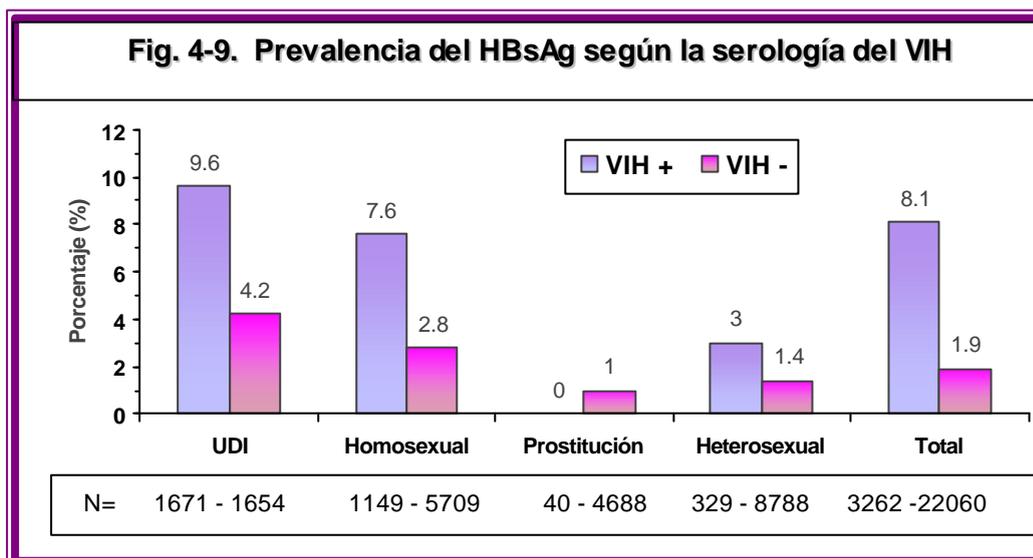
**Fig. 4-8. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DIAGNÓSTICO PARA EL VHB EN
LOS PACIENTES ESTUDIADOS, 1988-2001**



4.3.2.1. Prevalencia del marcador de infección activa (HBsAg)

Entre todos los pacientes analizados se detectó HBsAg positivo en 707 (2,8%). Las prevalencias más altas se encontraron en los UDI (7,1%) y en los hombres homosexuales (3,6%), mientras que en las personas que mantenían exposiciones heterosexuales la proporción fue del 1,5%, y aún menor la hallada en el grupo de mujeres que ejercían la prostitución (1%).

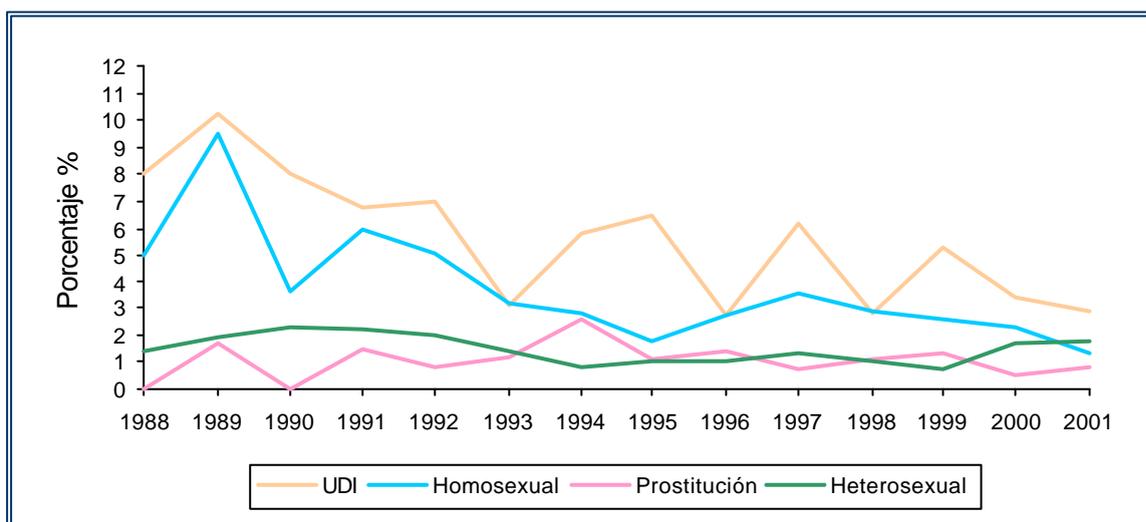
No se observaron grandes diferencias por grupos de edad, hallando el 2,6% entre las personas menores de 30 años y el 3,0% entre las mayores de esa edad. En los pacientes infectados por el VIH la prevalencia de infección activa por el VHB fue del 8,1%, y en el grupo de los seronegativos, fue sólo del 1,9% (Fig. 4-9).



La tendencia de la prevalencia del HBsAg a lo largo del periodo de estudio ha sido de descenso constante e ininterrumpido, desde 6,7% en 1989 hasta 1,3% en 2001, más acentuado en los pacientes con infección por el VIH, desde el 12,9% en 1989 hasta el 1,3% en 2001. Si analizamos por categorías de exposición (Fig. 4-9), los UDI a finales de los ochenta mantenían una prevalencia del 10,8% y ha decrecido hasta 2,9% en 2001. En los últimos años del estudio el número de los UDI atendidos anualmente en el centro ha disminuido mucho, lo que explica las oscilaciones que se observan en la prevalencia.

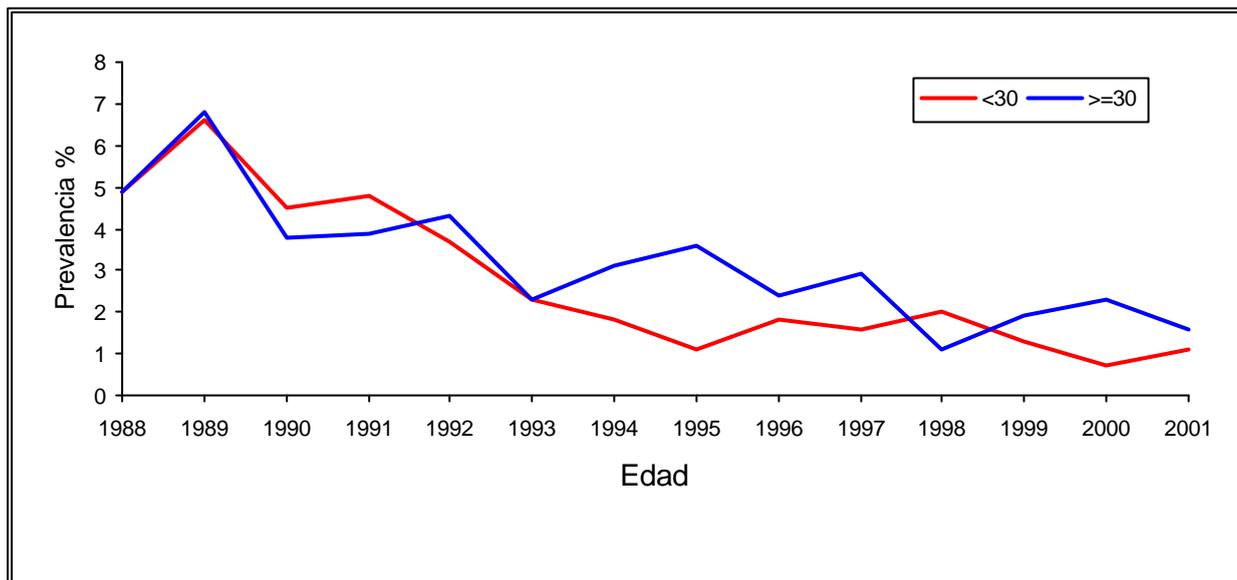
En el grupo de hombres homosexuales el descenso más pronunciado en la prevalencia se produjo en los primeros años, pasando del 9,5% en 1989 al 1,3% en 2001, pero no ha ocurrido de forma constante, sino oscilando por años. En las mujeres que ejercían la prostitución las cifras se han mantenido siempre por debajo del 2,6% y en la mayoría de los años se ha situado por debajo del 1%. En heterosexuales la prevalencia se ha mantenido relativamente estable, siendo del 1,9% en 1989 y 1,8% en 2001 (Fig. 4-10).

**Fig. 4-10. Evolución de la prevalencia del HBsAg
1988-2001**



Tanto en el grupo de menores de 30 años como en el de los mayores de esta edad, la prevalencia del HBsAg ha ido disminuyendo progresivamente (Fig. 4-11).

Fig. 4-11. Tendencia de la prevalencia del HBsAg según la edad, 1988-2001



En los años 2000-2001 la prevalencia global del HBsAg fue del 1,3%, mayor en hombres (1,8%) que en mujeres (0,9%). Por edad, el grupo de 35-49 años presentó cifras mayores (2,3%) que el resto. El porcentaje más alto se encontró en los UDI (2,8%) y el menor en las mujeres que ejercen la prostitución (0,7%).

Según el país de origen las prevalencias de infección activa más elevadas se hallaron en el grupo "otros" donde la mayoría eran pacientes asiáticos (9,3%) y en los originarios África Subsahariana (8,2%), mientras que en los latinoamericanos sólo fue del 0,4%. Se observó una prevalencia mayor en los pacientes infectados por el VIH (3,4%) que en el grupo de los seronegativos (1,2%) (Tabla 4-7).

Tabla 4-7. Frecuencia de los distintos patrones serológicos del VHB en los pacientes analizados en 2000-2001

	Infección activa (1) %	Infección pasada (2) %	Total
Sexo			
Hombres	1,8	19,7	2.055
Mujeres	0,9	8,9	2.747
Edad			
13-19	0,3	4,2	287
20-24	1,0	6,8	1.285
25-29	0,8	9,8	1.189
30-34	1,8	16,4	961
35-39	2,3	23,3	602
40-49	2,3	26,1	348
≥50	0,8	33,8	130
Categoría de exposición			
UDI	2,8	43,2	352
Homosexual	1,6	21,0	922
Prostitución	0,7	8,4	1.948
Hombre heterosexual	2,0	10,5	836
Mujer heterosexual	1,4	5,5	642
Otros	0,0	15,7	102
País de origen			
España	1,3	16,0	2.380
Europa Occidental	0,0	11,8	93
Europa del Este	6,6	14,5	76
Latinoamérica	0,4	7,8	1.991
África Subsahariana	8,2	38,0	184
África del Norte	2,9	28,6	35
Otros	9,3	25,6	43
Serología del VIH			
VIH +	3,4	53,9	206
VIH -	1,2	11,7	4.596
TOTAL	1,3	13,5	4.802

(1) Infección activa (HBsAg +)

(2) Infección pasada (anti-HBc +, HBsAg -, anti-HBs +)

En el análisis multivariante, la mayor frecuencia de infección activa por el VHB, se asoció a los mayores de 30 años, los originarios de África y del grupo "otros países" respecto a los españoles y a los UDI respecto a los heterosexuales. El sexo y la infección por el VIH, no se asociaron a mayor frecuencia de infección activa por el VHB al controlar otras variables (Tabla 4-8).

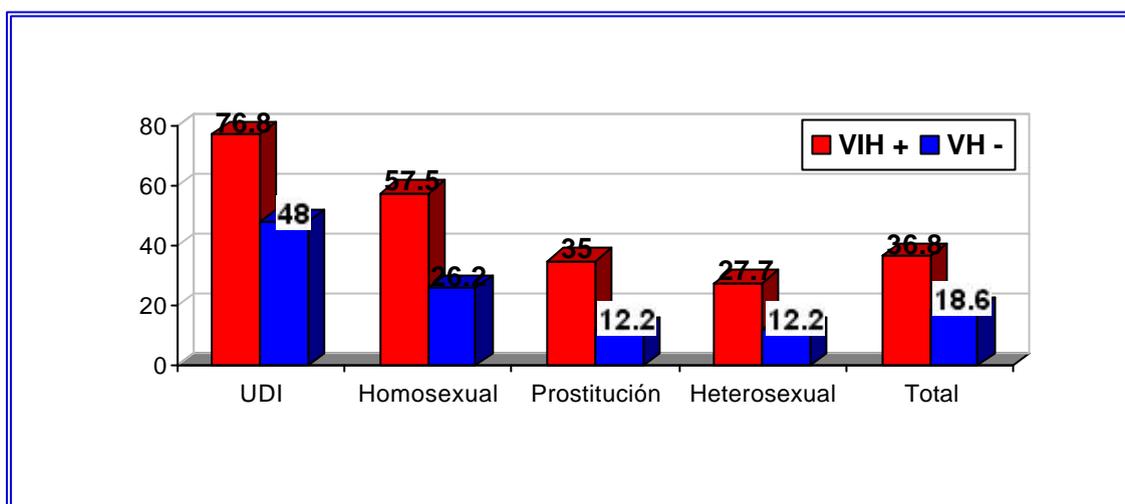
Tabla 4-8. Factores asociados a tener infección activa por el VHB (HBsAg+) entre todos los pacientes atendidos en primera visita 2000-2001

	Univariante			Multivariante		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Sexo						
Hombre	1			1		
Mujer	0,6	0,3 - 0,9	0,021	1,3	0,6 - 2,6	0,530
Edad						
<30	1			1		
≥30	2,4	1,4 - 3,9	0,001	2,5	1,4 - 4,2	0,001
Categoría de exposición						
Heterosexual	1			1		
UDI	1,9	0,9 - 4,0	0,090	2,2	0,9 - 5,0	0,070
Homosexual	0,9	0,5 - 1,7	0,685	1,6	0,7 - 3,4	0,264
Prostitución	0,4	0,2 - 0,9	0,016	0,7	0,3 - 1,6	0,371
País de origen						
España	1			1		
Europa Occidental	0,0	0,0 - 0,0	0,983	0,0	0,0 - 0,0	
Latinoamérica	0,3	0,2 - 0,8	0,007	0,6	0,2 - 1,5	0,277
África	6,6	3,6 - 12,2	<0,001	10,8	5,4 - 22,5	< 0,001
Otros	5,8	2,7 - 12,4	<0,001	9,4	4,1 - 21,5	<0,001
Serología de VIH						
VIH-	1			1		
VIH+	3,0	1,3 - 6,5	0,008	1,7	0,7 - 4,1	0,206

4.3.2.2. Patrón serológico de hepatitis B pasada

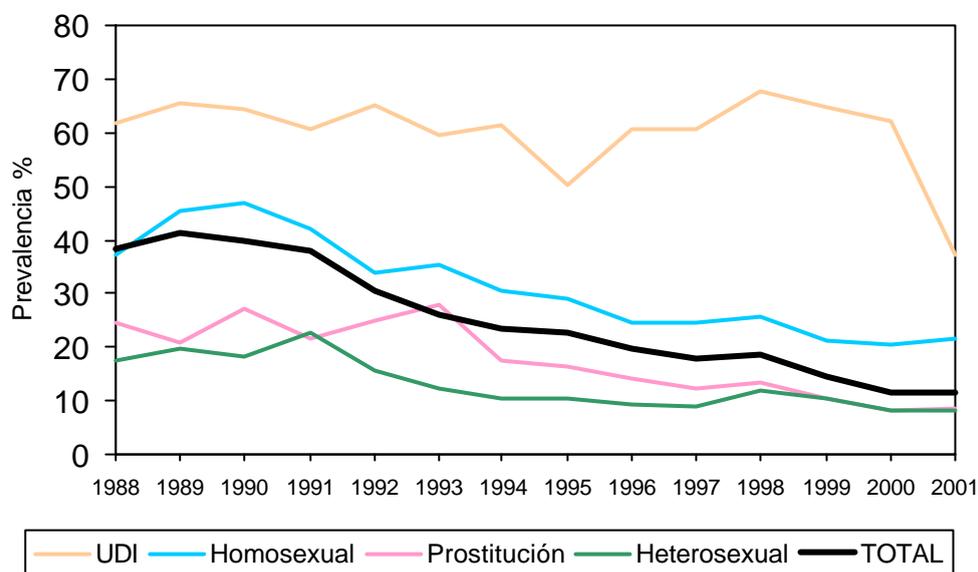
De los 25.322 pacientes analizados el 24,4% (6.188) presentaron marcadores de hepatitis B pasada (anti-HBc+, HBsAg-, anti-HBs+). Este patrón serológico fue más frecuente en los mayores de 30 años (32,2%). Por categorías de exposición la prevalencia fue del 62,5% en los UDI, 31,5% en los hombres homosexuales, 12,8% en los heterosexuales y 12,4% en las mujeres que ejercen la prostitución. El 63,8% de los pacientes infectados por el VIH mostraron un patrón serológico de hepatitis B pasada, mientras que en el grupo de los seronegativos sólo fue del 18,6%, esta diferencia en función de la serología del VIH se observó en todas las categorías de exposición (Fig. 4-12).

Fig. 4-12. Patrón de hepatitis B pasada según el VIH, 1988-2001



En el periodo de estudio la prevalencia de hepatitis B pasada ha ido disminuyendo desde el 41,2% de final de los años ochenta hasta el 11,6% en 2001. Este descenso ha sido más acentuado en los menores de 30 años (38,7% en 1988 y 6,7% en 2001). En los UDI este porcentaje se ha mantenido elevado entre 1988 (63,4%) y 2000 (62,1%), aunque en 2001 se ha producido un descenso brusco (37,1%). En los varones homosexuales y en las mujeres que ejercían la prostitución la evolución del patrón de hepatitis B pasada ha sido decreciente y algo menos en el grupo de personas heterosexuales (Fig. 4-13). Este descenso fue similar en los infectados por el VIH y en los seronegativos.

Fig. 4-13. Evolución de la prevalencia del patrón serológico de hepatitis B pasada, 1988-2001



En 2000-2001 el 12,1% de los pacientes analizados presentaba patrón serológico de hepatitis B pasada. La prevalencia más alta se encontró en los UDI (43,2%), seguidos de los varones homosexuales (21%). En los hombres heterosexuales se halló un porcentaje del 10,5%, reduciéndose en las mujeres a la mitad. Se observó que la prevalencia de marcadores de hepatitis B pasada aumentaba espectacularmente con la edad, desde 4,2% en menores de 20 años hasta 33,8% en los mayores de 50 años, y se presentaba en los hombres con doble frecuencia que en las mujeres. Más de la mitad de los pacientes infectados por el VIH (53,9%) mostraron patrón de hepatitis B pasada.

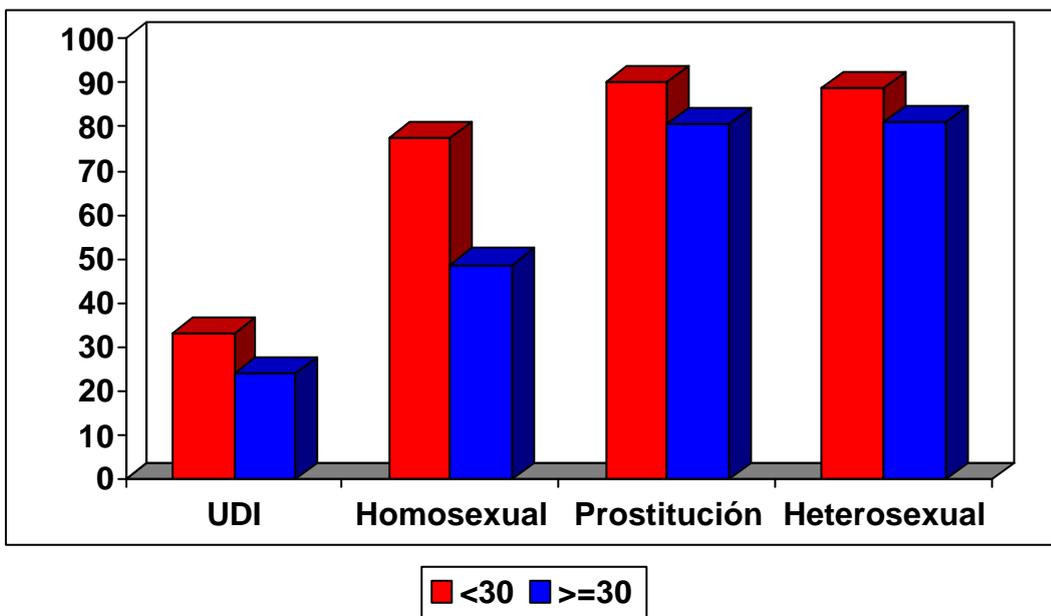
Los pacientes de África Subsahariana (38%) y de África del Norte (28,6%) tuvieron la mayor prevalencia, mientras que los originarios de Europa Occidental (11,8%) y Latinoamérica (7,8%) presentaron los porcentajes más bajos (Tabla 4-7).

4.3.3. Frecuencia de susceptibilidad a la infección por el VHB

Los pacientes susceptibles a padecer la infección por el VHB son todos aquellos que no están vacunados y que presentan marcadores serológicos negativos frente al VHB.

La proporción de individuos susceptibles, se ha calculado respecto al total salvo aquellos que no estando vacunados rechazaron realizarse los marcadores del VHB. Teniendo esto en cuenta, el global de pacientes en el periodo 1988-2001 fueron 26.311, y de ellos, el 70% eran susceptibles a la infección por el VHB. Las mujeres presentaron una proporción (80,4%) mayor que los hombres (62,3%). Según la categoría de exposición, hay que destacar la proporción especialmente elevada de susceptibles entre las mujeres que ejercían la prostitución (85,6%) y en los heterosexuales (82%). El 61% de los hombres y el 30,1% de los UDI homosexuales permanecieron susceptibles.

Fig. 4-14. Prevalencia de personas susceptibles en relación con la edad y la categoría de exposición, 1988-2001

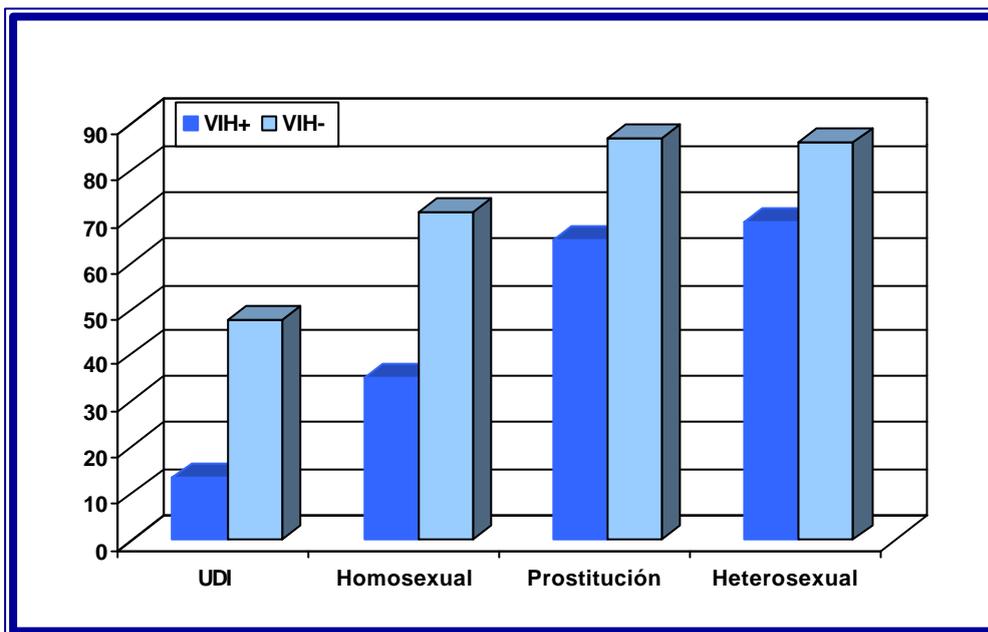


Analizados por grupos de edad, los pacientes más jóvenes se mantuvieron susceptibles en mayor proporción (74,9%) que los mayores de 30 años (62,7%). Y al estudiar a la vez las distintas categorías de exposición esta diferencia se agudizó en los hombres homosexuales, 77,6% en menores de 30 años y 48,7% en mayores de 30 (Fig. 4-14).

Los pacientes infectados por el VIH eran susceptibles a la infección por el VHB en una proporción menor (27,5%) que los seronegativos (76,2%). Este hecho se repitió en todas las categorías de exposición. En los UDI infectados por el VIH el 13,3% era susceptible frente al 47,6% en los seronegativos, en los hombres

homosexuales seropositivos al VIH el 34,9% frente al 70,9% en los seronegativos, en las mujeres que ejercían la prostitución el 65% y 86,8% respectivamente y en las personas heterosexuales ambos porcentajes fueron elevados, 69% y 86,3%, respectivamente (Fig. 4-15).

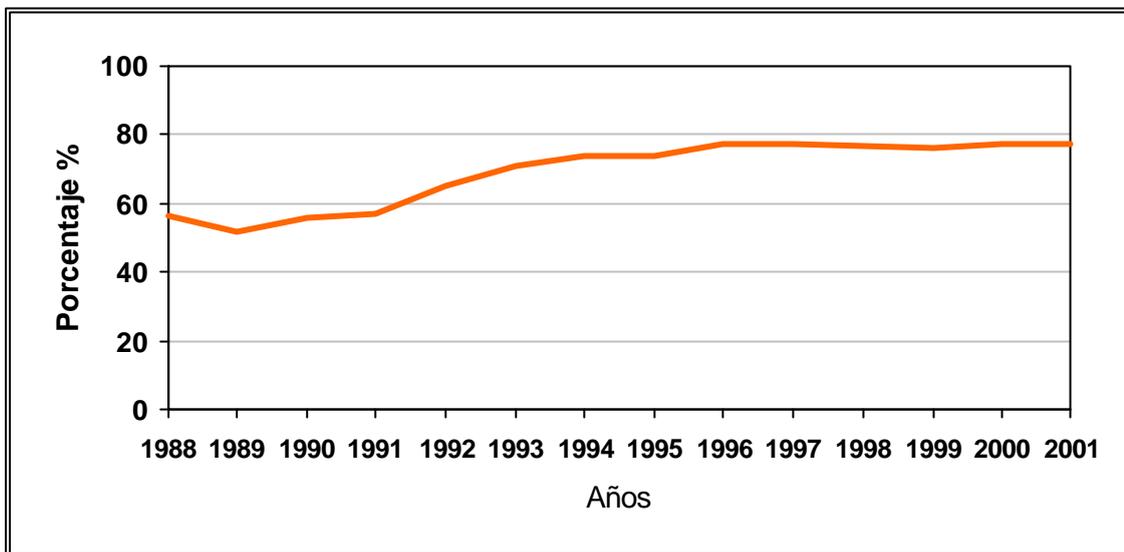
Fig. 4-15. Prevalencia de personas susceptibles en relación con el VIH y la categoría de exposición, 1988-2001



4.3.3.1. Evolución de la proporción de personas susceptibles a la infección por el VHB, 1988-2001

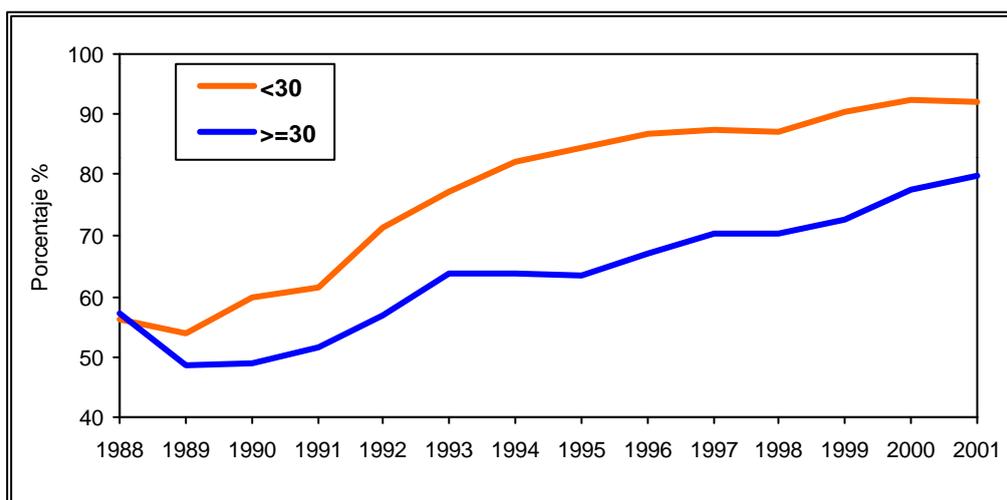
El porcentaje de las personas susceptibles a la infección por el VHB a lo largo del periodo 1988-2001 experimentó un aumento progresivo desde el 57% en 1988 hasta el 77% en 2001 (Fig. 4-16).

Fig. 4-16. Proporción de personas susceptibles a la infección por el VHB, 1988-2001



Este aumento afectó tanto a los mayores como a los menores de 30 años, si bien, la proporción de susceptibles siempre ha sido mayor en los más jóvenes (Fig. 4-17).

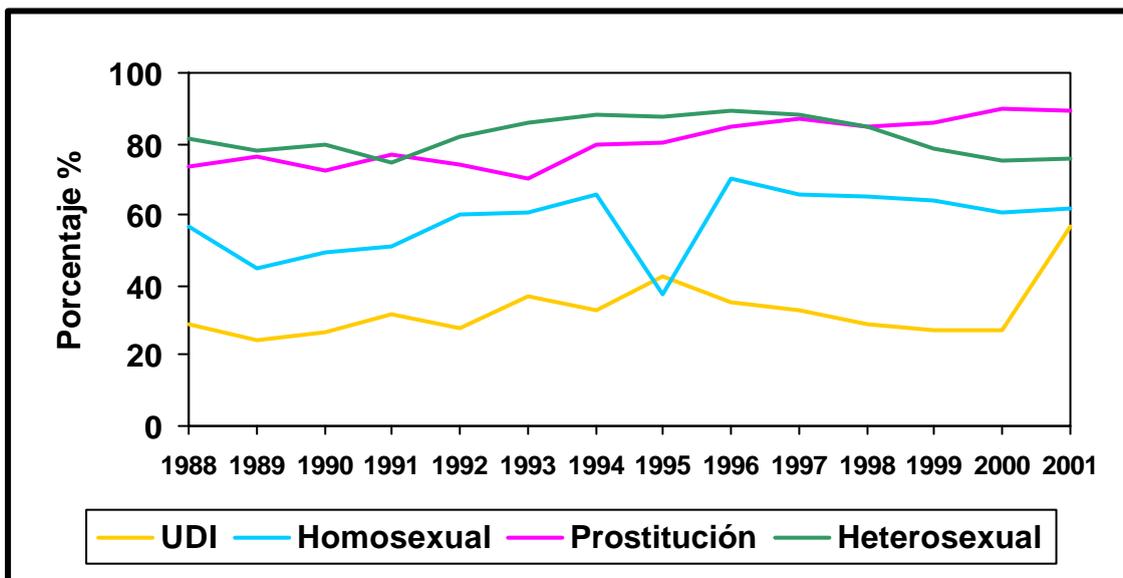
Fig. 4-17. Proporción de personas susceptibles en función de la edad, 1988-2001



El porcentaje de susceptibles ha ido aumentando en todas las categorías de exposición. En los UDI este aumento se ha producido principalmente en el último

año. En las personas heterosexuales y en las mujeres que ejercían la prostitución el crecimiento ha sido menor ya que desde 1988 ya era elevado el porcentaje de susceptibles (Fig. 4-18).

Fig. 4-18. Prevalencia de personas susceptibles según categoría de exposición, 1988-2001



4.3.3.2. Porcentaje de personas susceptibles a la infección por el VHB, 2000-2001

En estos dos años, la proporción de susceptibles a la infección por el VHB fue del 76,2% (Tabla 4-9). En las mujeres se alcanzó el 84% y en los hombres el 67%. En los más jóvenes esta situación fue más frecuente y ha ido descendiendo con la edad. En todas las categorías de exposición el porcentaje de susceptibles superó el 50%, las mujeres que ejercían la prostitución presentaron el mayor porcentaje (89,5%), y los UDI el menor (52,6%). Con respecto al país de origen, la proporción mas alta se observó en las personas procedentes de Latinoamérica (88,6%).

Los pacientes infectados por el VIH mostraron menor porcentaje (40,0%) de susceptibles a la infección por el VHB, que aquellos que presentaban serología negativa al VIH (77,8%).

Tabla 4-9. Distribución de la población estudiada según el estado del VHB, 2000-2001

	Vacunado %	Infección activa (1) %	Infección pasada(2) %	Susceptible (3) %	Total
Sexo					
Hombres	14,8	1,6	16,8	66,9	2.411
Mujeres	7,1	0,9	8,3	83,8	2.956
Edad					
13-19	15,1	0,3	3,6	81,1	338
20-24	12,5	0,9	5,9	80,7	1.468
25-29	10,1	0,8	8,8	80,4	1.322
30-34	8,9	1,6	15,0	74,5	1.055
35-39	8,8	2,1	21,2	67,9	660
40-49	9,4	2,1	23,7	64,8	384
≥50	7,1	0,7	31,4	60,7	140
Categoría de exposición					
UDI	2,5	2,8	42,1	52,6	361
Homosexual	20,0	1,3	16,8	61,8	1.153
Prostitución	1,6	0,7	8,2	89,5	1.980
Hombre heterosexual	11,7	1,8	9,3	77,2	947
Mujer heterosexual	20,4	1,1	4,3	74,1	807
Otros	14,3	0,0	13,4	72,3	119
País de origen					
España	14,3	1,1	13,7	70,9	2.778
Europa Occidental	36,7	0,0	7,5	55,8	147
Europa del Este	9,5	6,0	13,1	71,4	84
Latinoamérica	3,5	0,4	7,5	88,6	2.064
África Subsahariana	5,2	7,7	36,1	51,0	194
África del Norte	5,4	2,7	27,0	64,9	37
Otros	31,7	6,3	17,5	44,4	63
Serología del VIH					
VIH +	6,4	3,2	50,5	40,0	220
VIH -	10,7	1,1	10,4	77,8	5.147
TOTAL	10,5	1,2	12,1	76,2	5.367

(1) Infección activa (HBsAg +)

(2) Infección pasada (anti-HBc +, HBsAg -, anti-HBs +)

(3) Susceptible (no vacunado, anti-HBc -)

4.3.4. Estimación de la incidencia de infección por el VHB

Considerando que la presencia de anti-HBc IgM positivo en la mayoría de los casos es indicativa de una infección reciente, se puede estimar la incidencia de infección por el VHB analizando la proporción de pacientes con anti-HBc IgM positivo respecto al total de personas inicialmente a riesgo. Entre las personas atendidas en primera visita en el periodo 1990-2001, un total de 16.696 podría considerarse que estaban en riesgo, ya que no habían sido vacunadas, ni tenían marcadores de infección pasada o crónica por el VHB. El número de hombres fue muy similar al de mujeres, y predominaron los menores de 30 años y los de la categoría de exposición heterosexual (Tabla 4-10).

Tabla 4-10. Estimación de la incidencia de infección por el VHB, 1990-2001

	Incidencia		Personas a riesgo
	N	%	
Sexo			
Hombre	70	0,8	8.612
Mujer	11	0,1	8.384
Edad			
<30 años	55	0,5	10.904
≥30	26	0,4	6.092
Categoría de exposición			
UDI	25	3,2	778
Homosexual	46	1,1	4.176
Prostitución	2	0,0	4.023
Heterosexual	6	0,1	7.161
Otros	2	0,2	858
Serología del VIH			
VIH+	18	2,3	797
VIH-	63	0,4	16.199
Periodo			
1990-1993	50	1,0	5.062
1994-1997	14	0,3	5.238
1998-2001	17	0,3	6.696
Global 1990-2001	81	0,5	16.696

La incidencia de infección entre los pacientes susceptibles fue del 0,5%. Resultó mayor en los hombres (0,8%) que en las mujeres (0,1%), y en los UDI

(3,2%) y homosexuales (1,1%) que en la categoría de heterosexuales (0,1%). Entre los pacientes infectados por el VIH la incidencia de infección por el VHB fue más alta (2,3%) que en los VIH negativos (0,4%). La incidencia de infecciones por el VHB fue mayor en el periodo 1990-1993 que en los años posteriores (Tabla 4-10).

En el análisis multivariante, el riesgo de infectarse entre las personas susceptibles fue mayor en los UDI (OR=25; $p<0,0001$) y en los varones homosexuales (OR=9,7; $p<0,0001$) respecto a la categoría heterosexual. Además este riesgo ha disminuido a partir del año 1994 en comparación con el periodo 1990-1993 (OR=0,6; $p=0,0007$).

Entre los pacientes atendidos en 2000-2001 que inicialmente estaban a riesgo para el VHB, la incidencia de infección fue del 0,3%, y entre los UDI alcanzó el 1,6% (Tabla 4-11).

Tabla 4-11. Estimación de la incidencia de infección por el VHB, 2000-2001

	Incidencia		Personas a riesgo
	N	%	
Sexo			
Hombre	8	0,5	1.621
Mujer	4	0,2	2.481
Edad (años)			
<30	7	0,3	2.529
≥30	5	0,3	1.573
Categoría de exposición			
UDI	3	1,6	193
Homosexual	4	0,6	717
Prostitución	2	0,1	1.774
Hombre heterosexual	2	0,3	733
Mujer heterosexual	0	0,0	598
Otros	1	1,1	87
País de origen			
España	6	0,3	1.975
Europa Occidental	0	0,0	82
Europa del Este	0	0,0	60
Latinoamérica	5	0,3	1.833
África Subsahariana	0	0,0	99
África del Norte	0	0,0	24
Otros	1	3,4	29
Serología del VIH			
VIH+	0	0,0	88
VIH-	12	0,3	4.014
Total	12	0,3	4.102

En el análisis multivariante, los factores que se asociaron significativamente a un mayor riesgo de infectarse por el VHB en el periodo 2000-2001 fueron el uso de

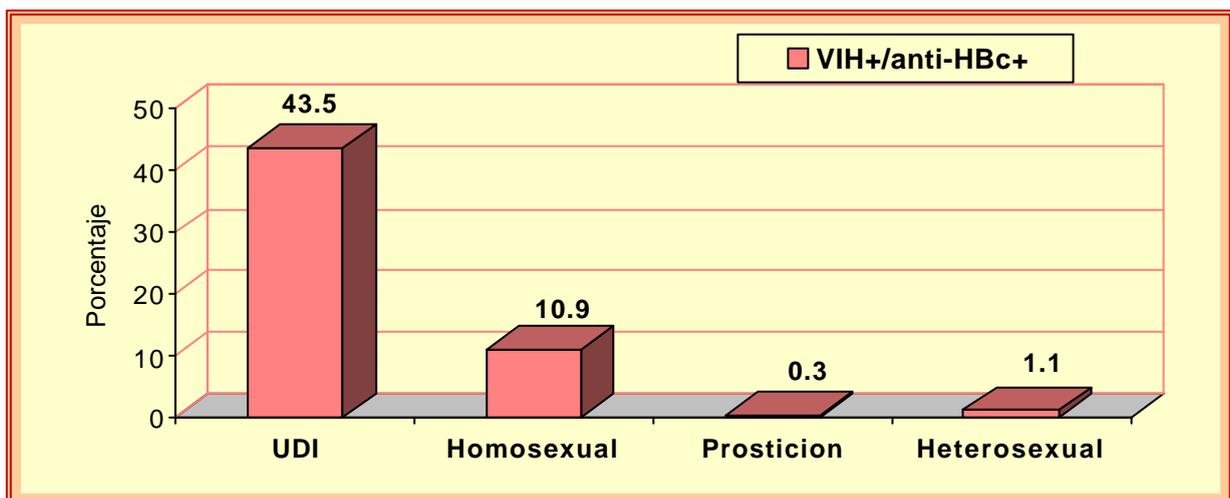
drogas inyectadas (OR=17,9; p=0,0029) y la procedencia de Latinoamérica (OR=6,8; p=0,0115).

4.4. COINFECCIÓN POR EL VHB Y EL VIH

4.4.1. Prevalencia de serología positiva para el VIH y el anti-HBc

De los 25.322 pacientes analizados en primera visita para el VIH y el VHB en el periodo 1988-2001, el 9,3% (2.350) presentaban al mismo tiempo anticuerpos frente al VIH y el marcador anti-HBc positivo. Examinando por categoría de exposición, los UDI mostraron mayor porcentaje (43,5%) seguidos de los hombres homosexuales (10,9%), mientras que sólo fue del 1,1% en las personas con exposición heterosexual y del 0,3% en las mujeres que ejercían la prostitución (Fig. 4-19).

Fig. 4-19. Prevalencia del anti-HBc y del VIH, 1988-2001



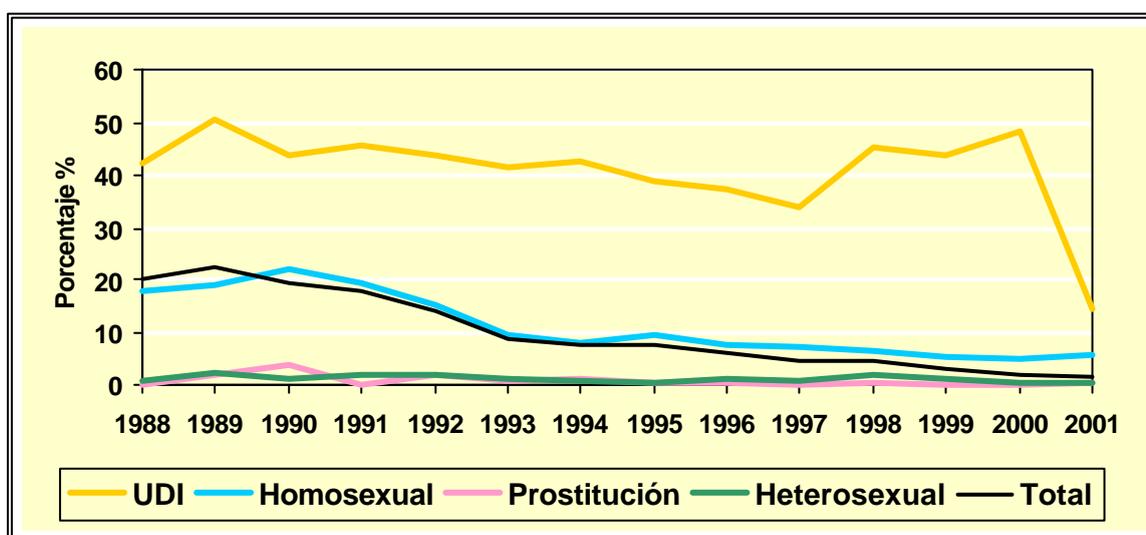
4.4.1.1. Evolución en el periodo 1988-2001

El porcentaje de pacientes que presentaban al mismo tiempo anticuerpos frente al VIH y el marcador de anti-HBc positivos ha ido decreciendo progresivamente a lo largo de los años, desde el 22,7% en 1989 hasta el 1,6% en 2001.

En los UDI la prevalencia de marcadores positivos para ambos virus se ha mantenido en un rango entre el 40% y 50% durante la mayor parte del estudio, pero en 2001 ha caído al 14,3%. En los hombres homosexuales este porcentaje ha ido decreciendo paulatinamente desde el 18,9% en 1989 hasta el 5,7% en 2001.

En las personas con exposición heterosexual y en las mujeres que ejercían la prostitución estos porcentajes se ha mantenido por debajo del 1%, sin mucha variación a lo largo del periodo de estudio (Fig. 4-20).

Fig. 4-20. Tendencia de la coincidencia de marcadores positivos para el anti-HBc v el VIH. 1988-2001



4.4.1.2. Prevalencia de marcadores positivos para el VIH y el anti-HBc, 2000-2001

El 2,4% de los pacientes analizados durante este periodo presentaban a la vez serologías positivas para el VIH y el anti-HBc. Este porcentaje fue mayor en los hombres (4,7%) que en las mujeres (0,7%). La coincidencia de ambos marcadores aumentó con la edad, desde 1,1% en menores de 30 años hasta 4,3% en los

mayores de 30 años. La prevalencia del patrón serológico para los dos virus fue mayor en los UDI (16,3%), y mínima entre las mujeres que ejercían la prostitución (0,2%). Los pacientes de Europa Occidental presentaron los porcentajes mayores (6,5%) seguidos por los subsaharianos (3,8%) y españoles y en último lugar los pacientes procedentes de Latinoamérica (0,7%) (Tabla 4-12).

**Tabla 4-12. Coincidencia de marcadores del VIH y el VHB
2000-2001**

	Anti-HBc+/VIH+		HBsAg+/VIH+		Total
	N	%	N	%	N
Sexo					
Hombres	96	4,7	6	0,3	2.055
Mujeres	22	0,7	1	0,0	2.747
Edad (años)					
<30	31	1,1	2	0,1	2.761
≥30	87	4,3	5	0,2	2.041
Categoría de exposición					
UDI	59	16,8	2	0,6	352
Homosexual	49	5,3	4	0,4	922
Prostitución	3	0,2	0	0,0	1.948
Hombre heterosexual	4	0,5	1	0,1	836
Mujer heterosexual	2	0,3	0	0,0	642
Otros	1	1,0	0	0,0	102
País de origen					
España	90	3,8	6	0,2	2.380
Europa Occidental	6	6,5	0	0,0	93
Europa del Este	1	1,3	0	0,0	76
Latinoamérica	14	0,7	0	0,0	1.991
África Subsahariana	7	3,8	1	0,5	184
África del Norte	0	0,0	0	0,0	35
Otros	0	0,0	0	0,0	43
TOTAL	118	2,4	7	0,1	4.802

4.4.2. Prevalencia de coinfección por el VIH y el VHB (HBsAg)

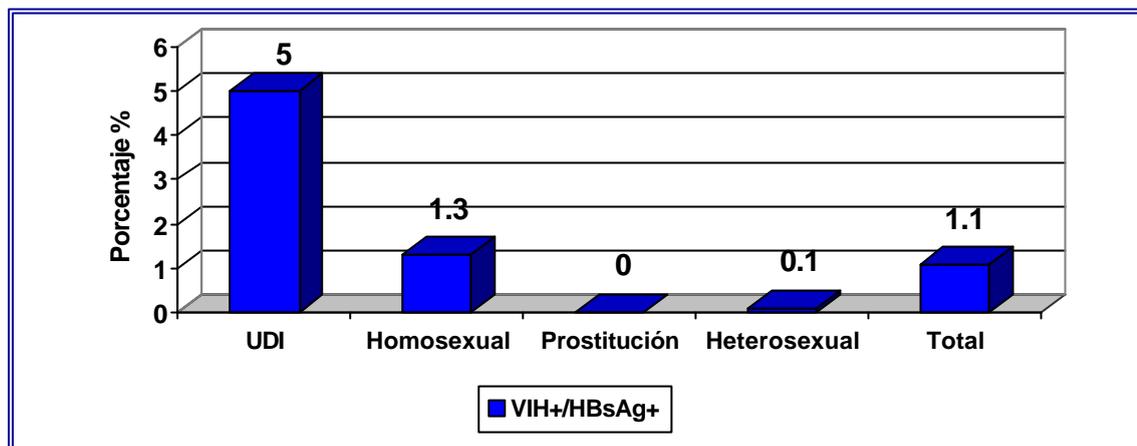
Las personas que presentan coinfección por el VIH y el VHB son aquellas que tienen coincidencia simultánea de marcadores positivos frente al VIH y al HBsAg.

4.4.2.1. Prevalencia a lo largo del periodo 1988-2001

Del total de pacientes sólo un 1,1% presentaban coinfección por el VIH y el VHB. El porcentaje más alto se observó en los UDI (5%), seguido por los hombres

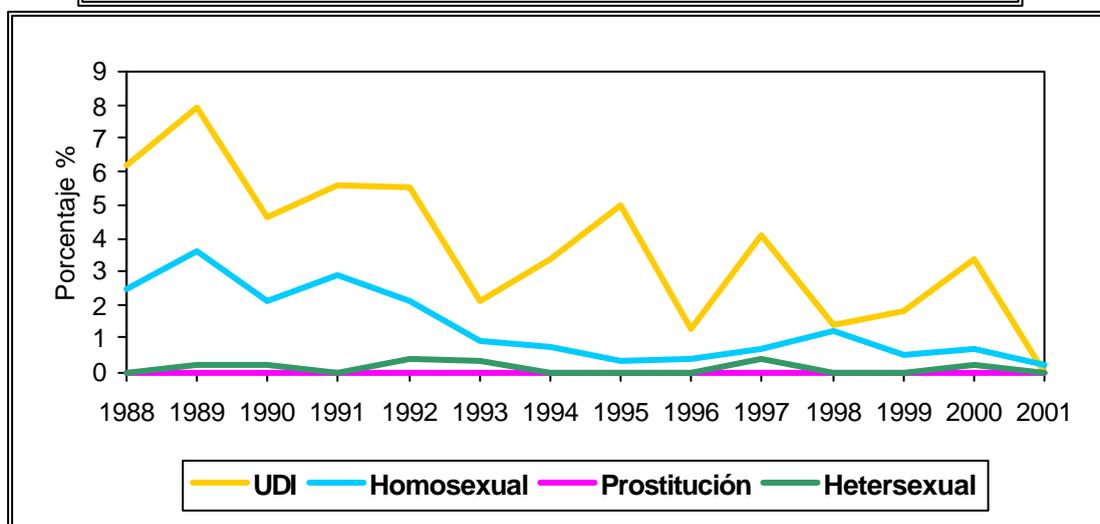
homosexuales (1,3%) y no se encontró ninguna mujer que ejercía la prostitución que estuviera coinfectada (Fig. 4-21).

Fig. 4-21. Prevalencia de coinfección por el VIH y el VHB 1988-2001



La evolución de la prevalencia de coinfección por el VIH y el VHB a lo largo del periodo 1988-2001 ha sido decreciente desde el 3,6% en 1989 hasta el 0% en 2001. En los UDI, en los hombres homosexuales y en las personas heterosexuales la tendencia global ha sido descendente, mientras que en las mujeres que ejercían la prostitución la prevalencia ha sido 0% en todos los años estudiados (Fig. 4-22).

Fig. 4-22. Evolución de la coinfección por VIH y VHB 1988-2001



4.4.2.2. Coinfección por el VIH y el VHB en 2000-2001.

La prevalencia de coinfección por el VIH y el VHB durante estos dos últimos años del estudio ha sido mínima. De los 4.802 pacientes analizados tan sólo siete (0,1%) presentaban marcadores positivos para ambos virus. Solamente hubo una mujer coinfectada. Por grupos de edad no se encontró mucha diferencia, siendo algo menor en los más jóvenes. Los UDI mostraron mayor prevalencia de coinfección (0,6%), mientras que entre las prostitutas y las mujeres heterosexuales no se halló ningún caso. Teniendo en cuenta el país de origen, sólo los españoles (0,2%) y los pacientes de África Subsahariana (0,5%) presentaron casos de coinfección por el VIH y el VHB (Tabla 4-12).

4.5. FRECUENCIA Y FACTORES DETERMINANTES DE LOS DISTINTOS PATRONES SEROLÓGICOS RESPECTO AL VHB

Entre los pacientes que alguna vez han estado en contacto con el VHB se pueden encontrar diversos patrones serológicos que reflejan diferentes situaciones fisiopatológicas y clínicas. A continuación se describe la frecuencia de algunos patrones serológicos para el VHB y se explora cómo afectan algunas variables epidemiológicas a esta frecuencia.

4.5.1. Prevalencia y factores asociados a la persistencia del HBsAg entre las personas con anti-HBc positivo

La presencia del HBsAg en individuos infectados durante más de seis meses, es indicativa de la situación de portador crónico del VHB. En las personas que vinieron por primera vez al centro en el periodo 1990-2001 y que presentaban anti-HBc positivo se ha analizado la frecuencia de positividad al HBsAg y los factores asociados.

Entre los 5.614 pacientes que tenían anti-HBc positivo, se encontró una frecuencia del HBsAg del 9,6%. El mayor porcentaje correspondió a los hombres (10,3%), y a los grupos de edad más jóvenes: 20% en menores de 20 años y 6,6% en los mayores de 40 años. Por categorías de exposición, los heterosexuales alcanzaron un 10,9%, frente al 7,4% en las mujeres que ejercían la prostitución.

No se observaron cambios reseñables en la frecuencia de este marcador serológico en el tiempo, ni se encontraron diferencias en función del estado frente al VIH (Tabla 4-13).

Tabla 4-13. Resultados de HBsAg en pacientes con anti-HBc positivo 1990-2001

	HBsAg+		Total
	N	%	N
Sexo			
Hombres	423	10,3	4.099
Mujeres	116	7,7	1.515
Edad (años)			
<20	19	20,7	92
20-29	269	11,2	2.401
30-39	187	8,7	2.152
≥40	64	6,6	969
Categoría de exposición			
UDI	142	8,9	1.589
Homosexual	198	9,5	2.089
Prostitución	45	7,4	608
Heterosexual	123	10,9	1.132
Otros	31	15,8	196
Periodo			
1990-1993	280	9,8	2.847
1994-1997	150	9,5	1.583
1998-2001	109	9,2	1.184
Serología del VIH			
VIH +	176	10,1	1.750
VIH -	363	9,4	3.864
TOTAL	539	9,6	5.614

En el análisis multivariante, la presencia de HBsAg apareció asociada al sexo masculino y a la edad menor de 30 años. Además, los UDI y los hombres homosexuales, presentaron HBsAg positivo con menos frecuencia que los heterosexuales. La infección por el VIH no se asoció de manera significativa, ni tampoco hubo un cambio en la frecuencia del HBsAg a lo largo del tiempo (Tabla 4-14).

Tabla 4-14. Factores asociados a presentar HBsAg positivo entre aquellos pacientes que mantienen anti-HBc +, 1990-2001

	Univariante			Multivariante		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Sexo						
Hombre	1			1		
Mujer	0,7	0,6 - 0,9	0,0027	0,6	0,5 - 0,8	<0,0001
Edad						
<30	1			1		
≥30	0,8	0,7 - 0,9	<0,0001	0,8	0,7 - 0,9	<0,0001
Categoría de exposición						
Heterosexual	1			1		
UDI	0,9	0,7 - 1,2	0,4761	0,7	0,5 - 0,9	0,0043
Homosexual	1,0	0,8 - 1,2	0,8529	0,7	0,6 - 1,0	0,0237
Otras	1,8	1,2 - 2,7	0,0078	1,6	1,0 - 2,5	0,0315
Serología de VIH						
VIH-	1			1		
VIH+	1,1	0,9 - 1,3	0,4350	1,2	1,0 - 1,5	0,0894
Periodo						
1990-1993	1			1		
1994-1997	1,0	0,8 - 1,2	0,6987	1,0	0,8 - 1,2	0,9434
1998-2001	0,9	0,7 - 1,2	0,5381	1,0	0,8 - 1,3	0,9427

En el periodo más reciente (2000-2001) el 9% de las personas con anti-HBc presentó HBsAg positivo. Su frecuencia fue mayor en las mujeres (9,6%), en el grupo de 20 a 29 años de edad (10,2%), y en la categoría de exposición heterosexual, principalmente en las mujeres (20,5%). Los originarios de Europa del Este tuvieron con mayor frecuencia HBsAg positivo (31,3%), seguidos por otros países, principalmente asiáticos y subsaharianos; sin embargo no se encontró ninguna persona de Europa Occidental con este marcador positivo (Tabla 4-15).

Tabla 4-15. Resultados de HBsAg en pacientes con anti-HBc positivo, 2000-2001

	HBsAg+		Total
	N	%	N
Sexo			
Hombres	38	8.6	442
Mujeres	26	9.6	270
Edad (años)			
<20	1	7.7	13
20-29	23	10.2	226
30-39	31	9.4	329
≥40	9	5.8	154
Categoría de exposición			
UDI	10	6.2	162
Homosexual	15	7.2	209
Prostitución	13	7.4	176
Hombre heterosexual	17	16.2	105
Mujer heterosexual	9	20.5	44
Otros	0	0	16
País de origen			
España	31	7.5	411
Europa Occidental	0	0	11
Europa del Este	5	31.3	16
Latinoamérica	8	4.9	163
África Subsahariana	15	17.6	85
África del Norte	1	9.1	11
Otros	4	26.7	15
Serología del VIH			
VIH +	7	5.9	118
VIH -	57	9.6	594
TOTAL	64	9.0	712

En el análisis multivariante, los UDI se asociaron a una frecuencia de HBsAg positivo menor que los heterosexuales y el origen en la categoría de "otros países", donde se incluyeron los procedentes de Europa del Este y Asia, se asoció a una mayor frecuencia del HBsAg que los españoles. El resto de las variables perdió la significación estadística (Tabla 4-16).

Tabla 4-16. Factores asociados a presentar HBsAg positivo entre aquellos pacientes que mantienen anti-HBc +, 2000-2001

	Univariante			Multivariante		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Sexo						
Hombre	1			1		
Mujer	1,4	0,8 - 2,4	0,237	1,7	0,8 - 3,9	0,198
Edad (años)						
<30	1			1		
≥30	0,9	0,5 - 1,5	0,597	1,2	0,6 - 2,4	0,508
Categoría de exposición						
Heterosexual	1			1		
UDI	0,2	0,1 - 0,6	0,001	0,3	0,1 - 0,9	0,032
Homosexual	0,3	0,1 - 0,6	0,001	0,5	0,2 - 1,4	0,191
Prostitución	0,4	0,2 - 0,8	0,016	0,4	0,2 - 1,2	0,100
País de origen						
España	1			1		
Europa Occidental	0,0	0,0	0,986	*		
Latinoamérica	0,5	0,2 - 1,3	0,136	0,4	0,1 - 1,2	0,115
África	2,9	1,5 - 5,7	0,002	2,0	0,8 - 4,7	0,113
Otros	5,3	2,2 - 13,0	<0,001	4,1	1,4 - 12,5	0,012
Serología de VIH						
VIH-	1			1		
VIH+	0,7	0,3 - 1,6	0,396	1,2	0,5 - 2,9	0,746

*No se incluyó en el modelo porque no hubo ningún paciente de Europa occidental con HBsAg +.

4.5.2. Prevalencia y factores asociados a la Infección reciente (anti-HBc IgM)

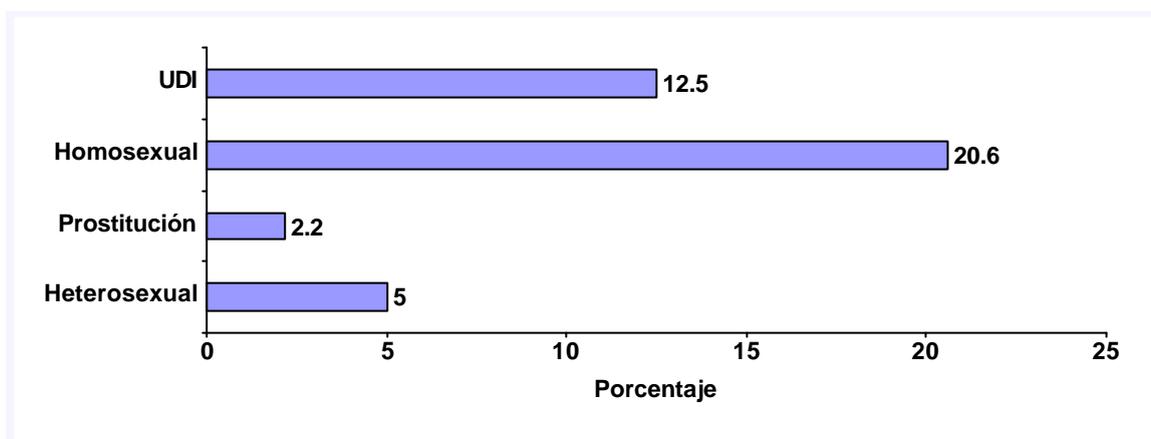
Se puede considerar que una persona tiene una infección reciente por el VHB, cuando sus marcadores serológicos responden al patrón siguiente: anti-HBc positivo, HBsAg positivo, anti-HBc IgM positivo.

El resultado del marcador anti-HBc IgM permite conocer la proporción de personas con infección activa que la han adquirido recientemente.

Durante los años 1988 y 1989 no se completaron las determinaciones de anti-HBc IgM por problemas técnicos, por lo que se decidió limitar el estudio de este marcador al periodo 1990-2001.

De los 527 pacientes con infección activa analizados durante el periodo 1990-2001, el 12,3 % presentaron anti-HBc IgM positivo. Según categorías de exposición, se encontró una mayor prevalencia en los hombres homosexuales, seguidos de los UDI, los pacientes heterosexuales y por último, con el porcentaje mas bajo, las mujeres que ejercían la prostitución (2,2%) (Fig. 4-23).

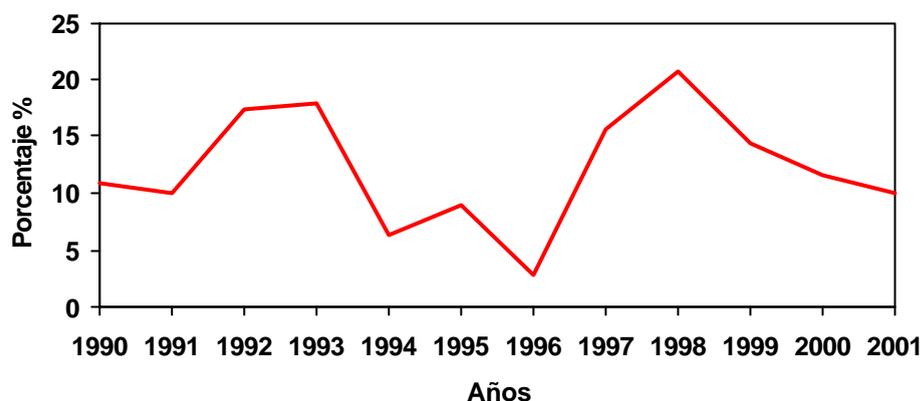
Fig. 4-23. Proporción de pacientes con anti-HBc IgM, 1990-2001



Los pacientes con serología negativa frente al VIH, presentaron con más frecuencia el marcador anti-HBc IgM positivo (14,5%) que los infectados por el VIH (7,7%).

No se halló ninguna tendencia clara a lo largo del periodo de estudio, en la proporción de personas con anti-HBc IgM positivo (Fig. 4-24).

Fig. 4-24. Tendencia del marcador anti-HBc IgM, 1990-2001



En el análisis multivariante se observó que entre los pacientes infectados por el VHB, había una frecuencia mayor del marcador de infección aguda en los menores de 30 años, así como en los UDI y varones homosexuales en comparación con los sujetos heterosexuales. También, se detectó una menor frecuencia del marcador de infección aguda en los pacientes infectados por el VIH, probablemente porque ya estaban infectados por el VHB (Tabla 4-17).

Tabla 4-17. Factores asociados a tener infección aguda (anti-HBc IgM) entre todos los pacientes con HBsAg positivo, 1990-2001

	Univariante			Multivariante		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Sexo						
Hombre	1			1		
Mujer	0,4	0,2 - 0,9	<0,0319	1,0	0,4 - 2,7	0,9979
Edad						
<30	1			1		
≥30	0,7	0,6 - 1,0	0,0284	0,7	0,5 - 0,9	0,0116
Categoría de exposición						
Heterosexual	1			1		
UDVP	3,2	1,3 - 8,1	0,0114	7,3	2,6 - 20,9	0,0002
Homosexual	5,9	2,6 - 13,6	<0,0001	10,0	3,7 - 27,3	<0,0001
Otras	0,8	0,1 - 6,4	0,7981	1,5	0,2 - 13,2	0,7399
Serología de VIH						
VIH-	1			1		
VIH+	0,5	0,3 - 0,9	0,0308	0,3	0,1 - 0,5	0,0002
Periodo						
1990-1993	1			1		
1994-1997	0,5	0,3 - 1,1	0,0836	0,6	0,3 - 1,2	0,1132
1998-2001	1,0	0,5 - 1,9	0,9835	1,3	0,6 - 2,8	0,4472

En el periodo más reciente (2000-2001) un 14,1% de los pacientes con infección activa por el VHB presentaban anti-HBc IgM positivo (Tabla 4-18). Este hecho ocurrió con mayor frecuencia en los hombres ($p= 0,071$) y en los originarios de Europa del Este ($p=0,093$). Aunque ninguna comparación alcanzó significación estadística.

Tabla 4-18. Resultados de anti-HBc IgM en pacientes con HBsAg positivo, 2000-2001

	Anti-HBc IgM+		Total
	N	%	N
Sexo			
Hombres	8	21.1	38
Mujeres	1	3.9	26
Edad			
<30	4	16.7	24
≥30	5	12.5	40
Categoría de exposición			
UDI	3	30.0	10
Homosexual	4	26.7	15
Prostitución	0	0.0	13
Heterosexual	2	11.8	17
Otros	0	0.0	9
País de origen			
España	5	16.1	31
Europa del Este	3	37.5	8
Latinoamérica	0	0.0	16
África	1	11.1	9
Serología del VIH			
VIH +	0	0.0	7
VIH -	9	15.8	57
TOTAL	9	14.1	64

4.5.3. Prevalencia y factores asociados al patrón serológico "core alone" entre las personas con anti-HBc positivo

Se define el patrón serológico del "core alone" en un paciente, cuando aparece el anti-HBc como único marcador positivo, manteniendo el HBsAg, el anti-HBs y el anti-HBc IgM negativos.

Se ha analizado la prevalencia y factores asociados al patrón serológico "core alone" entre las personas con anti-HBc positivo, durante el periodo 1993-2001. No se incluyeron los años 1990, 1991 y 1992 porque en ellos no estaban completados los análisis de anti-HBc IgM. Del global de pacientes que tenían anti-HBc positivo

(3.389) el 10,9% presentó el patrón serológico de "core alone". No se encontró diferencia por sexo. Los menores de 20 años mostraron mayor prevalencia (14,3%). Por categoría de exposición fueron los UDI los que alcanzaron mayor porcentaje (24,1%), y el mínimo los hombres homosexuales (6,2%). No se observó ninguna tendencia reseñable a lo largo del periodo estudiado. Los pacientes infectados por el VIH mostraron una frecuencia mayor (21,9%) de presentar el patrón de *core alone* que aquellos que no estaban infectados por el VIH (10,9%) (Tabla 4-19).

Tabla 4-19. Frecuencia de *core alone* entre los pacientes anti-HBc positivo, 1993-2001

	<i>Core alone</i>		Total de pacientes
	N	%	N
Sexo			
Hombres	260	11.0	2.364
Mujeres	111	10.8	1.025
Edad			
<20	5	14.3	35
20-29	136	10.8	1.260
30-39	174	12.3	1.417
≥40	56	8.3	677
Categoría de exposición			
UDI	158	24.1	356
Homosexual	83	6.2	1.340
Prostitución	41	7.6	543
Heterosexual	78	11.2	697
Otros	11	7.2	153
Periodo			
1993-1995	176	11.5	1.533
1996-1998	101	10.3	976
1998-2001	94	10.7	880
Serología del VIH			
VIH +	182	21.9	831
VIH -	189	7.4	2.558
TOTAL	371	10.9	3.389

En el análisis multivariante en las personas con anti-HBc positivo entre 1993 y 2001, el patrón serológico "*core alone*" se asoció con mayor frecuencia en los UDI y con menor frecuencia en varones homosexuales en comparación tomando como referencia a los pacientes heterosexuales. Además apareció asociado independientemente con la infección por el VIH. No se advierte una tendencia clara en el tiempo, ni diferencias por sexo ni edad (Tabla 4-20).

Tabla 4-20. Factores asociados a presentar *core alone* entre aquellos pacientes que mantienen anti-HBc +, 1993-2001

	Univariante			Multivariante		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Sexo						
Hombre	1			1		
Mujer	1	0,8 - 1,2	0,8849	0,8	0,6 - 1,1	0,2321
Edad						
<30	1			1		
≥30	1	0,8 - 1,3	0,9309	1	0,8- 1,3	0,7129
Categoría de exposición						
Heterosexual	1			1		
UDI	3	2,3 - 3,9	0,0001	1,5	1,1- 2,2	0,0157
Homosexual	0,6	0,5 - 0,8	0,0014	0,4	0,3- 0,6	0,0001
Otras	0,7	0,4 - 1,4	0,3360	0,6	0,3- 1,2	0,1730
Serología de VIH						
VIH-	1			1		
VIH+	3,5	2,8 - 4,4	0,0001	2,9	2,2- 3,8	0,0001
Periodo						
1993-1995	1			1		
1996-1998	0,9	0,7 - 1,2	0,3778	0,9	0,7 - 1,2	0,6643
1999-2001	0,9	0,7 - 1,2	0,5491	1,2	0,9 - 1,6	0,1655

De los 712 pacientes con anti-HBc positivo en los años 2000-2001 el 8,9% presentó patrón serológico "*core alone*". Se observó mayor prevalencia en los hombres, en los mayores de 30 años y en los VIH negativos. Los UDI y los hombres heterosexuales fueron las categorías de exposición que mostraron las proporciones más elevadas. Según el país de origen, el 4,2% de los españoles presentaron el patrón de "*core alone*", seguidos de los latinoamericanos y africanos (Tabla 4-21).

Tabla 4-21. Frecuencia de *core alone* entre los pacientes anti-HBc positivo, 2000-2001

	<i>Core alone</i>		Total de pacientes
	N	%	N
Sexo			
Hombres	41	5,8	442
Mujeres	22	3,1	270
Edad			
<30	23	3,2	239
≥30	40	5,6	473
Categoría de exposición			
UDI	18	2,5	162
Homosexual	11	1,5	209
Prostitución	13	1,8	176
Hombre heterosexual	17	2,4	105
Mujer heterosexual	4	0,6	44
Otros	0	0,0	16
País de origen			
España	30	4,2	411
Latinoamérica	15	2,1	163
África	15	2,1	96
Otros	3	0,4	42
Serología del VIH			
VIH +	15	2,1	118
VIH -	48	6,7	594
TOTAL	63	8,8	712

El análisis multivariante mostró que el patrón de "*core alone*" fue menos frecuente en los varones homosexuales que en la categoría heterosexual (OR= 0,32; p= 0,0170). Por otra parte se observó una frecuencia mayor, aunque no significativa, en los pacientes procedentes de Latinoamérica (OR=2,2; p=0,0886) y África (OR=2,1; p=0,0828).

4.5.4. Prevalencia y factores asociados a la presencia de HBeAg entre las personas con HBsAg positivo

El HBeAg constituye un marcador cualitativo adecuado, fácilmente detectable, de la replicación del VHB y del grado de infecciosidad.

Entre los pacientes atendidos en primera visita durante 1990-2001 que presentaban HBsAg positivo, se analizó el HBeAg encontrando una prevalencia del 29%. Se observó una frecuencia mayor en los hombres (34,6%) que en las mujeres

(8,1%). Por grupos etarios el porcentaje más alto se halló en los pacientes menores de 20 años (47,4%) y fue disminuyendo progresivamente con la edad hasta 18,8% en las personas mayores de 40 años. Los hombres homosexuales mostraron el mayor porcentaje (49,7%), mientras que las mujeres que ejercían la prostitución sólo alcanzaron un 4,4%. No se advierte una tendencia clara en el tiempo. Los pacientes infectados por el VIH presentaron una prevalencia de HBeAg mayor (45%) que el resto (21,5%) (Tabla 4-22).

Tabla 4-22. Frecuencia de HBeAg entre los pacientes HBsAg positivo, 1990-2001

	HBeAg +		Total de pacientes
	N	%	N
Sexo			
Hombres	144	34.6	416
Mujeres	9	8.1	111
Edad			
<20	9	47.4	19
20-29	84	32.2	261
30-39	48	26.2	183
≥40	12	18.8	64
Categoría de exposición			
UDI	36	26.3	137
Homosexual	97	49.7	195
Prostitución	2	4.4	45
Heterosexual	14	11.7	120
Otros	4	13.3	30
Periodo			
1990-1993	87	32.1	271
1994-1997	37	25.0	148
1998-2001	29	26.9	108
Serología del VIH			
VIH +	76	45.0	169
VIH -	77	21.5	358
TOTAL	153	29.0	527

Cuando se ajustó por el efecto de otras variables, las mujeres presentaron HBeAg positivo con menos frecuencia que los hombres (OR=4; $p=0,038$), los mayores de 30 años con menos frecuencia que los más jóvenes (OR=0,7; $p=0,0035$), y los hombres homosexuales con una frecuencia seis veces mayor que las personas heterosexuales (OR=6; $p<0,0001$). La coinfección por el VIH se asoció

a una frecuencia tres veces mayor del HBeAg (OR=3; p<0,0001). No se detectaron cambios en la frecuencia de este antígeno a lo largo del tiempo (Tabla 4-23).

Tabla 4-23. Factores asociados a presentar HBeAg positivo entre aquellos pacientes que mantienen HBsAg +, 1990-2001

	Univariante			Multivariante		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Sexo						
Hombre	1			1		
Mujer	0,2	0,1 - 0,3	<0,0001	0,4	0,2 - 1,0	0,0380
Edad						
<30	1			1		
≥30	0,8	0,7 - 1,0	0,0248	0,7	0,6 - 0,9	0,0035
Categoría de exposición						
Heterosexual	1			1		
UDVP	3,3	1,7 - 6,3	0,0002	1,6	0,7 - 3,4	0,2389
Homosexual	9,2	5,1 - 16,6	<0,0001	6,0	3,0 - 11,7	<0,0001
Otras	1,4	0,4 - 4,6	0,5477	1,2	0,3 - 4,3	0,7497
Serología de VIH						
VIH-	1			1		
VIH+	3,0	2,0 - 4,4	<0,0001	3,0	1,8 - 5,0	<0,0001
Periodo						
1990-1993	1			1		
1994-1997	0,7	0,4 - 1,1	0,1288	1,0	0,6 - 1,6	0,9048
1998-2001	0,8	0,5 - 1,3	0,3173	1,5	0,8 - 2,8	0,2066

De los 64 pacientes que presentaron el HBsAg positivo en 2000-2001 el HBeAg estuvo presente en 12, lo que supone una prevalencia del 18,7%. El porcentaje mayor correspondió a los hombres (28,9%), y a los menores de 30 años (20,8%). Por categorías de exposición, la prevalencia más alta la alcanzaron los hombres homosexuales (46,7%), mientras que ninguna mujer que ejercía la prostitución tuvo HBeAg positivo. Los originarios de Europa del Este y los africanos presentaron los porcentajes mayores (25%). Entre los pacientes infectados por el VIH fue mucho más frecuente el HBeAg positivo (71,4%) (Tabla 4-24).

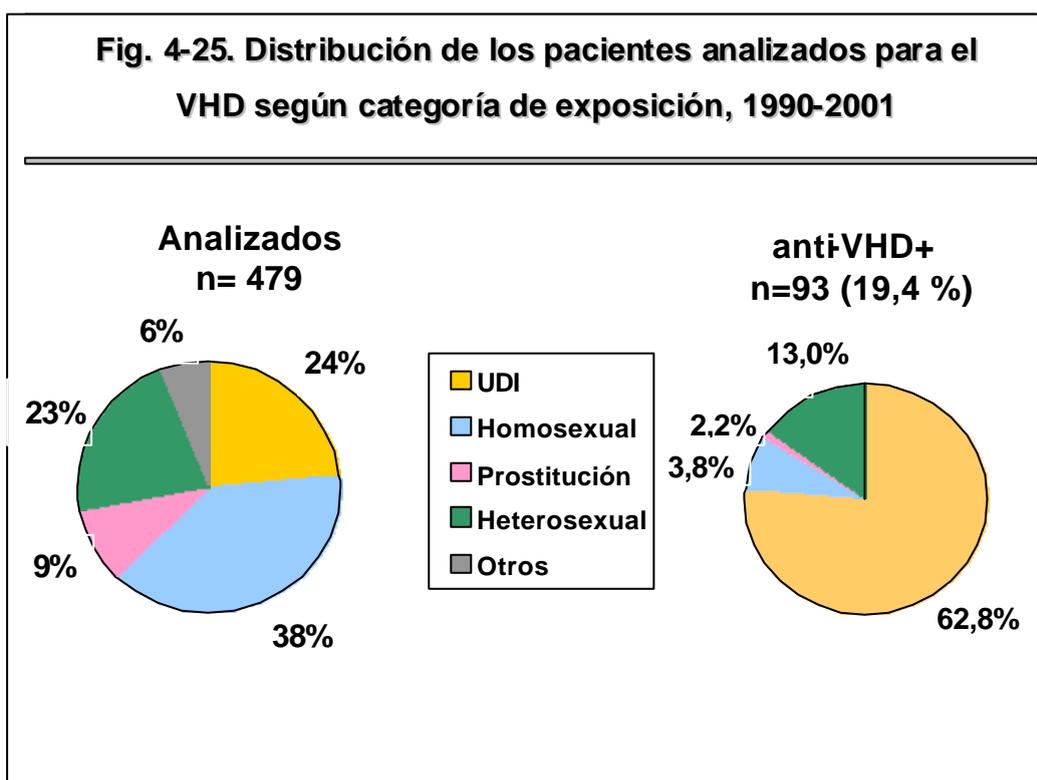
Tabla 4-24. Resultados de HBeAg en pacientes con HBsAg positivo, 2000-2001

	HBeAg+		Total
	N	%	N
Sexo			
Hombres	11	28.9	38
Mujeres	1	3.8	26
Edad			
<30	5	20.8	24
≥30	7	17.5	40
Categoría de exposición			
UDI	1	10.0	10
Homosexual	7	46.7	15
Prostitución	0	0.0	13
Heterosexual	3	17.6	17
Otros	1	8.3	9
País de origen			
España	6	19.3	31
Europa del Este	2	25.0	8
Latinoamérica	2	12.5	16
África	2	22.2	9
Serología del VIH			
VIH +	5	71.4	7
VIH -	7	12.3	57
TOTAL	12	18.7	64

La presencia de HBeAg entre los pacientes que tenían el HBsAg positivo se asoció en el análisis univariante al sexo masculino y a la infección por el VIH. En el análisis multivariante el único factor que mantuvo la asociación significativa fue la infección por el VIH (OR=26; p=0,0122).

4.6. PREVALENCIA DEL VHD. ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS

Para estudiar la infección por el virus de la hepatitis delta entre los años 1990 y 2001, se analizaron 479 pacientes con HBsAg positivo. De ellos el 38% eran hombres homosexuales, el 24% UDI, el 23% pertenecían a la categoría heterosexual y el 9% mujeres que ejercían la prostitución (Fig. 4-25). En 93 personas se detectaron anticuerpos frente al virus de la hepatitis delta, lo que supuso una proporción del 19,4% de todos los infectados por el VHB y un 4 por 1.000 del total de pacientes a riesgo analizados.



Entre las personas con infección activa por el VHB, la frecuencia de anti-VHD fue significativamente mayor en los UDI (62,8%) (Fig. 4-25). También resultó superior en los infectados por el VIH (38,6%) que en los seronegativos (11,1%). La gran mayoría de los diagnósticos de VHD se realizaron en hombres (85%) y en personas con edades comprendidas entre los 20 y 39 años (94%). Más de la mitad

de las personas con VHD positivo estaban también coinfectadas por el VIH. A lo largo del tiempo del estudio ha habido un llamativo descenso del porcentaje de infectados por el VHD, desde el 30,9% en 1990-1993 hasta el 3,9% en el periodo 1998-2001 (Tabla 4-25).

Tabla 4-25. Prevalencia de anti-VHD entre las personas HBsAg+ 1990-2001

	Anti -VHD +		Total N
	N	%	
Sexo			
Hombre	79	21,1	374
Mujer	14	13,3	105
Edad			
<20	2	11,8	17
20-29	56	23,4	239
30-39	31	18,7	166
≥40	4	7,0	57
Categoría de exposición			
UDI	71	62,8	113
Homosexual	7	3,8	185
Prostitución	1	2,2	45
Heterosexual	14	13,0	108
Otros	0	0	28
Serología del VIH			
VIH+	56	38,6	145
VIH -	37	11,1	334
Periodo de años			
1990-1993	72	30,9	233
1994-1997	17	11,9	143
1998-2001	4	3,9	103
Total	93	19,4	479

En el análisis multivariante de los pacientes con HBsAg positivo, la infección por el VHD se asoció con mayor frecuencia al sexo masculino y al hecho de ser UDI y con menor frecuencia a la categoría de hombres homosexuales. Además se observó un marcado descenso significativo en la frecuencia de anti-VHD en el tiempo después de ajustar por otras variables. Sin embargo, la infección por el VIH no se asoció independientemente a la infección por el VHD (Tabla 4-26).

Tabla 4-26. Factores asociados a la infección por el VHD entre los pacientes que mantienen HBsAg +, 1990-2001

	Univariante			Multivariante		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Sexo						
Hombre	1			1		
Mujer	0,6	0,3 - 1,1	0,0773	0,4	0,2 - 0,8	0,0126
Edad						
<30	1			1		
≥30	0,8	0,6 - 1,0	0,0558	0,9	0,7 - 1,3	0,7145
Categoría de exposición						
Heterosexual	1			1		
UDVP	15,5	8,1 - 29,9	0,0001	7,1	3,2 - 15,6	0,0001
Homosexual	0,4	0,1 - 0,9	0,0311	0,2	0,1 - 0,4	0,0004
Otras	0,0		0,9671	0,0		0,9772
Serología de VIH						
VIH-	1			1		
VIH+	5,05	3,1 - 8,1	0,0001	1,8	0,9 - 3,6	0,1019
Periodo						
1990-1993	1			1		
1994-1997	0,3	0,2 - 0,5	0,0001	0,4	0,2 - 0,8	0,0109
1998-2001	0,09	0,1 - 0,3	0,0001	0,2	0,1 - 0,7	0,0095

Durante los años 2000-2001 se analizó el anti-VHD en 63 pacientes que presentaban HBsAg positivo. De ellos, la mitad no eran españoles, el 60% eran hombres, el grupo más numeroso fue el de heterosexuales y el de personas VIH negativo (89%). Sólo cinco pacientes presentaron anti-VHD positivo, lo que supone un 8% de los pacientes con HBsAg. Cuatro de ellos eran hombres, tres tenían antecedentes de uso de drogas inyectadas y tres eran originarios de países distintos de España. No obstante, la única variable que se asoció significativamente a una mayor prevalencia de anti-VHD fue el ser usuario de drogas inyectadas (30%; OR=11; p=0,025).



5. DISCUSIÓN

5.1. CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS

5.1.1. Fuente de información

En el presente estudio se han analizado a lo largo de 14 años un elevado número de personas captadas en un único centro, el Centro Sanitario Sandoval de Madrid. Todas ellas tenían en común haber presentado situaciones con riesgo potencial para adquirir infecciones por vía parenteral y/o sexual. Las especiales características del centro han hecho viable la realización de este estudio y han ofrecido grandes ventajas para la validez y representatividad de los resultados obtenidos.

La elevada actividad asistencial del centro ha permitido estudiar 29.136 personas entre los años 1988 y 2001, lo que supone un promedio de más de 2.000 pacientes nuevos cada año. Gracias a esta amplia casuística se ha alcanzado una buena precisión en las estimaciones, incluso para el estudio de situaciones poco frecuentes, sin los problemas de heterogeneidad de criterios propios de los estudios multicéntricos.

La investigación de los marcadores del VHB y del VIH en la población requiere determinaciones analíticas en muestras de sueros. Por este motivo, la realización de este tipo de trabajos es muy compleja fuera de un centro sanitario. Sin embargo, en la mayoría de los estudios basados en casuísticas de centros asistenciales, la determinación de marcadores del VHB está influida por un cierto grado de sospecha clínica, y por tanto, las prevalencias que se encuentran tienden a estar sesgadas respecto a las de la población diana. Por el contrario, en el centro donde se ha realizado el estudio, el motivo de consulta rara vez ha estado en relación con la sospecha de infección por el VHB. Siguiendo las recomendaciones para los usuarios de clínicas de ETS, a todos los pacientes se les ofrece la realización de marcadores de esta infección, de forma que en la gran mayoría se acaba conociendo el estado serológico respecto al VHB.

La población estudiada ha incluido una amplia y variada representación de las situaciones de riesgo para infecciones por vía parenteral y sexual más frecuentes en nuestro medio. Esto se ha visto favorecido por las características de C. S. Sandoval como son: su ubicación en una zona céntrica de la ciudad de Madrid, su larga tradición durante 75 años como clínica de ETS, su amplia implantación de colectivos

de difícil captación, las facilidades de acceso de los pacientes sin requerir documentación ni cita previa, y la posibilidad de ser atendido de forma anónima. Como resultado de ello se ha conseguido captar un número considerable de personas de grupos de población de difícil acceso como inmigrantes, hombres homosexuales, prostitución, UDI, etc. No obstante, a la hora de valorar la generalidad de los resultados a los correspondientes colectivos del conjunto de la comunidad de Madrid o de España hay que tener en cuenta que se trata de personas que acudieron voluntariamente a un centro asistencial, y por tanto, con posibles sesgos por mayor percepción de riesgo, prestar más atención a su salud, conocimiento de las posibilidades asistenciales, etc.

La sistemática del funcionamiento del centro se ha mantenido con mínimos cambios durante todo el periodo de estudio, lo que permite garantizar una buena comparabilidad de los resultados en el tiempo. El principal cambio, que podría haber alterado esta comparabilidad, fue que desde 1999 se han derivado al C. S. Sandoval para su análisis a un grupo de pacientes remitidos desde el centro asistencial del poblado de la Rosilla. Por su procedencia, la práctica totalidad de estos pacientes eran UDI, y su inclusión en los análisis de tendencia hubiera producido un aumento artefactual de esta categoría de exposición. Para estos pacientes se utilizó un rango de número de historia clínica diferente, de forma que fácilmente pudieron ser detectados y excluidos de los análisis de tendencia, donde podían sesgar las comparaciones. Una vez resuelta esta circunstancia, los cambios que se han encontrado a lo largo del periodo de estudio en las características de la población analizada, son probablemente el reflejo de las modificaciones en los patrones de riesgo que se han ido produciendo en España, o más en concreto, en la Comunidad de Madrid.

5.1.2. Variables

La experiencia y profesionalidad de los trabajadores sanitarios que atienden las consultas son una buena garantía de la fiabilidad de la información recogida, y en especial de la referencia a las conductas de riesgo. Las principales tareas se realizan de forma protocolizada. Para la recogida de información de los pacientes se utiliza un formulario estructurado, que fue elaborado por consenso de los

profesionales, lo que facilita la homogeneidad de criterios entre ellos. Los equipos asistenciales del centro han sufrido pocos cambios en estos años.

La posibilidad de anonimato, una adecuada accesibilidad, y la especialización del centro en la atención de infecciones de transmisión sexual, ayudan a crear un ambiente de confianza, que facilita que los pacientes puedan reconocer mejor sus situaciones de riesgo que probablemente no desvelarían en otro contexto. A pesar de ello, no se puede descartar totalmente la existencia de respuestas inexactas en los cuestionarios epidemiológicos, bien por eludir la realidad especialmente en relación con las exposiciones de riesgo, o por ser situaciones pasadas y no recordadas, como puede ocurrir con los antecedentes de vacunación.

La sistemática de recogida de información sobre las exposiciones de riesgo de los pacientes se estableció en 1986 y se ha mantenido durante todo el periodo de estudio. Cada persona ha podido tener varias, y en último término puede resultar imposible conocer con certeza el mecanismo de infección, lo que complica el análisis de esta información. Para abordar este tema se ha aplicado un sistema de categorías excluyentes, que prioriza entre los distintos factores de riesgo de cada paciente aquel con mayor probabilidad de infección en nuestro medio. No se puede descartar que este sistema conlleve alguna mala clasificación del mecanismo real de infección, y en ocasiones pueda resultar excesivamente reduccionista. Por ejemplo, una persona con múltiples parejas sexuales, y que se hubiese inyectado drogas una única vez, constaría como UDI. No obstante esta clasificación funciona adecuadamente en la mayoría de los individuos y permite simplificar mucho el análisis de la información, por lo que es muy utilizada en vigilancia epidemiológica y en estudios de investigación, tanto en España como en el resto del mundo.

Debido a las características de la población estudiada se introdujo una modificación, consistente en separar las mujeres que ejercen la prostitución del resto de la categoría de exposición heterosexual, lo cual se justifica por ser un colectivo muy numeroso y tener unas características diferenciales.

La creciente proporción de personas procedentes de otros países, tanto en España como en concreto en la población estudiada, motivó que desde 2000 se decidiese recoger sistemáticamente el país de origen de los pacientes. Por ello, esta variable sólo pudo ser incluida en los análisis del periodo más reciente. Las diferencias en la prevalencia de infecciones en función de esta variable pueden ser debidas al nivel de endémica en los lugares de procedencia o a situaciones de

mayor vulnerabilidad a la que pueden estar expuestos los inmigrantes en España. Aunque serían de interés para interpretar la situación, no se dispone de otras variables como el motivo de estancia en España, el tiempo que lleva residiendo, la etnia, etc. Para facilitar el análisis, los países de origen se han agrupado en siete áreas geográficas que mantuviesen una cierta homogeneidad epidemiológica. Esta agrupación supone una pérdida de información, y a veces pueden agruparse zonas con prevalencias no es muy similares, como por ejemplo Argentina, que está incluida dentro de Latinoamérica, pero su prevalencia de infección por el VHB, es menor que en el resto de los otros países de la región¹²⁴.

La situación vacunal fue referida por el paciente y, sólo en algunos casos de duda o de vacunación incompleta, se comprobó si el título de anti-HBs era protector. Esto puede suponer una cierta sobreestimación del nivel de inmunización.

Los resultados de laboratorio que se han analizado en el estudio habían sido obtenidos en un principio con una finalidad asistencial y no de investigación, lo cual puede conllevar algunas limitaciones. La estrategia diagnóstica del VHB se implantó en el centro en 1988 y no se ha cambiado sustancialmente hasta la fecha. Está diseñada desde un punto de vista preventivo y con criterios de eficiencia. Se comienza con un cribado de todos los pacientes para identificar, por una lado, a las personas susceptibles para su vacunación, y por otro, a los portadores del VHB con el objeto de informarles del riesgo de transmisión a sus convivientes y ofertar la vacuna a estos. Al llevar a cabo esta estrategia y no realizar todos los marcadores serológicos a cada paciente, pueden haber pasado desapercibidas algunas situaciones, como la de los recién infectados que todavía no presentan anti-HBc, pero que ya tienen el HBsAg positivo (periodo ventana). Tampoco habrían podido detectarse los patrones serológicos atípicos y las formas mutantes descritas en la introducción. En todo caso, la estrategia diagnóstica empleada permite identificar las situaciones con mayor repercusión clínica y de salud pública, y sólo pasarían inadvertidas aquellas que afectan a un mínimo porcentaje de pacientes.

Los métodos empleados en el laboratorio a lo largo de estos años han sido técnicas comerciales suficientemente validadas por el fabricante y aprobadas por los organismos competentes en esta materia. No obstante, durante este periodo se han ido perfeccionando mediante la introducción de nuevas tecnologías y la actualización de las versiones utilizadas.

La realización de este estudio se ha basado en gran parte en los resultados de las analíticas de cribado prevacunales para el VHB. Este cribado mediante la determinación de anti-HBc se considera más eficiente que la vacunación directa cuando la prevalencia de anti-HBc esperada es superior al 20%¹²⁵. Hasta 1998 las prevalencias que se encontraban en el centro hacían que ésta fuera la estrategia más eficiente. Aunque de momento el protocolo asistencial no ha cambiado, a partir del año 1999 las prevalencias halladas en el presente estudio, no confieren una clara ventaja de la determinación de marcadores prevacunales y sólo algunos subgrupos de pacientes (mayores de 35 años, UDI, originarios de África, Asia y Europa del Este) entrarían en esta recomendación. No obstante, debido a la situación cambiante, como la incorporación de los emigrantes procedentes de áreas de mayor endemicidad, se ha seguido con el mismo procedimiento diagnóstico para monitorizar los cambios en el tiempo. Por otra parte, lo más importante es optar por la estrategia que consiga mejor aceptación de la vacuna y la adherencia de los pacientes a la pauta de vacunación completa¹²⁶.

5.1.3. Metodología

El diseño metodológico utilizado es un estudio de cortes transversales, o también llamado de prevalencia, repetido anualmente. Este diseño es adecuado a los objetivos y es el que se corresponde con la mayoría de los estudios seroepidemiológicos. Los datos recogidos permiten conocer en qué situación se encontraba cada paciente en el momento que se realizó la analítica, y por tanto, informan la prevalencia de las distintas situaciones serológicas para el VHB, la prevalencia de infección por el VIH y por el VHD, así como la prevalencia de coinfecciones por el VIH y VHB.

El diseño epidemiológico de corte transversal describe la situación en el momento en que se recogió la información, y mediante la comparación de varios cortes en años sucesivos, permite detectar cambios y evaluar tendencias. Por el contrario, este diseño no permite detectar la evolución que pueden producirse en el perfil serológico en cada paciente, lo cual podría ser de utilidad para entender el significado patogénico de un determinado patrón serológico. Así por ejemplo, en el caso de anti-HBc positivo, HBsAg positivo, anti-HBs negativo y con anti-HBc IgM negativo, hemos asumido que se trataba de una hepatitis B crónica. Este estado

serológico podría corresponder, en algún caso aislado, a la situación de un paciente en fase de recuperación que todavía no ha aclarado el HBsAg y no ha producido anticuerpos anti-HBs. Hay que tener en cuenta que habitualmente el HBsAg tarda entre 2 y 6 meses en negativizarse.

La primera parte del estudio tiene un punto de vista de salud pública y se basa en la potencial representatividad de las personas analizadas en el Centro Sanitario Sandoval, respecto a colectivos correspondientes en el conjunto de la Comunidad de Madrid, e incluso de España. Se ha tratado de describir la prevalencia de los patrones serológicos respecto al VHB y al VIH en los distintos grupos de población analizados, y determinar los cambios en estos patrones a lo largo del tiempo. La principal utilidad de estos análisis consiste en identificar a los colectivos más afectados por el VHB, el VIH y la coinfección por ambos, y evaluar el impacto de las intervenciones sanitarias realizadas a lo largo de los años.

En la segunda parte, se ha tratado de evaluar la posible correlación de ciertos patrones serológicos, considerados más patogénicos, y su implicación en la patogenia de la infección por el VHB, tratando de identificar en que medida la presencia de estos patrones se ve influida por las variables de sexo, edad, categoría de exposición, país de origen e infección por el VIH.

El periodo de estudio ha incluido desde 1988 hasta 2001, abarcando un periodo en el que han estado presentes varios factores con gran repercusión en la epidemiología del VIH y del VHB. En cuanto al VIH, el estudio ha comprendido gran parte de la historia de la epidemia, en la que se alcanzaron niveles muy altos de infección en varios colectivos y también se ha realizado un gran esfuerzo en materia de prevención para resolver esta situación. En lo que respecta al VHB, se partía de niveles de infección muy elevados en la población y en colectivos con prácticas de riesgo; no obstante, durante todo el periodo se ha mejorado la disponibilidad de la vacuna. A parte de estas circunstancias, durante este periodo se han producido grandes cambios demográficos y sociales con posible repercusión en la transmisión de estas infecciones.

La captación de pacientes se llevó a cabo cuando estos solicitaron la prueba del VIH o el diagnóstico de enfermedades de transmisión sexual. En ambos casos se trataba de personas que probablemente habían estado a riesgo para el VHB, pero su selección no ha estado condicionada por su situación para el VHB, ni por la presencia de manifestaciones clínicas, ni por su estado vacunal. Sólo se

consideraron los que consultaban por primera vez en el centro, lo que elimina el efecto de la intervención asistencial. A cada paciente se le asigna un número de historia clínica y un número de laboratorio para la recogida de los resultados. Estos códigos permiten detectar la primera visita y excluir visitas repetidas.

En la serie de pacientes atendidos en el Centro Sanitario Sandoval hubo un 10% que no participó en el protocolo de hepatitis B, por lo que se excluyeron del análisis. Al evaluar el posible sesgo generado por esta pérdida, se comprobó que no diferían del resto en función del sexo ni de la categoría de exposición.

La situación de los pacientes respecto al VHB y al VIH se ha evaluado exclusivamente a través de marcadores serológicos y no de datos clínicos, ni histológicos, ni virológicos, ni bioquímicos. Esto debe tenerse en cuenta en todo momento en la interpretación de los resultados.

Al aplicar el algoritmo diagnóstico, han podido pasar inadvertidas situaciones atípicas, que aparecen ocasionalmente, aunque de forma infrecuente. Así, en los pacientes infectados por el VIH, debido a su inmunodeficiencia, la evolución de los marcadores serológicos no siempre se corresponde con la generalidad. En ellos, están descritas infecciones ocultas por el VHB, definidas por la presencia de anti-HBc positivo y bajos niveles de ADN-VHB, sólo detectado por PCR, en personas con HBsAg negativo¹²⁷. Este hecho se ha descrito más frecuentemente en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC¹²⁸.

5.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

5.2.1. Características de la población estudiada

Las personas incluidas en el estudio acudieron al centro por haber presentado exposiciones de riesgo sexual o parenteral, que podrían haber ocasionado la infección por el VIH o por el VHB. La descripción de esta población informa sobre las características de los colectivos que se consideran a riesgo para estas infecciones, y sobre los cambios que han experimentado a lo largo del tiempo. En los primeros años predominaron los hombres, pero en los últimos años han pasado a predominar ligeramente las mujeres. Durante todo el periodo la mayoría fueron adultos jóvenes, especialmente los de edades comprendidas entre 20 y 29 años. En los patrones de riesgo se han producido cambios importantes en el tiempo, el número de los UDI ha

descendido, el de los homosexuales se ha mantenido y el de las mujeres que ejercen la prostitución ha aumentado.

Algunos de estos cambios coinciden y encuentran explicación en lo que conocemos a través de otros sistemas de información epidemiológica. En España el uso de drogas inyectadas ha sido un fenómeno ligado primordialmente al consumo de heroína. Desde 1991 el porcentaje de consumidores de heroína admitidos por primera vez a tratamiento que utilizaban la vía parenteral como principal vía de consumo, ha bajado del 50% al 19%. En los consumidores de heroína que habían estado en tratamiento con anterioridad el porcentaje de inyectores también ha descendido sensiblemente, pasando del 74% en 1991 al 29% en 2000¹²⁹. En resumen, los principales cambios observados a lo largo de los años, que afectan al colectivo de UDI, han consistido en un marcado descenso en la incorporación de los jóvenes al consumo de drogas inyectadas y en un progresivo cambio en la vía de consumo de la heroína, sustituyendo la vía inyectada por la inhalada o la fumada. Estos cambios han reducido considerablemente el número de personas a riesgo de infección por el VIH y el VHB por esta vía.

Durante el periodo de estudio ha aumentado el número de mujeres que ejercen la prostitución. Esto puede ser debido a que acudan con mayor frecuencia a revisiones médicas, o a que el número de prostitutas en Madrid haya aumentado, lo que no podemos contrastar ya que no existe ninguna fuente de información que refleje una panorámica completa de esta actividad.

En los últimos años se ha observado un aumento en el número de inmigrantes que residen en España, tanto de aquellos que lo hacen de forma regularizada, como los que se encuentran en situación irregular. Aunque la proporción (2,5%) es muy inferior a la media de la Unión Europea (4,8%). Según los datos de 1998, el segmento más numeroso de personas de otros países que residen en España procedía de Europa (40%) seguido del Magreb (20%) y de Latinoamérica (18%)¹³⁰. La tendencia de la inmigración en España es creciente, debido fundamentalmente a la llegada de personas procedentes de países en desarrollo. Por lo general éstas son personas sanas y jóvenes, con un ligero predominio de varones. No obstante, el número de mujeres se ha ido incrementado de forma considerable principalmente entre las procedentes de Latinoamérica. Debido a las situaciones sociales en las que se encuentran a su llegada a España y a la presión ejercida por el tráfico ilegal de personas, algunas mujeres inmigrantes han de

recurrir al ejercicio de la prostitución como medio de subsistencia. La Organización de las Naciones Unidas (ONU) a través de un informe de la Organización Internacional para las Migraciones de 2001, denuncia que España es el lugar de Europa donde se han incorporado durante los últimos 5 años, un mayor número de mujeres dominicanas a la industria del sexo, seguido de Italia y Grecia.

El número de inmigrantes empadronados en Madrid a fecha de enero de 2003 es de 361.236, un 27% más que en el año anterior. Los latinoamericanos son la comunidad inmigrante más importante, predominando los ecuatorianos en 20 de los 21 distritos de la capital¹³¹. Otro dato importante para nuestro estudio, es que los extranjeros inscritos en el municipio de Madrid la mayoría tienen edades comprendidas entre 25 y 39 años y hay predominio de mujeres. Entre los originarios de la República Dominicana, Honduras, Rusia, Guinea Ecuatorial y Cabo Verde el número de mujeres duplica al de varones¹³².

A partir de los datos del presente estudio correspondientes al periodo 2000-2001 se estudió el país de procedencia, comprobándose que el 48% de las personas analizadas eran de otros países, de las cuales el 80% tenían origen latinoamericano, y de ellos, la mayoría mujeres que ejercen la prostitución. Estos datos ponen de manifiesto la existencia de situaciones de especial vulnerabilidad para infecciones como el VIH y el VHB en el colectivo de inmigrantes.

5.2.2. Prevalencia de las distintas situaciones respecto al VHB

Del global de pacientes estudiados sólo el 3,4% estaban vacunados cuando accedieron al centro, una cifra muy baja teniendo en cuenta la oferta existente en muchos servicios sanitarios y las recomendaciones dirigidas a los grupos de mayor riesgo, dentro de los que se encuentran los usuarios de las clínicas de ETS. En Norteamérica y en otros países de Europa se han descrito también niveles de cobertura vacunal frente al VHB muy bajos en los colectivos de mayor riesgo¹³³⁻³⁸. Como justificación de las escasas coberturas vacunales se ha aducido el rechazo de los pacientes a la vacuna, pero se ha demostrado que esta actitud puede modificarse mediante un consejo profesional breve y dirigido¹³⁴.

En líneas generales, a lo largo del periodo estudiado, la cobertura vacunal de los pacientes ha ido aumentando, aunque de manera discreta. La vacunación frente a la hepatitis B en España comenzó en 1982, y se dirigió inicialmente de forma

selectiva a grupos de población con mayor riesgo¹³⁵, en esta línea se trabaja desde nuestro centro desde finales de los ochenta, identificando a los sujetos susceptibles y ofertando la posibilidad de ser vacunados.

En nuestro estudio, desde 1997 se observa un aumento del número de pacientes vacunados, a esto ha podido contribuir la puesta en marcha de las recomendaciones de la OMS en 1991 de la vacunación en la población infantil y adolescente. Este incremento de personas vacunadas se observa principalmente en: los más jóvenes, varones homosexuales y heterosexuales, mientras que en las mujeres que ejercen la prostitución, el porcentaje no ha variado y sigue siendo muy bajo. En los últimos años estas mujeres provienen en su gran mayoría de países extranjeros, donde la vacunación frente al VHB es mínima, fundamentalmente por que son países en desarrollo. Por otro lado, el colectivo de prostitutas frecuentemente oculta su riesgo sexual cuando acude a la red asistencial normalizada, lo que dificulta la acción preventiva.

Durante el periodo de estudio se ha producido un pronunciado descenso en la prevalencia de marcadores de infección por el VHB en todos los colectivos a riesgo analizados. Ha disminuido la incidencia de nuevas infecciones por el VHB, la prevalencia de marcadores de infección activa y la de marcadores de infección pasada. El descenso ha sido todavía más acentuado en la prevalencia de infección por el VHD. Esta disminución tan importante en la circulación del VHB en colectivos a riesgo no es explicable exclusivamente por el efecto de la vacuna, ya que como hemos dicho su cobertura todavía es baja. Por ello, la explicación más plausible es que se haya producido una importante disminución en las prácticas de riesgo dentro de estos colectivos, a lo que probablemente han contribuido las actividades de prevención de la infección por el VIH.

En los hombres la prevalencia de marcadores de infección por el VHB tanto activa como pasada ha sido mayor que en las mujeres, lo que concuerda con los resultados de otro estudio realizado en España¹³⁶. Por otra parte, aunque se observó una cobertura vacunal mayor en los hombres, al ajustar por otras variables, incluida la categoría de exposición y la edad, se encontró que eran las mujeres las que estaban más vacunadas. Por tanto, se puede concluir que, en condiciones similares, las mujeres están vacunadas en mayor proporción que los hombres, y puede ser debido a la mayor preocupación por la salud entre las mujeres.

Igualmente encontramos que el porcentaje de hombres vacunados es más alto que el de las mujeres (OR=1,7; $p<0,001$). Sin embargo al analizarlo por otras variables distintas del sexo, esta asociación se invierte, indicando que son otros factores, como la categoría de exposición, los que explican la diferencia por sexos.

La prevalencia de infección activa por el VHB fue mayor en los hombres que en las mujeres, pero se observa que esta diferencia es debida a la distribución por categorías de exposición, ya que en las categorías más afectadas, homosexuales y UDI, predominan los varones.

Algo similar ocurre en el análisis de la incidencia de infección por el VHB. La mayor incidencia se observa en los hombres y se explica porque estos se distribuyen en categorías de exposición asociadas a un mayor riesgo, en comparación con las mujeres. Un trabajo realizado en Francia¹³⁷, precisa que las mujeres presentaban infección reciente con mayor frecuencia que los hombres (OR= 1,6; $p<0,01$), el estudio se llevó a cabo en población general y no se habían establecido categorías de transmisión.

Los patrones serológicos de infección activa e infección pasada por el VHB son más frecuentes conforme aumenta la edad. Esto se debe, por una parte a un fenómeno acumulativo de estos marcadores a lo largo de la vida, y por otra, a que la circulación del virus era mayor hace años.

Cabe recordar que según una encuesta realizada durante 1996 en población española atendida en centros de atención primaria, España se clasificaba como país de baja endemicidad frente a la infección por el VHB⁴³. El cambio de patrón de media a baja endemicidad, ha sido posible gracias a los programas generales de vacunación, y a los cambios en las conductas de riesgo e impacto de las medidas preventivas que se han producido en respuesta a la epidemia del VIH. Aún teniendo en cuenta todas estas consideraciones, la infección pasada por el VHB, es un efecto más marcado que la vacunación, y en consecuencia, el resultado es que el número de personas susceptibles entre los más jóvenes es mayor.

El creciente aumento de la cobertura vacunal a lo largo del periodo de estudio, ha sido algo mayor entre los pacientes con menos de 30 años. Esto ocurre en otros países también y es debido a la puesta en marcha de los programas de vacunación en la población infantil y adolescente¹³⁸. El patrón serológico de infección activa por el VHB se observó con mayor frecuencia entre las personas mayores de 30 años, mientras que el de la infección reciente fue más habitual entre los más

jóvenes. Estos hayazgos también fueron constatados en una encuesta de serovigilancia realizada en la Comunidad de Madrid⁴³. La circulación del VHB se ha reducido con el paso de los años, de forma que las cohortes más jóvenes han estado menos expuestas, y presentan prevalencias menores de HBsAg. Este descenso ha hecho que la edad pase a ser la principal variable predictora de la infección por el VHB en poblaciones que mantienen exposiciones de riesgo.

Tabla 5-1. Prevalencia de marcadores serológicos del VHB en España

Autor, Año	Localización geográfica	Tipo de Población	Periodo de estudio	Número Pacientes	Anti-HBc %	HBsAg %
Romea ¹³⁹ , 1997	Barcelona	Inmigrantes	1993-94	1.226	28,8	5,9
Santana ¹⁴⁰ , 1998	Gran Canaria	UDI	1993-94	122	55,0	
		no UDI		263	20,7	
Alfonso ¹⁴¹ , 1999	Valencia	UDI	1995	356	55,2	3,3
		Homosexual		210	19,1	2,4
		Prostitución		142	1,4	0,7
Centro Nacional de Epidemiología ⁴³	España	Atención Primaria	1996	513	1,3	0,4
		15-19 años		545	3,6	1
		20-24 años		439	7,4	1
		25-29 años		564	9,8	1,9
		30-39 años				
Delgado-Iribarren ¹⁴² , 2000	Madrid	UDI	1997	233	39,5	4,3
Boletín Epidemiológico ¹⁴³ , 2002	Comunidad de Madrid	General	1999-2000	1066	2,1	0,9
		<20 años		310	5,2	1,3
		21-30 años		299	9,8	0,3
		31-40 años		293	19,2	1,0
		41-60 años				

Los UDI son una de las categorías de exposición que ha presentado niveles de vacunación menores y las prevalencias de marcadores de infección más altas. Otros estudios realizados en EEUU e Inglaterra también lo avalan^{144,145}. Por otro lado, su cobertura vacunal apenas ha mejorado durante el periodo de estudio. La prevalencia de marcadores de infección pasada se ha mantenido con pocas variaciones, salvo por una caída en el año 2001 que puede tener explicación en el menor número de

UDI analizados; sin embargo la prevalencia de infección activa, aún siendo también la más alta entre las distintas categorías de exposición, ha disminuido mucho a lo largo del periodo estudiado, lo que es indicativo de una reducción en la circulación del VHB entre los UDI en los últimos años. Entre los pacientes de un centro de diagnóstico y prevención del VIH de Valencia, se encontró que el 50% de los sujetos con HBsAg positivo, tenía antecedentes de consumo de drogas inyectadas¹⁴¹.

A través del análisis de las infecciones recientes se realizó la estimación de la incidencia de infecciones por el VHB entre las personas susceptibles. Se observó que el riesgo de infección era mucho mayor en los UDI que en el resto de las categorías de exposición. Así en comparación con las personas de la categoría heterosexual, el riesgo de infección en los UDI es 25 veces mayor.

Los hombres homosexuales fueron la categoría de exposición con mayor cobertura vacunal, sin que esto signifique que se alcance los niveles que serían deseables. En Norteamérica y en otros países de Europa también se han descrito niveles de cobertura vacunal frente al VHB bajos en este colectivo¹⁴⁶. La prevalencia de marcadores de infección activa en los varones homosexuales ha descendido a lo largo del periodo estudiado, sobre todo en los primeros años. Otros estudios realizados en Europa también lo han descrito¹⁴⁷. El riesgo de adquirir la infección entre los susceptibles, es menor entre los hombres homosexuales que en los UDI, pero todavía se estima que es unas 10 veces mayor que en la categoría heterosexual.

A pesar del número de infectados y vacunados, todavía permanecen susceptibles a la infección el 61% de los hombres homosexuales. En un estudio realizado en la ciudad de Nueva York¹⁴⁸, donde se observó que un 65% de los hombres que mantenían relaciones con hombres, eran susceptibles a la infección por el VHB.

Entre las mujeres que ejercen la prostitución muy pocas tienen marcadores de haber pasado la infección por el VHB y la cobertura vacunal es mínima, por lo que en su gran mayoría permanecen susceptibles. En los últimos años del estudio, predominan en este colectivo las mujeres que provienen de Latinoamérica, donde la vacunación frente a la hepatitis B está muy poco extendida. En consecuencia, este grupo se encuentra en una situación muy vulnerable a la infección, y se le debe de prestar una especial atención.

Las personas de la categoría heterosexual son después de los hombres homosexuales los que presentan coberturas de vacunación mayores, pero al

diferenciar por sexo, observamos que las mujeres están más vacunadas que los hombres. Por el contrario, es mayor la proporción de varones con inmunidad debido a la infección pasada, dato que coincide con otro estudio europeo¹⁴⁹. La infección activa se ha mantenido a lo largo del periodo estudiado, siendo mayor en los hombres. La proporción de susceptibles a la infección en las personas con exposiciones de riesgo heterosexual sigue siendo alta, al igual que se ha descrito en otros países desarrollados¹⁵⁰.

Debido al aumento registrado en los últimos años en el número de inmigrantes, hemos creído interesante analizar en nuestro estudio los países de origen de los usuarios atendidos en el centro desde el año 2000. Las personas originarias de Europa Occidental presentaron una cobertura de vacunación mucho mayor que los de otras procedencias, y también que las personas autóctonas. Este hallazgo, se mantuvo al ajustar por otras variables incluida la categoría de exposición y la edad, y demuestra que es posible alcanzar niveles de cobertura vacunal mucho mejores que los que tenemos en España en poblaciones de difícil acceso como las aquí estudiadas. Como consecuencia lógica, las personas originarias de Europa Occidental presentaron una prevalencia mucho menor de marcadores de infección pasada, y cabe resaltar que no encontramos ninguna infección activa entre ellos. Del mismo modo, el porcentaje de susceptibles es menor que en los españoles.

Los originarios de Europa del Este están menos vacunados que los españoles, pero la proporción de susceptibles es similar, esto se debe a que tienen mayor infección activa y el doble de infecciones recientes. Este resultado concuerda con un estudio realizado en la República Checa¹⁵¹.

Los africanos presentan una prevalencia de infección pasada y activa, significativamente mayor que los españoles y un porcentaje de susceptibles bajo, ya que aunque están poco vacunados, otros muchos ya han tenido contacto con el virus. Estos datos coinciden con otro estudio realizado en población inmigrante de Cataluña por Romea et al¹³⁹. La alta prevalencia de infección en los países africanos, es debida mayoritariamente, a la transmisión vertical y horizontal del VHB¹⁵² y a que la vacunación en niños y adolescentes es mínima, aunque en algunas zonas de África se vienen haciendo esfuerzos por aumentar la cobertura vacunal, desde hace años¹⁵³.

En las personas procedentes de Latinoamérica la cobertura vacunal es mínima, y la prevalencia de marcadores de infección pasada o activa es menor que en las de otras procedencias. Los datos de sus países de origen nos muestran que la vacunación está escasamente implantada y que existen grandes diferencias en la prevalencia de infección entre los países de América Central y del Sur¹⁵⁴ e incluso dentro de las distintas regiones de una misma nación, como es el caso de Brasil^{155,156}. Según nuestros resultados, la gran mayoría de estas personas de procedencia latinoamericana que estudiamos permanecían susceptibles a la infección, lo cual puede deberse a la población de esta procedencia es joven y probablemente exista un sesgo importante de selección de personas sanas. Sin embargo, tras su llegada a España estas personas parecen estar expuestas a mayor vulnerabilidad que otras de una misma categoría de exposición, como demuestra el hecho de que su riesgo de infectarse sea casi 7 veces mayor que el de los españoles.

Debido al reducido número de pacientes que acudieron al centro procedentes de algunas zonas, en el grupo denominado "otros" hemos incluido a las personas procedentes de áreas geográficas muy dispares respecto a la prevalencia de infección por el VHB, como EEUU, Asia y Oceanía. Sin embargo, la procedencia asiática es la que supone una mayor parte de este grupo. El porcentaje de cobertura vacunal y la prevalencia de infección pasada en el grupo "otros", duplican a la observada en los españoles. Asimismo, encontramos mayor frecuencia de infección activa. El porcentaje de susceptibles es el menor de todos los grupos estudiados, esto se debe a que están más vacunados y tienen más infección. Por otra parte el riesgo de infectarse es mayor. Este hecho queda también reflejado en un estudio realizado en sus países de procedencia, donde tanto en la India¹⁵⁷, como en un trabajo llevado a cabo en cuatro países asiáticos, se describen tasas de infección por el VHB muy altas¹⁵⁸.

En resumen, la infección por el VHB sigue siendo hoy día un problema de salud relevante, pese a existir una vacuna segura y efectiva para prevenir esta infección. Aunque desde mediados de los ochenta existe la recomendación de vacunar a las personas a riesgo, la vacuna todavía no está muy extendida entre las personas que consultan por posibles exposiciones al VIH u otras ETS. Por otro lado, aunque la infección por el VHB ha disminuido, es necesario continuar detectando los pacientes infectados para poder tratarles y al mismo tiempo prevenir la infección en sus contactos y convivientes. También sería recomendable seguir realizando

estudios de seroprevalencia para poder detectar los importantes cambios que de forma continua se producen en estas poblaciones.

Tabla 5-2. Prevalencia de marcadores serológicos del VHB en el mundo

Autor, Año	Localización geográfica	Tipo de Población	Periodo de estudio	Número Pacientes	anti-HBc %	HBsAg %
Jilg W ³² , 2001	Alemania	General	1999	5305	8,71	0,62
Fainboim H ¹⁵⁹ , 1999	Argentina	Clinica VIH	1997	484	58,5	14,5
		Donantes		480	3,2	0,5
Kawsar M ¹⁶⁰ , 2002	Reino Unido	Clinica ETS	1997-2000	117	35,8%	12,8%
		usuarios Chinos		234	5,5%	0,4%
		Otra procedencia				
Gilson RJ ¹⁶¹ , 1998	Inglaterra	Clinica ETS	1990	141	38,7	4,2
		homosexual		527	5,9	0,60
		Hetero hombre		821	3,5	0,39
		Hetero mujer				
Department of health ¹⁶² , 2002	Reino Unido	UDI	2001	2.963	21	
Martinson ¹⁵² , 1998	Ghana	General	1994	1.385	69,2	20,9

5.2.3. Prevalencia del VIH

En el estudio se incluyeron todos los pacientes que acudieron al centro en primera visita y se realizaron la prueba del VIH. Esto condiciona la interpretación de los resultados obtenidos por varios motivos. En todas las personas analizadas, se puede considerar, que estuvo presente alguna situación con riesgo potencial de infección por el VIH. Por tratarse de pruebas voluntarias, de cada colectivo probablemente están sobrerrepresentadas las personas con un mayor grado de sospecha de infección, probablemente por haber estado más expuestas; aunque también puede ocurrir que algunos grupos de población especialmente marginados y desfavorecidos no acudan a realizarse la prueba, por desconocimiento de las posibilidades asistenciales o incluso por temor a las consecuencias del diagnóstico del VIH. Cada año se introdujo únicamente a pacientes que acudían por primera vez al centro, con objeto de evitar que una persona pudiera estar englobada varias veces en el estudio. En consecuencia no se han incluido a los VIH positivos

prevalentes que se habían diagnosticado en años anteriores¹⁶³, por lo que el significado de la media de frecuencia que se obtiene (seroprevalencia en pacientes nuevos) es más próximo al concepto de incidencia que al de prevalencia, confiriendo al estudio mayor sensibilidad para detectar cambios recientes en la transmisión del VIH.

En nuestro estudio, la seroprevalencia del VIH en el conjunto de pacientes ha disminuido de forma marcada e ininterrumpida desde 1989 hasta la actualidad. Esto coincide con la tendencia descrita en otros sistemas de información epidemiológica en España. Un reciente informe del Plan Nacional Sobre el SIDA¹⁶⁴, resume este hecho en tres acontecimientos: la rápida progresión de la infección por el VIH en la década de los ochenta, el progresivo descenso de la transmisión desde comienzos de los noventa y la extensión de las terapias de alta eficacia desde 1997.

Desde los primeros momentos de la epidemia del VIH en España los UDI han sido el colectivo con mayores niveles de infección. En el presente estudio las prevalencias más altas las encontramos en los UDI y se han mantenido por encima del 40% hasta 2001. Estas cifras son semejantes a las halladas en otros estudios, como el realizado en la prisión de León durante 1991-1998 (43,8%)¹⁶⁵, y otro llevado a cabo en la región de Valencia (43,6%)¹⁶⁶. Según estos resultados, los UDI que permanecen en activo continúan teniendo un riesgo muy alto de infección por el VIH. En 2001 la prevalencia en UDI descendió bruscamente hasta el 20%, pero este dato en un único año no es valorable porque el número de UDI analizados fue muy pequeño. No obstante, otros trabajos han encontrado un descenso moderado en la prevalencia del VIH^{167,168}, a lo que posiblemente ha colaborado la difusión de programas de mantenimiento con metadona y de intercambio de jeringuillas^{169,170}.

La prevalencia en UDI aporta una visión incompleta de la realidad, ya que el cambio más destacable en este colectivo ha sido el importante descenso en el número de UDI que acudieron por primera vez a realizarse la prueba, y también en el número de los que se diagnosticaron de infección por el VIH. Esto resulta coherente con resultados de otros trabajos señalando una incorporación progresivamente menor de jóvenes al consumo de drogas inyectadas, y por tanto al riesgo de infección por esta vía¹⁷¹. Al mismo tiempo, algunos UDI, sobre todo los consumidores de heroína, han abandonado este consumo, y muchos otros han cambiado la vía de administración intravenosa por la fumada o inhalada¹⁷².

En hombres homosexuales la prevalencia del VIH ha ido disminuyendo hasta 2000, presentando un pequeño repunte en 2001. Todavía se sigue diagnosticando un número considerable de infecciones en este colectivo¹⁷³, esto puede ser debido a la relajación en la utilización de medidas de protección como consecuencia del optimismo generado por la eficacia de los tratamientos antirretrovirales, y por el consumo de drogas no inyectadas que conlleva un descenso de la percepción del riesgo y un incremento de las conductas de riesgo (Comunicación oral de Daniela Rojas del C. S. Sandoval en el VII Congreso Nacional sobre el Sida, celebrado en Bilbao en mayo de 2003, en prensa).

En el grupo de las mujeres que ejercen la prostitución la seroprevalencia encontrada (0,8%) se aproxima a la de la población general de adultos jóvenes⁹⁰, pero no hay que olvidar que no se han incluido las que tenían antecedentes de uso de drogas inyectadas. También hay que tener en cuenta que en los primeros años del estudio la gran mayoría de estas mujeres eran españolas, mientras que en 2000-2001, más del 90% son de países extranjeros, principalmente de Latinoamérica¹⁷⁴. En cualquier caso, las prevalencias de VIH siguen siendo bajas independientemente de la procedencia.

En el grupo de personas heterosexuales la prevalencia del VIH ha disminuido desde 1992 hasta 2001. En las comunidades autónomas donde se registran los nuevos diagnósticos de VIH, las infecciones por transmisión heterosexual se encuentran estables o en descenso¹⁷⁵. Aunque en la epidemia mundial la transmisión sexual del VIH está en expansión, en España parece ser relativamente baja la frecuencia de conductas sexuales de riesgo en comparación con otros países¹⁷⁶, lo que ha llevado consigo un descenso en la incidencia de enfermedades de transmisión sexual durante los años noventa¹⁷⁷.

En el periodo reciente 2000-2001 la prevalencia del VIH era del 4,1%, siendo mayor en los hombres que en las mujeres. La explicación de las diferencias entre sexos es que los hombres que se realizaron la prueba se distribuyeron preferentemente entre las categorías de exposición más afectadas por la infección por el VIH, como los UDI y homosexuales, mientras que en las mujeres analizadas fue frecuente el ejercicio de la prostitución, caracterizado por prevalencias bajas. Por tanto, al ajustar por la categoría de exposición las diferencias entre sexos desaparecieron. Cuando estudiamos dentro de la categoría de heterosexuales

según el sexo, las prevalencias para los hombres y las mujeres son muy parecidas, no encontrando la diferencia apuntada anteriormente.

La prevalencia de VIH fue mayor en las personas de más edad. El motivo puede ser que los mayores han podido estar expuestos a riesgo durante más tiempo, y años atrás cuando la circulación de VIH en la población era mayor.

En España, como anteriormente se había descrito en otros países de Europa, el incremento reciente de inmigrantes, se ha comenzado a ser relevante en la epidemia del VIH. Así, en los datos de nuevo diagnóstico en 2001, el 20% eran personas originarias de otros países, porcentaje que se ha duplicado en tan sólo dos años¹⁷⁸. No obstante, el diagnóstico de infección por el VIH y de sida en personas originarias de otros países, no implica que sea en su país donde se hayan infectado; y así, al menos en una tercera parte de los inmigrantes diagnosticados de sida en Barcelona, su lugar probable de infección era España¹⁷⁹.

Al estudiar los lugares de procedencia de los pacientes encontramos la prevalencia del VIH más alta en los subsaharianos. Los originarios de Europa Occidental, África del Norte, Latinoamérica y en último lugar Europa del Este presentan porcentajes menores que los de España. El exceso de prevalencia del VIH en los pacientes de África Subsahariana, se observa fundamentalmente en la categoría heterosexual y en el colectivo de mujeres que ejercen la prostitución. En Latinoamérica, son los hombres homosexuales los que tienen mayor tasa de infección. Esta conclusión también se desprende del estudio multicéntrico realizado en dieciocho centros ambulatorios especializados en el consejo y diagnóstico del VIH, durante el año 2000¹⁸⁰. El que la prevalencia de VIH difiera dentro de una misma categoría de exposición en función del país de procedencia puede deberse a la infección en el país de origen, lo que podría ocurrir cuando las personas proceden de países de alta prevalencia, o las condiciones sociales de mayor vulnerabilidad en la que se encuentran algunos inmigrantes tras su llegada a España. Los resultados sugieren que la población inmigrante tiende a seguir el patrón de transmisión del país del que procede, y no el del lugar de acogida.

5.2.4. Prevalencia de marcadores del VHB en función del estado serológico para el VIH

Como se explico en la introducción, el VIH y el VHB comparten mecanismos de transmisión. Por este motivo existe una tendencia al solapamiento de ambas infecciones en la población.

Al analizar los distintos patrones serológicos del VHB en relación con la situación serológica respecto al VIH en los pacientes estudiados, se han encontrado diferencias significativas: los pacientes infectados por el VIH, tienen menor cobertura vacunal, una prevalencia mayor de marcadores de exposición, tanto de infección pasada como activa por el VHB, y como consecuencia de ello, se encontraron menos susceptibles. Estos hallazgos podrían explicarse porque la mayor parte de los pacientes infectados por el VIH eran UDI, y este colectivo accede con mayor dificultad al sistema sanitario, además están más expuestos a las infecciones por el VIH y el VHB, ya que la transmisión parenteral es muy eficaz.

La cobertura vacunal frente al VHB es prácticamente la mitad entre las personas seropositivas al VIH que entre las seronegativas, sin que esta diferencia pueda explicarse por otras variables como la categoría de exposición o el lugar de procedencia

La prevalencia de los patrones de infección pasada y activa por el VHB fueron en torno a dos veces mayores en los pacientes VIH positivos que en los seronegativos, sin que las categorías de exposición u otras variables explicasen estas diferencias. La tendencia de marcadores de infección por el VHB a lo largo del estudio ha sido decreciente y de manera similar, tanto en los VIH positivos como en los negativos.

La prevalencia de infección activa por el VHB ha sido tres veces superior en los infectados por el VIH, lo que en otras palabras, significa que ambas infecciones no se distribuyen de forma independiente en la población sino que tienden a coincidir en las mismas personas. Sin embargo esta asociación desaparece cuando se ajusta el efecto de otras variables, indicando que probablemente, ni el VIH modifica sustancialmente la probabilidad de infectarse por VHB, ni éste, la probabilidad de infectarse por el VIH, sino que son factores conductuales los que facilitan la coincidencia de ambas infecciones. Un estudio americano realizado en adultos jóvenes también refleja estos resultados¹⁸¹.

Por el mismo motivo se puede explicar la mayor incidencia de infección por el VHB que observamos entre las personas susceptibles cuando están infectadas por el VIH.

A su vez, en los pacientes con el VIH las infecciones activas por el VHB expresan con menor frecuencia el marcador de infección reciente. Probablemente en las personas con conductas de riesgo la situación más frecuente es que hayan adquirido con anterioridad la infección por el VHB que el VIH por la mayor la transmisibilidad del primero.

A lo largo del periodo de estudio, hemos podido verificar la menor proporción de susceptibles a infectarse por el VHB entre los pacientes que presentaban VIH positivo. Esta relación se mantiene en todas las categorías de exposición, aunque es más pronunciada en los UDI y en los hombres homosexuales. La explicación en los UDI puede ser por que hay un elevado porcentaje de ellos que están infectados por el VIH y son los que tienen mayor prevalencia de infección por el VHB y además, están menos vacunados, y en los homosexuales porque aunque tienen porcentajes de infección más bajos están más vacunados.

5.2.5. Coinfección por el VHB y el VIH

La coinfección por el VIH y el VHB empeora el pronóstico de ambas infecciones consideradas aisladamente. En pacientes infectados por el VIH, la infección por el VHB agrava su curso, constituyendo cada vez más uno de los principales motivos de hospitalización y de morbi-mortalidad¹⁸². En los pacientes infectados por el VIH, es importante identificar los que a su vez tienen infección por el VHB, ya que la coinfección va a tener influencia en el diagnóstico, tratamiento y evolución del curso natural de ambos virus.

Alrededor del 10% de los pacientes estudiados presentan a la vez marcadores del VHB (anti-HBc +) y del VIH. La tendencia a lo largo del periodo de estudio ha sido progresivamente decreciente, y en 2000-2001 este porcentaje descendió hasta el 2,4%, lo cual es lógico teniendo en cuenta la bajada que ha experimentado la prevalencia de marcadores de cada uno de los virus por separado. Descensos similares se han producido en todas las categorías de exposición excepto en las mujeres que ejercen la prostitución, donde los porcentajes se han mantenido siempre muy bajos.

La prevalencia de coinfección por el VHB (HBsAg +) y el VIH ha sido baja y ha ido descendiendo gradualmente. En el periodo más reciente del estudio, encontramos que sólo uno de cada mil pacientes atendidos estaba coinfectado. La frecuencia de coinfecciones fue mucho mayor en UDI y en homosexuales y apenas se observaron en heterosexuales. La causa de este descenso, como ya hemos referido anteriormente, es la reducción del número de nuevas infecciones por el VHB y por el VIH en nuestro estudio. Esto se explica a su vez, por la disminución del número de UDI y el declive en la incidencia de ambas infecciones en las distintas categorías de exposición. También habrá influido el impacto de la extensión de la vacuna frente al VHB, aunque, como hemos visto, insuficiente todavía en las categorías más expuestas. En cualquier caso, el diagnóstico de nuevas coinfecciones VHB-VIH ha descendido considerablemente desde finales de los ochenta. Estos resultados no descartan la existencia de bolsas de población con alta prevalencia de coinfección, como concluyen en su estudio realizado en Cantabria Pallas et al¹⁸³, refiriéndose a los UDI recluidos en prisión, con mayor riesgo debido a sus largos periodos como inyectores y a sus múltiples encarcelaciones.

Otra observación de nuestro trabajo es que los hombres presentan con mayor frecuencia coinfección por VHB-VIH que las mujeres, debido a que el porcentaje de ambas infecciones era mayor en los varones. Sud et al¹⁸⁴ han encontrado una prevalencia de coinfección VHB-VIH superior a la de nuestro estudio, confirmando una mayor coinfección en hombres, y sin embargo detectaron que las personas con exposición heterosexual son las más coinfectadas, esto puede deberse a que este estudio fue llevado a cabo en la India, donde hay una alta infección por el VHB en población general ya que la transmisión se produce principalmente por vía vertical⁴¹.

El pequeño número de coinfecciones no permite sacar conclusiones sobre su prevalencia según el país de origen.

En otros trabajos realizados en hospitales la prevalencia de coinfección son generalmente más altas¹⁸⁵, quizás por que se hayan realizado en pacientes en seguimiento con infección por el VIH o sida y se encuentren más deteriorados inmunológicamente¹⁸⁶. En los estudios en hospitales tienden a estar sobrerrepresentadas las personas sintomáticas en detrimento de las personas asintomáticas. En la comparación de datos de distintos estudios es muy importante tener en cuenta el año al que hacen referencia ya que como se ha visto, la prevalencia de ambas infecciones ha cambiado mucho en los últimos años. En los

pacientes con inmunosupresión severa y antecedentes de infección pasada por el VHB, en ocasiones, se ha descrito la reaparición del HBsAg en suero, generalmente acompañado de la presencia del HBeAg¹¹¹. Estas reapariciones demuestran que la presencia de marcadores de infección pasada por el VHB no significa una erradicación completa del VHB, en sujetos muy inmunodeprimidos; a veces también pueden deberse a reinfecciones por variantes mutantes. Por esta razón en el seguimiento de nuestros pacientes en esta situación y con sospecha clínica de hepatitis se les realizan de nuevo todos los marcadores del VHB.

Se ha descrito que la supervivencia en los pacientes coinfectados por VHB-VIH, es menor que en los infectados por un solo virus¹²¹. Asimismo, el estudio realizado en la cohorte MACS¹¹², compuesto por 5293 hombres homosexuales, puso de manifiesto el mayor riesgo de muerte por enfermedad hepática en los coinfectados.

5.3. Implicación clínica de los distintos patrones serológicos del VHB

La frecuencia de patrones serológicos en los pacientes que presentan marcadores de exposición al VHB ayuda a conocer el curso natural de la infección por el VHB y puede tener utilidad pronóstica, dada la correlación existente entre determinados patrones serológicos y el curso clínico de los pacientes. La identificación de factores que influyen sobre la presentación de estos patrones serológicos permite predecir mejor el pronóstico esperable en función de las características de los pacientes y en algunos casos puede sugerir hipótesis para la investigación sobre la patogenia del VHB.

Partiendo de todos los sujetos con anti-HBc positivo, hemos estudiado aquellos que tenían HBsAg positivo. Entre éstos, se han evaluado los que mostraban anti-HBc IgM positivo, que corresponden a los pacientes con infección reciente y los anti-HBc IgM negativos a las infecciones crónicas. También entre los pacientes con HBsAg se ha analizado el HBeAg como marcador de infecciosidad y replicación, y la presencia del anti-VHD para identificar a los pacientes coinfectados.

Presencia del HBsAg en pacientes anti-HBc positivo

En el presente estudio no se encontró una mayor persistencia del HBsAg entre las personas con anti-HBc positivo cuando estaban infectadas por el VIH. Este resultado no está en la misma línea de otros trabajos, donde se afirma que la cronificación de la hepatitis B se produce con mayor frecuencia en las personas infectadas por el VIH, donde los pacientes inmunodeprimidos presentan una tendencia a la cronicidad incrementada de 2 a 4 veces respecto a la los inmunocompetentes¹⁸⁷.

La explicación de esta discrepancia en los resultados de nuestro trabajo puede estar en varias circunstancias. Por una parte, nuestro estudio es un corte transversal sin seguimiento y por tanto no se puede hablar estrictamente de cronificación, por ser este un concepto basado en la evolución clínica. En segundo lugar, la presencia del HBsAg en personas con anti-HBc positivo en la mayoría de los casos indica una infección crónica, pero también puede corresponder a una infección en fase aguda o subaguda, antes de aclarar el antígeno de superficie. Por último, la mayoría de los pacientes estudiados acababan de ser diagnosticados de infección por el VIH y todavía su inmunidad no estaba muy mermada. El caso contrario, lo encontramos en un estudio multicéntrico realizado en Argentina¹⁵⁹, la prevalencia de HBsAg positivo fue significativamente mayor en los pacientes infectados por el VIH (14,5%), que en los VIH negativos (0,5%), pero cabe destacar que el 35,5% de los infectados por el VIH presentaban sida.

En el presente trabajo encontramos mayor persistencia del HBsAg en los sujetos heterosexuales que en los UDI y que en los homosexuales, y también en los hombres y en los pacientes menores de 30 años. Con las salvedades antes mencionadas, esto puede interpretarse como una mayor tendencia a la cronificación de la infección por el VHB en las personas con estas características.

Patrón de anti-HBc aislado

Otro patrón serológico que encontramos, es cuando el anti-HBc es el único marcador positivo, denominado anti-HBc "*alone*" o aislado. En el total de personas estudiadas, los UDI y los pacientes infectados por el VIH presentan con mayor frecuencia este patrón serológico. Según algunos autores¹⁸⁸, esta situación está

fuertemente asociada a la infección por el VHC, de alta prevalencia en los UDI. En los pacientes infectados por el VIH, es muy frecuente el patrón de anti-HBc *alone*. Esta situación puede ser debida a que la inmunodeficiencia de estas personas no permite que se desarrollen títulos detectables de anti-HBs¹⁸⁹ o bien que no se detecte la presencia de HBsAg en suero, aunque si aparece ADN-VHB a bajo nivel³².

Quaglio et al⁶⁵ demostraron que el patrón anti-HBc aislado es generalmente indicativo de inmunidad frente al VHB en población con alta prevalencia de infección por este virus. Tras cuatro años de seguimiento a 500 pacientes UDI con este patrón, 31% infectados por el VIH, no se detectó ningún caso de hepatitis aguda ni aparición de HBsAg de nuevo. En la mayoría de los casos se mantuvo el patrón anti-HBc aislado y en el 20% se observó la presencia de anti-HBs. Durante el mismo periodo, en una población control de UDI susceptibles de infectarse por el VHB (anti-HBc negativo) hubo un 11% de seroconversión.

En la población de nuestro estudio, que ha estado a riesgo para la infección por el VHB, y en especial en aquellos pacientes positivos para el VIH, el anti-HBc aislado es relativamente frecuente y, según los estudios citados anteriormente, podría conferir un cierto grado de protección para nuevas exposiciones al VHB, por lo que podría justificar no incluir a estos pacientes en la recomendación de vacunación. En un estudio clásico se demostró como los pacientes infectados por VIH y con infección pasada por VHB, tienden a perder con el tiempo el marcador anti-HBs con mayor frecuencia que los sujetos sin infección por el VIH, lo que explica la prevalencia más elevada del patrón de anti-HBc aislado en pacientes positivos para el VIH¹⁹⁰.

En el análisis de los dos últimos años de nuestro estudio, el patrón serológico de core "*alone*" mostró una asociación, próxima a la significación estadística, con la procedencia de África y Latinoamérica. En el caso de confirmarse esta asociación, podría tener relación con la antigüedad de la infección y con el posible mayor deterioro del sistema inmunitario en personas de otros países por la mayor frecuencia de otras infecciones concurrentes, hipótesis que quedarían pendientes de estudio.

En un reciente estudio¹⁹¹, los autores concluyen que la presencia de "core *alone*" en población general suele ser infrecuente y que puede deberse a la producción de bajos niveles de anti-HBs, posterior a la infección por el VHB, no

detectables por las técnicas comerciales de anti-HBs EIA (falso negativo). Esta afirmación, no se puede avalar en nuestro estudio, ya que a lo largo del tiempo la técnica empleada en la determinación del anti-HBs, ha ido mejorando en sensibilidad y especificidad, pero no hemos observado cambios en la tendencia del porcentaje de pacientes con core alone a lo largo de los 14 años analizados.

Presencia de HBeAg entre los pacientes HBsAg positivo

El HBeAg en el suero de los pacientes con infección activa por el VHB indica replicación e infecciosidad y se usa como marcador para evaluación y criterio de tratamiento¹⁹². De aquí el interés de su análisis y su implicación clínica.

Entre los pacientes con HBsAg positivo, un 29% presentaba HBeAg, porcentaje que se asemeja al hallado por Di Marco et al en Italia (28,5%) en pacientes coinfectados por varios virus hepatotropos²⁰.

La presencia de HBeAg en nuestros pacientes es mayor en los más jóvenes, alcanzando el 47,2% en los menores de 20 años. Este dato coincide con un estudio llevado a cabo por McMahon et al¹⁹³, y otro realizado por Tai et al¹⁹⁴.

Al ajustar por otras variables, encontramos que los hombres presentan con mayor frecuencia HBeAg que las mujeres y si sumamos las categorías de exposición, observamos que los homosexuales tienen una frecuencia seis veces mayor que los heterosexuales estudiados.

Igualmente, los pacientes infectados por el VIH muestran una frecuencia mayor de presentar HBeAg positivo que los VIH negativos. Este hecho ha sido muy estudiado ya que tiene unas implicaciones muy importantes en el curso clínico de la infección, en el riesgo de transmisión y en la explicación de la interacción entre los mecanismos patogénicos de los dos virus¹¹⁴.

En los pacientes con HBsAg positivo y coinfectados por el VIH se han observado mayores tasas de HBeAg, debido a un menor aclaramiento de este antígeno y a una mayor tasa de replicación, que la contemplada en los VIH negativos¹¹¹. Concluyen los autores que hay una clara evidencia del efecto del VIH en la historia natural de la infección crónica por el VHB, prolongando el periodo de infectividad (HBeAg +), pero no evidencian un efecto importante de la cronificación de la infección por el VHB en la progresión de la infección por el VIH.

En la misma línea, un estudio francés¹¹⁵, afirma que en los varones homosexuales con hepatitis B crónica, existe mayor replicación del VHB en aquellos que están infectados por el VIH, y además presentan mayor riesgo de cirrosis al incrementar el proceso necro-inflamatorio del hígado.

En los pacientes analizados, no encontramos diferencias significativas por países de procedencia, aunque los de Europa del Este y África presentaron tasas mayores de HBeAg que la media (18,7%). En un estudio llevado a cabo en Túnez¹⁹⁵, la prevalencia observada fue similar (20%). Mientras que Chironna et al, analizan 670 albaneses refugiados en el Sudeste de Italia en 1997 y entre los HBsAg positivo encuentran una prevalencia del 7,7% del HBeAg, menor que la hallada en nuestro estudio, estas diferencias podrían tener su justificación en las diferentes prevalencias de VIH en las poblaciones estudiadas.

En resumen, es fundamental conocer la presencia del HBeAg, por su implicación clínica como marcador de replicación vírica e infectividad, y su importancia en el pronóstico y en las actuaciones terapéuticas frente a la infección por el VHB. En los pacientes con infección por el VIH, además hay que tener en cuenta, que la tasa espontánea de negativización del HBeAg es menor y es mayor la posibilidad de la reaparición del HBeAg en los portadores crónicos, lo que establece la necesidad de realizar un seguimiento más exhaustivo de estos pacientes.

Infección por el VHD

La prevalencia de infección por el virus delta en los pacientes de nuestro estudio fue mayor en los hombres y, fundamentalmente, en los UDI. En este colectivo se han realizado otros trabajos que están en nuestra línea, tanto dentro¹⁹⁶ como fuera de nuestro país¹⁸⁵.

Por otra parte, la prevalencia de infección por el VHD en nuestros pacientes, ha ido disminuyendo a lo largo del tiempo, desde 30,9% en 1990-93, hasta 3,9% en 1998-2001. Este descenso, en parte, se debe a que cada vez es menor el número de UDI, y además, los que siguen en activo utilizan cada vez más las medidas de prevención que evitan la exposición parenteral. A esto probablemente están contribuyendo los programas libres de drogas, de intercambio de jeringuillas, de mantenimiento con metadona, narcosalas, etc.

Un declive similar en la prevalencia del anti-VHD ha sido observado en otros estudios, así en el realizado por Huo et al¹⁹⁷, analizan un periodo de 12 años (1983-1995) por trienios y hallan prevalencias de 23,7% en el primer trienio y 4,2% en el cuarto, datos muy similares a los observados en nuestro estudio. Igualmente Gaeta et al¹⁹⁸, encuentran que el 8% de los pacientes italianos con HBsAg positivo en el año 2000 tienen anticuerpos del VHD, frente al 23% en 1987, atribuyendo este descenso al esfuerzo realizado en el control de la infección por el VHB.

En el periodo más reciente la prevalencia de infección por el VHD en nuestro centro ha sido mucho menor que en épocas previas, destacando la encontrada en los pacientes que tenían antecedentes de consumo de drogas inyectadas (30%), que fue significativamente mayor que la del resto. Este mismo hallazgo ha sido resaltado en otros trabajos españoles como el de Santana et al¹⁴⁰.

En cuanto a los inmigrantes, disponemos de un número mínimo para realizar cualquier análisis exhaustivo, dos eran africanos y uno de Europa del Este. Según refiere un estudio en refugiados albaneses en Italia¹⁹⁹, la prevalencia en estas personas es baja (1,1%). En nuestro estudio, no hubo ninguna persona originaria de Latinoamérica infectada por el VHD. Varios estudios en han descrito prevalencias bajas de VHD en dicha región, como el de Fainboim et al en Argentina¹⁵⁹.

En nuestro estudio, entre los pacientes con HBsAg positivo e infectados a su vez por el VIH, el 38,6% presentaba anticuerpos frente al VHD, mientras que en los VIH negativos el porcentaje era menor (11%). El solapamiento del VHB, el VHD y el VIH, tiene implicaciones clínicas en el pronóstico de los pacientes. Respecto a la hepatitis delta, existe una peculiaridad en los pacientes infectados por el VIH: mientras que en la mayoría de los sujetos VIH negativo con VHD la replicación del virus B está suprimida, en los infectados por el VIH esto no ocurre, debido al trastorno inmunitario que parece permitir un escape viral B y Delta. En estos casos aparece generalmente HBeAg y ADN del VHB en suero, y está favorecida la replicación intensa y conjunta de ambos virus⁵¹. La enfermedad hepática en los pacientes coinfectados por el VHB, el VHD y el VIH, es más grave que en los VIH negativos, y además presentan una progresión más rápida a cirrosis⁵².

6. CONCLUSIONES

-
1. El número de personas que consultaron en el Centro Sanitario Sandoval en relación con posibles situaciones de riesgo de infección por el VIH, ha ido aumentando cada año a lo largo del periodo de estudio. La mayor parte de ellas refirieron exposiciones heterosexuales de riesgo. El número de usuarios de drogas inyectadas ha experimentado un pronunciado descenso y el de mujeres que ejercían la prostitución un gran incremento.
 2. La mitad de las personas estudiadas en 2000-2001 procedían de países distintos de España, siendo la mayoría de Latinoamérica.
 3. La prevalencia de infección por el VIH ha descendido notablemente desde 1988, globalmente, y en cada una de las categorías de exposición. En los últimos años las prevalencias más altas del VIH se observaron en las categorías de usuarios de drogas inyectadas y hombres homosexuales, en mayores de 30 años, y en originarios de Africa y de Latinoamérica.
 4. La proporción de personas vacunadas frente al VHB antes de su primera visita al centro ha experimentado un ligero ascenso a lo largo del tiempo, superando el 10% en los últimos años. Esta cobertura vacunal no tiene todavía la expansión necesaria en los colectivos estudiados, más vulnerables a la infección.
 5. La prevalencia de infección activa por el VHB ha disminuido de forma ininterrumpida a lo largo de los años, situándose en el último periodo en el 1,3%. Dicha prevalencia fue significativamente más alta en mayores de 30 años, en usuarios de drogas inyectadas y en personas originarias de África.
 6. A pesar del pequeño aumento de la cobertura vacunal en estos años, la proporción de personas susceptibles al VHB ha aumentado hasta alcanzar el 77% en 2001. El porcentaje de susceptibles, y por tanto candidatos a ser vacunados, superó el 80% entre las mujeres que ejercen la prostitución y en los menores de 30 años.

-
7. La incidencia de infección por el VHB entre las personas a riesgo ha disminuido un 70% a lo largo del periodo, indicando una menor transmisión. Los usuarios de drogas inyectadas presentaron la mayor frecuencia de infecciones recientes.
 8. El número de diagnósticos de coinfección por VIH y VHB ha disminuido hasta el 1 por 1.000 en los últimos años, y se observan en su mayor parte en usuarios de drogas inyectadas y en hombres homosexuales.
 9. El 9% de las personas que habían estado en contacto con el VHB mantenían el antígeno de superficie, indicando posible cronificación. Esta situación se dio con más frecuencia en hombres y en menores de 30 años, y con menor frecuencia en usuarios de drogas inyectadas.
 10. Alrededor del 10% de los sujetos con anticuerpos anticore tenían todos los demás marcadores del VHB negativos. Este patrón de core aislado fue más frecuente en los usuarios de drogas inyectadas y en los infectados por el VIH.
 11. Una tercera parte de las personas con infección activa por el VHB presentaban el antígeno e, indicativo de replicación viral. Este marcador se asoció independientemente al sexo masculino, a la edad menor de 30 años, a la categoría de transmisión homosexual y a la infección por el VIH.
 12. El porcentaje de personas con infección activa por el VHB que estaban también infectadas por el virus de la hepatitis delta ha disminuido desde el 31% en los primeros años hasta el 4% al final del periodo. La infección por el virus delta fue mucho más frecuente en los usuarios de drogas inyectadas que en las personas con riesgo sexual.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- ¹ Blumberg BS. Australia antigen and the biology of hepatitis B. *Science* 1977;197: 17-25.
- ² Wei Y, Fourel G, Renard C A, Buendia M Atiollais P. Hepatitis B viruses and hepatocellular carcinoma. In *Viral hepatitis A to B an update*. Chicago: American Association for the Study of Liver Diseases. 1994.
- ³ Mutchnick MG,. Acute and chronic hepatitis B. In: Feldman M, Maddrey WC, Eds. *The Liver*. Philadelphia: Current Medicine, 1966: 4.1-4.24.
- ⁴ Lau J, Wright J. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *Lancet* 1993; 342: 1335-40.
- ⁵ Lenhoff RJ, Summers J. Coordinate regulation of replication and virus assembly by the large envelope protein of an avian hepadnavirus. *J Virol* 1994; 68: 4565-71.
- ⁶ Summers J, Smith PM, Horwich AI. Hepadnavirus envelope proteins regulate covalently closed circular DNA amplification. *J Virol* 1990; 64: 2.819-24.
- ⁷ Girones R, Miller RH. Mutation rate on the hepadnavirus genome. *Virology* 1989; 170: 595.
- ⁸ Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, et al. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2000; 81: 67.
- ⁹ Esteban JI, Martell M, Carman WF, Gómez J. The impact of rapid evolution on the hepatitis viruses. Chapter 13. *Origin and evolution of viruses*. EEUU. Academic Press, 1999.
- ¹⁰ Liang TJ, Blum HE, Wands JR. Characterization and biological properties of a hepatitis B virus isolated from patients without hepatitis B virus serologic markers. *Hepatology* 1990; 12: 204-12.
- ¹¹ Hoofnagle J, Ding-Shinn C. The clinical spectrum and course of chronic hepatitis B and the nature history of chronic hepatitis B. NIH workshop on the management of hepatitis B: 2000. Bethesda, September 8-10, 2000.
- ¹² Hawkins AE, Gilson RJC, Beath SV, et al. Novel application of a point mutation assay: evidence for transmission of hepatitis B viruses with precore mutations and their detection in infants with fulminant hepatitis B. *J Med Virol* 1994; 44: 13-21.
- ¹³ Brunetto MR, Capra G, Randone A. HBV heterogeneity: fluctuations in wild type and HBeAg minus HBV in IFN response and hepatitis reactivations. 8th Trienal International Symposium on viral hepatitis and liver disease. Tokyo 1993; 73
- ¹⁴ Liang TJ, Hasegawa K, Rimon N, Wands JR, Ben-Porath E. Hepatitis B virus mutant associated with and epidemic of fulminate hepatitis. *N Engl Med* 1991; 324: 1699-704.
- ¹⁵ Sato S et al. Hepatitis B virus strains with mutation in the core promoter in patients with fulminant hepatitis. *Ann Med* 1995; 122-241

-
- ¹⁶Waters JA, Kennedy M, Voet P et al. Loss of the common "A" determinant of hepatitis B surface antigen by a vaccine-induced escape mutant. *J Clin Invest* 1992; 90: 2543-7.
- ¹⁷ Ghany MG, Ayola B, Villamil FG, Gish RG, Rojter S, Vierling JM, et al. Hepatitis B virus S mutants in liver transplant recipients who were reinfected despite hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Hepatology* 1998; 27: 213-22.
- ¹⁸ Allen MI, Deslauriers M, Tipples GA, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. *Hepatology* 1998; 27:1670.
- ¹⁹ Hyams K. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 992-1000.
- ²⁰ Di Marco V, Lo Iacono O, Camma C, Vaccaro A, Giunta M, Martorana G, et al. The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 30(1): 257-64
- ²¹ Böcher W, Herzog-Hauff S, Schlaak J et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen-specific immune responses in acute and chronic hepatitis B or after HBs vaccination: stimulation of the in vitro antibody response by interferon gamma. *Hepatology* 1999; 29:238-44.
- ²² Hwai-I Y, Sheng-Nan L, Yun-Fan L, San-Lin Y, Chien-An S, Li-Yu W, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347: 168-74
- ²³ Milich DR, Sallberg M, Maruyama T. The tumoral immune response in acute and chronic hepatitis B virus infection. *Springer Semin Immunopathol.* 1995; 17: 149-66.
- ²⁴ Sánchez Tapias JM. Virus de las hepatitis. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1995; 3(supl 1): 3-13.
- ²⁵ Zoulim F, Zhang X, Pichoud C, Trepo C. Heterogeneity of hepatitis B virus (HBV) core gene in a patients with HBV-associated cirrhosis and serum negative for anti-HBc. *J Hepatol* 1996; 24: 155-60.
- ²⁶ Santana OE, Francés A, Sierra A, Hernandez J, Martín Sánchez AM. Marcadores serológicos de hepatitis B: patrones atípicos detectados en el Hospital Insular de Gran Canaria. *Rev Clin Esp* 1995; 10: 674-77.
- ²⁷ Wu JS, Nii SL, Chou Wh, et al. Implications of isolated HBsAg positivity: hepatitis B virus variant and immune incompetence. *J Gastroenterol Hepatol* 1993; 8: 123-27.
- ²⁸ Ni YH, Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY. Absence or delayed appearance of hepatitis B core antibody in chronic hepatitis B surface antigen carrier children. *J Hepatol* 1993; 17: 150-54.
- ²⁹ Coursaget P, Ybonnet B, Bourdil C, et al. HBsAg positive reactivity in man non due to hepatitis B virus. *Lancet* 1987; 2: 1354-58.

-
- ³⁰Echevarría JM, León P, Domingo CJ, Echevarría JE, Contreras G, Fuertes A. Characterization of HBV-2 in Spain. *J Med Virol* 1991; 33: 240-47.
- ³¹ Sastre A, Ariño V, Gutierrez JL, León P, Echevarría JM. ¿Infección por VHB-2?. *Enf Infec Microbiol Clín* 1991; 9: 581-82.
- ³² Jilg W, Sieger E, Zchoval R, Schätz H. Individuals with antibodies against hepatitis B and C virus. *J Hepatol* 1995; 23:14-20.
- ³³ Sanchez Quijano A, Jauregui JI, Leal M, et al. Hepatitis B virus occult infection in subjects with persistent isolated anti-HBc reactivity. *J Hepatol* 1993; 17: 288-93.
- ³⁴ Manegold C, Hannoun C, Wywiol A, Dietrich M, Poliwka S, Ciwakata CB, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication accompanied by acute hepatitis in patients receiving highly active antiretroviral therapy *Clin Infect Dis* 2001; 32: 144-8.
- ³⁵ 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: don't need to be vaccinated?. *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 143-4.
- ³⁶ Berger A, Doerr HW, Rabenau HF, Weber B. High frequency of HCV infection in individuals with isolated antibody to hepatitis B core antigen. *Intervirology*. 2000; 43(2): 71-6.
- ³⁷ Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, et al. Vaccine induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 1990; 336: 325-29.
- ³⁸ Goldstein S, Alter M, Williams I, et al. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982-1998: Implications for vaccination programs. *The J Infect Dis* 2002; 185: 713-9
- ³⁹ Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: A case control study. *J Med Virol* 2002; 67(1): 20-6.
- ⁴⁰ Valla DC. East International Consensus Conference on Hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2003; 38: 533-40.
- ⁴¹ Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1733-45.
- ⁴² Centro Nacional de Epidemiología. Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatorio y Sistema de Información Microbiológica. España. Año 2000. *Boletín Epidemiológico semanal* 2001; vol 9 n° 10: 101-112.
- ⁴³ Pachón I, Amela C, de Ory F, León P, Alonso M. Encuesta nacional de Seroprevalencia de Enfermedades Inmunoprevenibles. Año 1996. *Boletín Epidemiológico Semanal*; Vol 6 n° 10: 93-104.

-
- ⁴⁴ Instituto de Salud Carlos III, INSALUD de Madrid, Consejería de Salud de la CAM. Encuesta Seroepidemiológica en la Comunidad de Madrid. 1990.
- ⁴⁵ Consejería de Salud de la Comunidad de Madrid. II Encuesta de Serovigilancia de la Comunidad de Madrid. Documento Técnico de Salud Pública nº 29. Comunidad de Madrid 1995
- ⁴⁶Consejería de Salud de la Comunidad de Madrid. III Encuesta de Serovigilancia de la Comunidad de Madrid. Boletín epidemiológico de la Comunidad de Madrid 2002 Vol 8 (5): 5-41.
- ⁴⁷ Robinson W. Hepatitis B virus and Hepatitis D virus. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th edition. New York. Churchill Livingstone Inc., 1995. Mandel, Douglas y Bennett, eds.
- ⁴⁸ Taylor J, Negro F, Rizzetto M. Hepatitis delta virus: from structure to disease expression. Rev Med Virol 1992, 2: 161-67.
- ⁴⁹ Columbo M, Cambieri R, Rumi M, et al. Long-term delta superinfection in hepatitis B surface antigen carriers and its relationship to the course of chronic hepatitis. Gastroenterology 1983; 85:235-9
- ⁵⁰ Lau J, Portmann B, Alexander G, et al. Differential effect of chronic hepatitis D virus infection on intra hepatic hepatitis B viral antigen expression. J Clin Pathol 1992; 45: 314-8.
- ⁵¹ García-Samaniego J, Soriano V, Bravo R, González- Lahoz, Muñoz F. Viral replication in patients with multiple hepatitis virus infections. Gastroenterology 1994; 107: 322-3.
- ⁵² De Pouplana M, Soriano V, García-Samaniego J, et al. More severe course of delta hepatitis in HIV-infected patients. Genitourin Med 1995; 71: 132-3.
- ⁵³ Salassa B, Daziano E, Lavarini C, et al. Serological diagnosis of hepatitis B and delta virus (HBV/HDV) coinfection. J Hepatol 1991; 12: 10-13.
- ⁵⁴ León P, echevarría JM. Virus de la hepatitis D: biología, historia natural y diagnóstico de laboratorio. Enf Inf microbiol Clín 1995; 13: 40-44.
- ⁵⁵ Barré-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983; 225: 63-66.
- ⁵⁶ Popovic M, Sarngadharan M, Read E, et al. Detection, isolation and continuous production of cytopathic retrovirus (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. Science 1984; 225: 497-500.
- ⁵⁷ Sarngadharen MG, Popovic M, Beuch L, et al. Antibodies reactive with a human T-Lymphotropic retrovirus (HTLV-III) in the serum of patient with AIDS. Science, 1984; 224: 506-508.

-
- ⁵⁸ Weiss SH, Goedert JJ, Sarngadharen MG, Bodner AJ, Gallo RC, Blattner WA. Screening for HTLV-III (AIDS agent) antibodies. *JAMA*, 1985; 253 (2): 221-225
- ⁵⁹ Clavel F, Guetard D, Brun-Bezinet F. Isolation of a new human retrovirus from west Africans patients with AIDS. *Science* 1986; 233: 343-346.
- ⁶⁰ Temin HM, Mizutani S. RNA- dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. *Nature* 1970; 226:1211-1213.
- ⁶¹ Green WC. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 308-17.
- ⁶² Levy JA. Pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection *Microbiol Rev* 1993; 57: 183-289.
- ⁶³ Dalgleish A, Beverly P, Clapman P et al. The CD4 antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retroviruses. *Nature* 1984; 312: 763-767.
- ⁶⁴ Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as a receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 1984; 312: 767-771.
- ⁶⁵ Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996; 381: 667- 673.
- ⁶⁶ Feng Y, Broder C, Kennedy P, et al. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 1996; 272: 872 -877.
- ⁶⁷ Varmus H. Retroviruses. *Science* 1988; 247: 1427-1435.
- ⁶⁸ Zack J, Arrigo S, Weitsman S, Go A, Haislip A, Chen I. HIV-1 entry into quiescent primary lymphocytes: molecular analysis reveals a labile, latent viral structure. *Cell* 1990; 61: 213-222.
- ⁶⁹ Alcamí J. Virología del VIH -1. En: Soriano V, González-Lahoz J, editores. Manual del SIDA. 3ª edición. Madrid. Editorial IDEPSA, 1999, páginas 20-40.
- ⁷⁰ Domingo E, Holland J. High error rates, population equilibrium and evolution of RNA replication systems. En: Domingo E, Holland JJ, Ahquist P, eds, *RNA Genetics*. Florida: CRC Press 1998; 3:3-36.
- ⁷¹ Goudsmit J, de Ronde A, Ho D, Perelson A. Human immunodeficiency virus fitness in vivo: calculations based on a single zidovudina resistance mutations at codon 215 of reverse transcriptase. *J Virol* 1996; 70: 5662-4.
- ⁷² Nijhuis M, Boucher C, Schipper P, Leitner T, Schurman R, Albert J. Stochastic processes strongly influence HIV-1 evolution during suboptimal protease-inhibitor therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14441-6.

-
- ⁷³ Domingo E, Mas A, Menéndez-Arias L. Variabilidad genética del VIH-1. Manual de Sida 3^a ed. Madrid 1999. Idepsa.
- ⁷⁴ Korber B, Foley B, Leitner T, et al (Ed). Human Retroviruses and AIDS. A compilation and analysis of nucleic acid sequences. Theoretical Biology and Biophysics Group T-10. Los Alamos, Nuevo Mejioco: 1997. Los Alamos National Laboratory.
- ⁷⁵ Charneau P, Borman A, Quillent C, et al. Isolation and envelope sequence of a highly divergent HIV isolate: definition of a new HIV-1 group. *Virology* 1994; 205: 247-53.
- ⁷⁶ Loussert-Ajaka I, Chaix M, Korber B, et al. Variability of human immunodeficiency virus type 1 group O strains isolated from Cameroonian patients living in France. *J Virol* 1995; 69: 5640-9.
- ⁷⁷ Simon F, Maucière P, Roques P, et al. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and O. *Nat Med* 1998; 4: 1032-7
- ⁷⁸ CDC. Possible transfusion-associated AIDS, California. *Morb Mortal Wkly Rep* 1982; 31: 652-654.
- ⁷⁹ Donegan E, Stuart M, Niland J. Infection with HIV-1 among recipients of antibody-positive donations. *Ann Intern Med* 1990; 113: 733-739.
- ⁸⁰ Boletín Oficial del Estado. Resolución 06/09/85. Controles obligatorios para industrias fraccionadoras de plasma, fabricantes e importadores de hemoderivados, publicada el 10 de Septiembre de 1985.
- ⁸¹ Boletín Oficial del Estado. Orden Ministerial 18/02/87. Regulación de la hemodonación en los bancos de sangre, publicada el 20 de Febrero de 1987.
- ⁸² Des Jarlais DC, Friedman SR. HIV-infection among IV drug users: epidemiology and risk reduction. *AIDS* 1987; 1: 66-67.
- ⁸³ CDC. An evaluation of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) reported in health-care personnel-United States *Morb Mortal Wkly Rep* 1983; 32: 358-360.
- ⁸⁴ CDC. Recommendations for prevention of HIV transmission in health care settings. *Morb Mortal Wkly Rep* 1987;36 (suppl 2): 1-19.
- ⁸⁵ Newell M, Peckham C. Risk factors for vertical transmission of HIV-1 and early markers of HIV-1 infection in children. *AIDS* 1993; 7 (suppl 1): 591-97.
- ⁸⁶ CDC. Zidovudine for the prevention of HIV transmission from mother to infant. *Morb Mortal Wkly Rep* 1994; 43:285 - 287.
- ⁸⁷ ONUSIDA / OMS. Resumen mundial de la epidemia de VIH/SIDA, diciembre de 2001 Suiza, ONUSIDA/01.76S WHO/CDS/CSR/NCS/2001.2

-
- ⁸⁸ Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III, Secretaría del Plan Nacional de SIDA Ministerio de Sanidad y Consumo. Vigilancia Epidemiológica del SIDA en España. Situación a 31 de diciembre de 2001. Registro Nacional del SIDA. 2002, vol. 10 nº 1:1-8
- ⁸⁹ Vigilancia Epidemiológica del SIDA/VIH en la Comunidad de Madrid. Casos notificados y confirmados hasta el 31 de diciembre de 2000. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid 2001; 7 (Supl. Nº 4): 3 – 21.
- ⁹⁰ Castilla J, Pachón I, González MP, et al. Seroprevalence of HIV and HTLV in a representative sample of the Spanish population. *Epidemiol Infect* 2000; 125: 159-62.
- ⁹¹ Centro Nacional de Epidemiología. Seroprevalencia de VIH en pacientes de consultas de enfermedades de transmisión sexual, 1998–1999. Estudio Anónimo no Relacionado. Grupo para el Estudio de Seroprevalencia de VIH Anónimo no Relacionado en Pacientes de Consultas de ETS. *Bol Epidemiol Semanal* 2000; 8 (15): 157-160.
- ⁹² Gómez RJ, Palacios M, Noguer I, Castilla J. Vigilancia de la infección por VIH en centros y consultas de VIH, enfermedades de transmisión sexual y planificación familiar. Resultados de las pruebas voluntarias de VIH. 1995-1997. *Bol Epidemiol Semanal* 1999; 7 (2):13-20.
- ⁹³ Constantine N. Serologic test for the retroviruses: approaching a decade of evolution. *AIDS* 1993; 7: 1-13.
- ⁹⁴ Soriano V, Gutiérrez M, Bravo R, González-Lahoz J. Diagnóstico serológico de la infección por el VIH-1. *Rev Clin Esp* 1994; 194: 558-567.
- ⁹⁵ Bravo R, Soriano V. Diagnóstico de la infección perinatal por el VIH. *Med Clin (Barc)* 1994; 102:575-577.
- ⁹⁶ Matter L, German D. Detection of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 antibodies by new automated microparticle enzyme immunoassay for HIV types 1 and 2. *J Clin Microbiol* 1995; 33 (9):2338-41.
- ⁹⁷ Doran TI, Parra E. False positive and indeterminate human immunodeficiency virus test results in pregnant women. *Arch Fam Med* 2000; 9(9): 924-29.
- ⁹⁸ Gómez-Hernando C, Gutiérrez M, Toro C, Soriano V. Reliability of a screenig assay for the simultaneous detection of antibodies to HIV-1/2 and HTLV-I/II. *Vox Sang* 1996; 70: 119-120.
- ⁹⁹ Weber B, Mbargane-Fall H, Berger A, Doerr H. Reduction window by new fourth-generation Human Immunodeficiency Virus Screening assay. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2.235-2.239.

-
- ¹⁰⁰ Vallari A, Hickman R, Hackett J, et al. Rapid assay for simultaneous detection and differentiation of immunoglobulin G antibodies to Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) group M, HIV-1 group O, and HIV-2. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3657-3661.
- ¹⁰¹ WHO. AIDS: proposed WHO criteria for interpreting results from Western blot assays for HIV-1, HIV-2. *Wkly Epidemiol Rec* 1990; 37: 281-288.
- ¹⁰² Iltis JP, Patel NM, Lee SR, Barnat SL, Wallen WC. Comparative evaluation of an immunofluorescent antibody test, enzyme immunoassay and Western blot for the detection of HIV-1 antibody. *Intervirology* 1990;31(2-4):122-8
- ¹⁰³ Fransen K, Pollet D, Peters M, et al. Evaluation of a line immunoassay for simultaneous confirmation of antibodies to HIV-1 and HIV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:939-946
- ¹⁰⁴ Harry DJ, Jennings MB, Yee J, Carlson JR. Antigen detection for human immunodeficiency virus. *Clin. Microbiol. Rev.* 1989; 2:241-249.
- ¹⁰⁵ Nishanian P, Huskins KR, Stehn S, et al. A simple method for improved assay demonstrates that HIV p24 antigen is present as immune complexes in most sera from HIV-infected individuals. *J. Infect. Dis.* 1990; 163:21-28.
- ¹⁰⁶ Soriano V, Heredia A. Riesgo residual de transmisión de retrovirus por transfusiones. *Rev Clin Esp* 1995;195:418-24.
- ¹⁰⁷ Di Stefano M. P24 antigen detection, viral isolation, DNA-PCR and in vitro antibody production for the diagnosis of HIV-1 latent infection in heterosexual women at high risk for HIV-1 infection. *Genitourin Med* 1995; 71: 123-5.
- ¹⁰⁸ Dewar R, Sarmiento M, Lawton E et al. Isolation of HIV-1 from plasma of infected individuals: an analysis of experimental conditions affecting successful virus propagation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5; 822-8.
- ¹⁰⁹ Roth W, Weber M, Seifried E et al. Feasibility and efficacy of routine PCR screening of blood donations for hepatitis C virus, hepatitis B virus, and HIV-1 in blood-bank setting. *Lancet* 1999; 353: 359-63.
- ¹¹⁰ Vandamme AM, Van Dooren S, Kok W et al. Detection of HIV-1 RNA in plasma and serum samples using the NASBA amplification system compared to RNA-PCR. *J Virol Methods* 1995; 52: 121-132.
- ¹¹¹ Gilson R, Hawkins A E, Beechman MR, Ross E, Waite J, Briggs M et al. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *AIDS* 1997; 11(5): 597-606.

-
- ¹¹² Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Munoz A, Thomas DL; Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002; 360(9349): 1921-6.
- ¹¹³ Perrillo RP, Regenstein FG, Roodman ST. Chronic hepatitis B in asymptomatic homosexual men with antibody to the human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 1986; 105: 382-3.
- ¹¹⁴ Bonacini M. Interaction between HIV and hepatitis B. *AIDS* 1997; 11:1789-90.
- ¹¹⁵ Colin J, Cazals-Hatem D, Lioriot M, et al. Influence of HIV infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999; 29: 1306-10
- ¹¹⁶ Kashala O, Mubikayi L, Kayembe K, Mukeba P; Essex M. Hepatitis B virus activation among central africans infected with HIV type 1: pre-s2 antigen is predominantly expressed in HIV infection. *J Infect Dis* 1994; 169: 628-32
- ¹¹⁷ Krogsgaard K, Lindhardt B, Nielsen J, et al. The influence of HTLV III infection on the natural history of hepatitis B virus infection in male homosexual HBsAg carriers. *Hepatology* 1987; 7: 34-41.
- ¹¹⁸ Mercey D, Loveday C, Miller R, et al. Sclerosing cholangitis rapidly following anti-HIV seroconversión. *Genitourin Med* 1991; 67: 239-43.
- ¹¹⁹ Bessesen M, Ives D, Condreay L, Lawrence S, Sherman K. Chronic active hepatitis B exacerbations in HIV-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1032-5.
- ¹²⁰ Lazizi Y, Grangeot-Keros L, Delfraissy J, et al. Reappearance of hepatitis B virus in patients infected with HIV type 1. *J Infect Dis* 1998; 158:666-7.
- ¹²¹ Ockenga J, Tillmann H, Trautwein C, et al. Hepatitis B and C in HIV infected patients. Prevalence and prognostic value. *J Hepatol* 1997; 27(1): 18-24
- ¹²² .Montaner J, Le T, Hogg R, Ricketts M, Sutherland D, Strathdee S et al. The changing spectrum of AIDS index diseases in Canada. *AIDS* 1994; 8: 693-696
- ¹²³ Wesinstock HS, Bolan G, Moran JS, Peterman TA, Polish L, Reingold AL. Routine hepatitis B vaccination in a clinic for sexually transmitted diseases. *Am J Public Health* 1995; 85: 846-849.
- ¹²⁴ Global distribution of hepatitis A, B and C, 2001. *Weekly Epidemiological Record* 2002; 77 (6): 41-48.
- ¹²⁵ Navas E, Bayas JM, Taberner JL, Salleras L. Eficiencia de la detección prevacunal de anti-HBc en los programas de vacunación antihepatitis B. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 641-44.

-
- ¹²⁶ Wilson BC, Moyer L, Schmid G, Mast E, Voigt R, Mahoney F, Margolis h. Hepatitis B vaccination in sexually transmitted disease (STD) clinics. A survey of STD programs. *Sex Transm Dis* 2001; 28: 148-52.
- ¹²⁷ Conjeevaram H, Lok A. Occult hepatitis B virus infection: a hidden menace?. *Hepatology* 2001; 34: 204-6.
- ¹²⁸ Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Orlando M, Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 22-6.
- ¹²⁹ Observatorio Español sobre Drogas. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. (<http://www.mir.es/pnd>).
- ¹³⁰ De Prada MA, Actis W, Pereda C. Panorámica de la inmigración en España. En: *Prevención del VIH/Sida en inmigrantes y minorías étnicas*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2001; 19-25.
- ¹³¹ Padrón de habitantes de Madrid. 2002. Ayuntamiento de Madrid
- ¹³² *El País*, 26 de Febrero de 2003
- ¹³³ Gilson RJC, de Ruiter A, Waite J, Ross E, Loveday C, Howell DR, et al. Hepatitis B virus infection in patients attending a genitourinary medicine clinic: risk factors and vaccine coverage. *Sex Transm Inf* 1998; 74: 110-15.
- ¹³⁴ Zimet GD, Kee R, Winston Y, Perkins SM, Muharry KM. Acceptance of hepatitis B vaccination among adults with sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis* 2001; 28: 678-80.
- ¹³⁵ Anónimo. Recomendaciones sobre estrategias de inmunización para la prevención de la hepatitis B. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 426-35.
- ¹³⁶ Resina A, Fahim Z, Domínguez C. Prevalencia de marcadores serológicos del virus de la hepatitis B en pacientes de consultas externas de Vigo. *Aten Primaria* 1992; 10(9): 1028-9.
- ¹³⁷ Massari V, Maison P, Desenclos JC, Flahault. Six years sentinel surveillance of hepatitis B in general practice in France. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 765-67.
- ¹³⁸ Ni YH, Chang MH, Huang LM, Chen HL, Hsu HY, Chiu TY, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 201; 135(9): 796-800.
- ¹³⁹ Romea S, Durán E, Cabezos J, Bada JL. Situación inmunológica de la hepatitis B en inmigrantes. Estrategias de vacunación. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 656-60.
- ¹⁴⁰ Santana Rodríguez OE, Male Gil ML, Hernández Santana JF, Liminana Canal JM, Martín Sanchez AM. Prevalence of serologic markers of HBV, HDV and HIV in non-injection drug

users compared to injection drug users in Gran Canaria, Spain. *European Journal of Epidemiology* 1998; 14 (6): 555-61.

¹⁴¹ Alfonso R, Hurtado I, Espacio A, Santos C, Tomás S. Prácticas de riesgo y seroprevalencia al VIH, VHB y VHC en los pacientes del Centro de Información y Prevención del SIDA de Valencia. *Gac Sanit* 1999; 13(1): 16-21.

¹⁴² Delgado-Iribarren A, Calvo M, Pérez A, del Álamo M, Cercenado S. Control serológico del usuario de drogas por vía parenteral: algo se puede prevenir. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18(1): 2-5.

¹⁴³ Informe III encuesta nacional de Serovigilancia de la Comunidad de Madrid. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid* 2002; Vol 8 N° 5: 3-41.

¹⁴⁴ Carter H, Robinson G, Hanlon C, Hailwood C, Massarotto A. Prevalence of hepatitis B and C infection in a methadone clinic population: implications for hepatitis B vaccination. *N Z Med J* 2001; 114(1136): 324-6.

¹⁴⁵ Lamagni TL, Hope VD, Davison KL, Parry JV, Gill ON. Failure to vaccinate current injecting drugs users against hepatitis B in England and Wales. *Commun Dis Public Health* 2001; 4(1): 71-2.

¹⁴⁶ Remis RS, Dufour A, Alary M, Vincelette J, Otis J, Masse B, et al. Association of hepatitis B virus infection with other sexually transmitted infections in homosexual men. *Am J Public Health* 2000; 90: 1570-74.

¹⁴⁷ MacKellar DA, Valleroy LA, Secura GM, McFarland W, Shehan D, Ford W, et al: young men's survey study group. Two decades after vaccine license: hepatitis B immunization and infection among young men who have sex with men. *Am J Public Health* 2001; 91(6): 965-71.

¹⁴⁸ Koblin BA, Torian LV, Guilin V, Ren L, Mackellar DA, Valleroy LA. High prevalence of HIV infection among young men who have sex with men in New York city. *AIDS* 2000; 14: 1793-1800.

¹⁴⁹ Corona R, Caprilli F, Giglio A, Stroffolini T, Tosti ME, Gentili G, et al. Risk factors for hepatitis B virus infection among heterosexuals attending a sexually transmitted diseases clinic in Italy: role of genital ulcerative diseases. *J Med Virol* 1996; 48(3): 262-6

¹⁵⁰ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis B vaccination among high-risk adolescents and adults - San Diego, California, 1998-2001. *MMWR* 2002; 51: 618-621.

¹⁵¹ Mravcik V, Sebakova H, Kania A. Seroprevalence of viral hepatitis A, B and C in intravenous drug users. *Epidemiol Microbiol Imunol* 2000; 49(1): 19-23.

-
- ¹⁵² Martinson FE, Weigle KA, Royce RA, Weber DJ, Suchindran CM, Lemon SM. Risk factors for horizontal transmission of hepatitis B virus in a rural district in Ghana. *Am J Epidemiol* 1998; 147(5): 478-87
- ¹⁵³ Whittle H, Jaffar S, Wansbrough M, Mendy M, Dumpis U, Collinson A, Hall A. Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children. *BMJ* 2002 14;325(7364):569-76.
- ¹⁵⁴ Tanaka J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. *Vaccine* 2000; 18 Suppl 1:S17-9
- ¹⁵⁵ Martelli, CMT, Turchi, MD, Souto, FJ, Sáez-Alquézar, A, Andrade, ALSS, Zicker, F. Anti-HBc testing for blood donors in areas with intermediate hepatitis B endemicity. *Rev Panam Salud Publica* 1999; 6: 69-73.
- ¹⁵⁶ Silveira TR, da Fonseca JC, Rivera L, et al. : Hepatitis B seroprevalence in Latin America. *Rev Panam Salud Publica* 1999; 6: 378-83
- ¹⁵⁷ Risbud A, Mehendale S, Basu S, Kulkarni S, Walimbe A, Arankalle V. Prevalence and incidence of hepatitis B virus infection in STD clinic attendees in Pune, India. *Sex Transm Infect* 2002; 78(3): 169-73
- ¹⁵⁸ Wang BE, Ma WM, Sulaiman A, Noer S, Sumoharjo S, Sumarsidi D, et al. Demographic, clinical, and virological characteristics of hepatocellular carcinoma in Asia: survey of 414 patients from four countries. *J Med Virol* 2002; 67(3):394-400.
- ¹⁵⁹ Fainboim H, Gonzalez J, Fassio E, Martinez A, Otegui L, Eposto M, et al. Prevalence of hepatitis viruses in an anti-human immunodeficiency virus-positive population from Argentina. A multicentre study. *J Viral Hepat* 1999; 6(1): 53-7.
- ¹⁶⁰ Kawsar M, Goh BT. Hepatitis B virus infection among Chinese residents in the United Kingdom. *Sex Transm Infect* 2002; 78(3): 166-8.
- ¹⁶¹ Gilson RJ, de Ruiter A, Waite J, Ross E, Loveday C, Howell DR, Tedder RS, Weller IV. Hepatitis B virus infection in-patients attending a genitourinary medicine clinic: risk factors and vaccine coverage. *Sex Transm Infect* 1998; 74(2): 110-5.
- ¹⁶² Prevalence of HIV and hepatitis infections in the United Kingdom. Annual report of the Unlinked Anonymous Prevalence Monitoring Program. Department of Health. 2002
- ¹⁶³ Del Romero J, Castilla J, García S, Rodríguez C, Ayerbe C, Carrió D, et al. Evolución de la prevalencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en un colectivo de varones homo/bisexuales de Madrid (1995-1996). *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 209-12.
- ¹⁶⁴ VIH y SIDA en España. Situación epidemiológica 2001. Ministerio de Sanidad y Consumo 2002.

-
- ¹⁶⁵ Martín V, Cayla JA, Bolea A, Castilla J. Mycobacterium tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection in intravenous drug users on admission to prison. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(1): 41-6.
- ¹⁶⁶ Hernández-Aguado I, Avino MJ, Pérez-Hoyos S, González-Aracil J, Ruiz-Pérez I, Torrella A, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) infection in parenteral drug users: evolution of the epidemic over 10 years. Valencian Epidemiology and of HIV Disease Study Group. *Int J Epidemiol* 1999; 28(2): 335-40.
- ¹⁶⁷ Sopelena P, Carrascosa C, García-Benito P. Evolución de la prevalencia de la infección por el VIH-1 en los drogodependientes de la Comunidad de Madrid (1985-1996). *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 257-8.
- ¹⁶⁸ Bravo MJ, Barrio G, De la Fuente L, Royuela L, Colomo C, Rodríguez MA et al. Evolución de la prevalencia de infección por el VIH y de prácticas de inyección entre inyectores de drogas infectados o no por el VIH de tres ciudades españolas. *Rev Clin Esp* 2000; 200: 355-59.
- ¹⁶⁹ Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Plan de movilización multisectorial frente al VIH/SIDA, España 1997-2000, Evaluación. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2001.
- ¹⁷⁰ Plan Nacional sobre Drogas. Memoria 1996. Madrid: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 1997.
- ¹⁷¹ Castilla J, Pollán M, López-Abente G. The AIDS epidemic among Spanish drug users: a birth-cohort associated phenomenon. *Am J Public Health* 1997; 87: 770-74.
- ¹⁷² De la Fuente L, Barrio G, Royuela L, Bravo MJ and the Spanish Group for the Study of the Route of Heroin Administration. The Transition from injecting to smoking heroin in three Spanish cities. *Addiction* 1997; 92: 1733-44.
- ¹⁷³ López de Munain J, Cámara MM, Santamaría JM, Zubero Z, Baraia-Etxaburu J, Muñoz J. Características clínicoepidemiológicas de los nuevos diagnósticos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 654-6.
- ¹⁷⁴ Gómez L. El 90% de las prostitutas que trabajan en España son inmigrantes. *El País*, 4 de marzo de 2001.
- ¹⁷⁵ Moreno C, Huerta I, Lezaun ME, González A, Sola J, Castilla J. Evolución del número de nuevos diagnósticos de infección por el VIH en Asturias, Navarra y la Rioja. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 653-5.
- ¹⁷⁶ Castilla J, Barrio G, De la Fuente L, Belza MJ. Sexual behaviour and condom use in the general population of Spain, 1996. *AIDS Care* 1998; 10: 667-76.

-
- ¹⁷⁷ Centro Nacional de Epidemiología. Comentario epidemiológico de las enfermedades de declaración obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. España. Año 2001. Bol Epidemiol Semanal 2002; 10: 49-54. (<http://cne.isciii.es>)
- ¹⁷⁸ Castilla V, Alberdi JC, Barros C, Gómez J, Gaspar G, Sanz J. Cohorte multicéntrica de pacientes con infección VIH de la corona metropolitana sur-este de Madrid (COMESEM): Fundamentos, organización y resultados iniciales. Rev Clin Esp 2002 (en prensa)
- ¹⁷⁹ García de Olalla P, Lai A, Jansá JM, Bada JL, Caylá JA. Características diferenciales del SIDA en inmigrantes extranjeros. Gac Sanit 2000; 14: 189-94.
- ¹⁸⁰ Infección por el VIH en personas que se realizaron la prueba voluntaria. Grupo EPI-VIH. VIH y SIDA en España, situación epidemiológica, 2001. Ministerio de Sanidad y Consumo 2002
- ¹⁸¹ Holland CA, Ma Y, Moscicki B, Durako SJ, Levin L, Wilson CM. Seroprevalence and risk factors of hepatitis B, hepatitis C, and human cytomegalovirus among HIV infected and high risk uninfected adolescents: finding of the REACH study. Adolescent Medicine HIV/AIDS Research Network. Sex Transm Dis 2000; 27(5): 296-303.
- ¹⁸² Soriano V, García-Samaniego J, Rodríguez-Rosado R, et al. Impact of chronic viral liver disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users. Eur J Epidemiol 1999; 15: 1-4.
- ¹⁸³ Pallas JR, Farinas-Alvarez C, Prieto D, Delgado-Rodríguez M. Coinfections by HIV, hepatitis B and hepatitis C in imprisoned injecting drug users. Eur J Epidemiol 1999; 15(8): 699-704.
- ¹⁸⁴ Sud A, Singh J, Dhiman RK, Wanchu A, Singh S, Chawla Y. Hepatitis B virus co-infection in HIV infected patients. Trop Gastroenterol 2001; 22(2): 90-2.
- ¹⁸⁵ Denis F, Adjide CC, Rogez S, Delpeyroux C, Rogez JP, Weinbreck P. Seroprevalence of HBV, HCV and HDV hepatitis markers in 500 patients infected with the human immunodeficiency virus. Pathol Biol 1997; 45(9): 701-8.
- ¹⁸⁶ Chung RT, Kim AY, Polsky B. HIV/hepatitis B and C co-infection: pathogenic interactions, natural history, and therapy. Antivir Chem Chemother 2001; 12(Suppl 1): 73-91.
- ¹⁸⁷ Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. J Infect Dis 1991; 163: 1138-40.
- ¹⁸⁸ Piroth M, Binquet C, Vergne M, Minello A, Livry C, Bour JB, et al. The evolution of hepatitis B virus serological patterns and the clinical relevance of isolated antibodies to hepatitis B core antigen in HIV infected patients. J Hepatol 2002; 36(5): 681-6.

-
- ¹⁸⁹ Draelos M, Morgan T, Schiffman RB, Sampliner RL. Significance of isolated antibody of hepatitis B core antigen determined by the immuneresponse to hepatitis B vaccination. *JAMA* 1987; 258: 1193-95.
- ¹⁹⁰ Biggart RJ, Goeder JJ, Hoofnagle J. Accelerated loss of antibody to hepatitis B surface antigen among immunodeficient homosexual men infected with HIV. *N Engl Med* 1987; 516: 630-1.
- ¹⁹¹ Greub G, Frei PC. Presence of levels of anti-HBs antibody in so-called "anti-HBc alone" subjects. *Liver* 2001; 21: 380-3.
- ¹⁹² Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B virus. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*, 4th ed, Vol 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 2971-3036.
- ¹⁹³ 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.
- ¹⁹⁴ Tai DI, Lo SK, Kuo CH, Du JM, Chen CJ, Hung CS, Chu CM. Replication of hepatitis B in HBsAg-positive siblings. *J Viral Hepat* 2002; 9(4): 272-9.
- ¹⁹⁵ Triki H, Ben Slimane S, Ben Mami N, Sakka T, Ben Ammar A, Dellagi K. High circulation of hepatitis B virus (HBV) precore mutants in Tunisia, North Africa. *Epidemiol Infect* 2000;125(1):169-74
- ¹⁹⁶ Herrera A, Ortega E, Soler JJ, García S, Rodríguez C, Del Romero J. Seroprevalence of HDV and HIV in two populations at risk for infection with HBV in Spain. *Prog Clin Biol Res* 1993; 382: 267-75.
- ¹⁹⁷ Huo TI, Wu JC, Lin RY, Sheng WY, Chang FY, Lee SD. Decreasing hepatitis D virus infection in Taiwan: an analysis of contributory factors. *J Gastroenterol Hepatol* 1997 ; 12(11): 747-51.
- ¹⁹⁸ Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF. Type B and D viral hepatitis: epidemiological changes in Southern Europe. *Forum (Genova)* 2001 ; 11(2): 126-33.
- ¹⁹⁹ Chironna M, Germinario C, Lopalco PL, Quarto M, Barbuti S. HBV, HCV and HDV infections in Albanian refugees in Southern Italy (Apulia region). *Epidemiol Infect* 2000; 125(1): 163-7.



**LXXV ANIVERSARIO
DEL
CENTRO SANITARIO SANDOVAL
(1928-2003)
27 de Mayo de 2003**