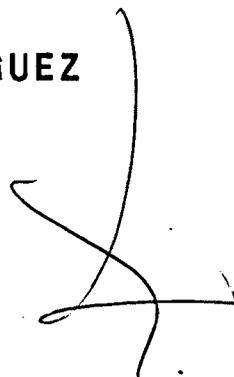


**HEPATITIS B EN INSTITUCIONES PENITENCIARIAS.  
ESTRATEGIAS PARA SU PREVENCION.**

**JOSE MARIA BAYAS RODRIGUEZ**



**UNIVERSIDAD DE BARCELONA  
DIVISION DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DPTO. DE SALUD PUBLICA Y LEGISLACION SANITARIA  
UNIDAD DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PUBLICA**

**DIRECTOR: DR. MIQUEL BRUGUERA I CORTADA**

**TUTOR: DR. JAUME CANELA I SOLER**

**BARCELONA, Septiembre 1990.**

A Carmen

Guillermo

Blanca y

Alejandro

## AGRADECIMIENTOS

- Al Prof. Lluís Salleras, por sus enseñanzas, apoyo, estímulo constante y facilidades dadas para la realización del presente trabajo.

- Al Dr. Miquel Bruguera, por sus consejos y actitud de ayuda permanente e incondicional, siguiendo paso a paso el desarrollo de las distintas etapas de esta tesis.

- Al Dr. Jaume Canela, por su ánimo y asesoramiento en el análisis estadístico.

- Al Dr. Pablo Salvá, por su amistad y apoyo personal.

- Al Dr. Vicente Martín, que ha tenido una participación capital en todas las tareas relacionadas con este trabajo.

- A los Drs. María Lluïsa de la Puente y Antonio Laliga, correductores con el anterior y el autor, del Programa de Vacunación.

- A la Sra. Alicia Mayor y al Sr. Josep Costa, por su decisiva participación en la realización de las técnicas analíticas.

- A la Prof. María Teresa Jimenez de Anta y a los Drs. Josep Vidal y Tomás Pumarola, por el papel que han jugado en determinados aspectos de este trabajo.

- A los Drs. Jose Luis Martinez, Salomé de Cambra y Elena Rivero, por su colaboración.

- Al Dr. José Juan Coll, por su participación en la informatización de los datos.

- Al personal de la Biblioteca de la Facultad, singularmente a la Sra. Concha Losa por su entusiasta ayuda en la búsqueda de la bibliografía.

- A todo el personal de los Servicios Médicos de Prisiones, que día a día han participado en el presente trabajo.

- A los Drs. Miguel Angel Asenjo, Angela Dominguez Andreu Prat, y a todos los compañeros de la Unidad de Medicina Preventiva y Salud Pública, por su apoyo.

- A los Dptos. de Sanitat y Seguretat Social y de Justicia de la Generalitat, en cuyo marco institucional se han desarrollado todas las tareas relacionadas con esta tesis.

- A los reclusos de los centros penitenciarios participantes, por su imprescindible protagonismo.

- A todas las personas que hayan podido intervenir en este trabajo.

# I N D I C E

	<u>PAG.</u>
<u>I. INTRODUCCION.....</u>	1
I.1. EL VIRUS DE LA HEPATITIS B.....	2
- Distribución mundial de la infección por virus de la hepatitis B.....	2
- El virus de la hepatitis B y el grupo Hepadnaviridae.....	3
- Estructura del virus de la hepatitis B.....	4
- Marcadores séricos de infección por virus de la hepatitis B.....	9
- Historia natural de la infección por virus de la hepatitis B.....	17
. La infección aguda.....	18
. El estado de portador crónico.....	20
. La infección crónica y el hepatocarcinoma.....	23
- Transmisión del virus de la hepatitis B. Grupos de riesgo.....	25
- Los ingresados en centros penitenciarios como grupos de riesgo de infección por virus de la hepatitis B.....	31

I.2. EL VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA.....	36
- Biología del virus de la hepatitis delta.....	36
- Distribución mundial de la infección por virus de la hepatitis delta.....	37
- Transmisión del virus de la hepatitis delta.....	39
- Historia natural de la infección por virus de la hepatitis delta.....	41
. Coinfección.....	41
. Sobreinfección.....	43
I.3. PROFILAXIS DE LA INFECCION POR VIRUS DE LA HEPATITIS B.....	47
- Inmunización activa frente a la hepatitis B.....	47
. Vacunas de la primera generación.....	47
. Vacunas de recombinación genética....	51
- Inmunogenicidad y eficacia de la vacuna obtenida de levaduras (YDV).....	53
- Pautas de vacunación y dosis.....	58
- Efectos secundarios de la vacunación con YDV....	60
- Duración de la inmunidad adquirida.....	61
- Indicaciones de la vacunación.....	63
. Profilaxis preexposición.....	64
. Profilaxis postexposición. Inmunización activo-pasiva.....	69

<u>II. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS.....</u>	72
<u>III. MATERIAL Y METODOS.....</u>	77
III.1. POBLACION ESTUDIADA.....	78
- Ambito del estudio.....	78
- Reclusos incluidos en el estudio serológico y de factores de riesgo.....	79
- Reclusos a vacunar.....	80
- Reclusos en que se determinó la inmunogenicidad de la vacuna.....	81
III.2. METODOS.....	81
- Campaña informativa.....	81
- Encuesta epidemiológica.....	83
- Primera extracción (prevacunal) y determinación de HBsAg, anti-HBc y anti-HBs.....	85
- Edad de la infección. Determinación de anti-HBc-IgM.....	87
- Contagiosidad. Determinación de HBeAg y anti-HBe.....	88
- Infección por virus de la hepatitis delta. Determinación de anti-HD.....	89
- Vacuna empleada y pauta de vacunación.....	89
- Inmunogenicidad de la vacuna. Extracciones postvacunales. Determinación del título de	

anti-HBs.....	91
- Métodos informáticos y estadísticos.....	92
III.3. COSTE DE LOS REACTIVOS Y DE LA VACUNA.....	93
<u>IV. RESULTADOS.....</u>	95
IV.1. LA INFECCION POR VIRUS DE LA HEPATITIS B Y VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA EN LOS CENTROS PENITENCIARIOS.....	96
- Características descriptivas de la población reclusa estudiada.....	96
- Patrones serológicos del VHB en población total de cada centro penitenciario y según CDVP.....	98
- Edad de la infección (anti-HBc-IgM) por VHB en la población total de cada centro penitenciario y según CDVP.....	100
- Estado del sistema e/anti-e en los reclusos con infección actual por VHB.....	101
- Infección por virus Delta en los reclusos con infección actual por VHB.....	103
- La infección por VHB y factores demográficos...	104
- La infección por VHB y el consumo de drogas por vía parenteral.....	106
- La infección por VHB y otros factores de riesgo.....	107

- La infección por VHB y factores penitenciarios.	108
- El consumo de drogas por vía parenteral y factores demográficos.....	110
- El consumo de drogas por vía parenteral y otros factores de riesgo de infección por VHB..	111
- El consumo de drogas por vía parenteral y factores penitenciarios.....	112
- Influencia del CDVP y de los factores demográficos sobre la infección por VHB. Análisis estratificado.....	113
- Influencia del CDVP y de otros factores de riesgo sobre la infección por VHB. Análisis estratificado.....	115
- Influencia del CDVP y de los factores penitenciarios sobre la infección por VHB. Análisis estratificado.....	118
 IV.2. VACUNACION ANTIHEPATITIS B DE LA POBLACION	
RECLUSA.....	121
- Dosis de vacuna administrada.....	121
- Seroconversión y títulos de anti-HBs postvacunación.....	123
- La edad y la respuesta a la vacuna.....	125
- La infección por VIH y el consumo de drogas por vía parenteral y la respuesta a la vacuna..	126

- Factores relacionados con la respuesta a la vacuna. Análisis estratificado.....	127
- Coste de la vacunación.....	129
<u>V. DISCUSION.....</u>	131
- Vacunación.....	131
- Epidemiología.....	149
<u>VI. CONCLUSIONES.....</u>	169
<u>VII. BIBLIOGRAFIA.....</u>	176
<u>VIII. ANEXOS.....</u>	244
- Anexo 1. "Hepatitis B. Eres un portador crónico. Esto te interesa".....	245
- Anexo 2. "Hepatitis B. La vacunación protege"..	246
- Anexo 3. Contrato conductua1.....	247
- Anexo 4. Carnet de vacunació antihepatitis B...	248
- Anexo 5. Fixta de registre de vacunació anti- hepatitis B dels interns als centres penitenciaris de Catalunya.....	249
- Anexo 6. Vacunació contra l'hepatitis B. Protocol previ a la vacunació.....	250

<u>IX. TABLAS</u> .....	251
- Tabla 1. Prevalencia mundial de la infección por virus de la hepatitis B.....	252
- Tabla 2. Prevalencia de marcadores del VHB en población reclusa.....	253
- Tabla 2 (...cont.). Prevalencia de marcadores del VHB en población reclusa.....	254
- Tabla 3. Tasas de seroconversión después de la vacunación con YDV o PDV (pauta de 0, 1 y 6 meses).....	255
- Tabla 4. Media geométrica (GMT) del título de anti-HBs después de tres dosis de vacuna con YDV o PDV (pauta de 0, 1 y 6 meses).....	256
- Tabla 5. Persistencia de anti-HBs postvacunación.....	257
- Tabla 6. Recomendaciones de profilaxis de hepatitis B, tras exposición percutánea.....	258
- Tabla 7. Características descriptivas de la población reclusa estudiada. Variables cuantitativas.....	259
- Tabla 8. Características descriptivas de la población reclusa estudiada. Variables cualitativas.....	260
- Tabla 8 (...cont.). Características	

descriptivas de la población reclusa estudiada.

VARIABLES CUALITATIVAS..... 261

- Tabla 9. Patrones serológicos del VHB según CDVP (CP Jóvenes)..... 262
- Tabla 10. Patrones serológicos del VHB según CDVP (CP Lérida 2)..... 263
- Tabla 11. Patrones serológicos del VHB según CDVP (CP Tarragona)..... 264
- Tabla 12. Patrones serológicos del VHB según CDVP (CP Jóvenes, CP Lérida 2 y CP Tarragona).. 265
- Tabla 13. Distribución de anti-HBc-IgM según CP y CDVP..... 266
- Tabla 14. Distribución de HBeAg y anti-HBe según CP y CDVP..... 267
- Tabla 15. Distribución de HBeAg y anti-HBe según la edad de la infección, CP y CDVP..... 268
- Tabla 16. Distribución de anti-Delta según CP y CDVP..... 269
- Tabla 17. Distribución de anti-HD según la edad de la infección, CP y CDVP..... 270
- Tabla 18. Distribución de HBeAg y anti-HBe según CP y CDVP, en reclusos con infección crónica por VHB y VHD..... 271
- Tabla 19. Prevalencia de infección por VHB

según edad, grupo étnico, nivel socioeconómico y nivel de estudios (CPJ).....	272
- Tabla 20. Prevalencia de infección por VHB según edad, grupo étnico, nivel socioeconómico y nivel de estudios (CPL).....	273
- Tabla 21. Prevalencia de infección por VHB según edad, grupo étnico, nivel socioeconómico y nivel de estudios (CPT).....	274
- Tabla 22. Prevalencia de infección por VHB según consumo de drogas por vía parenteral, su frecuencia, lugar de consumo y edad de inicio (CPJ).....	275
- Tabla 23. Prevalencia de infección por VHB según consumo de drogas por vía parenteral, su frecuencia, lugar de consumo y edad de inicio (CPL).....	276
- Tabla 24. Prevalencia de infección por VHB según consumo de drogas por vía parenteral, su frecuencia, lugar de consumo y edad de inicio (CPT).....	277
- Tabla 25. Prevalencia de infección por VHB según la existencia de tatuajes, lugar donde fueron realizados, antecedentes de autolesiones e ictericia (CPJ).....	278

- Tabla 26. Prevalencia de infección por VHB según la existencia de tatuajes, lugar donde fueron realizados, antecedentes de autolesiones e ictericia (CPL).....	279
- Tabla 27. Prevalencia de infección por VHB según la existencia de tatuajes, lugar donde fueron realizados, antecedentes de autolesiones e ictericia (CPT).....	280
- Tabla 28. Prevalencia de infección por VHB según número de ingresos, meses en prisión y edad al primer ingreso (CPJ).....	281
- Tabla 29. Prevalencia de infección por VHB según número de ingresos, meses en prisión y edad al primer ingreso (CPL).....	282
- Tabla 30. Prevalencia de infección por VHB según número de ingresos, meses en prisión y edad al primer ingreso (CPT).....	283
- Tabla 31. Distribución del CDVP según edad, grupo étnico, nivel socioeconómico y nivel de estudios (CPJ).....	284
- Tabla 32. Distribución del CDVP según edad, grupo étnico, nivel socioeconómico y nivel de estudios (CPL).....	285
- Tabla 33. Distribución del CDVP según edad,	

grupo étnico, nivel socioeconómico y nivel de estudios (CPT).....	286
- Tabla 34. Distribución del CDVP según la existencia de tatuajes, lugar donde fueron realizados, antecedentes de autolesiones e ictericia (CPJ).....	287
- Tabla 35. Distribución del CDVP según la existencia de tatuajes, lugar donde fueron realizados, antecedentes de autolesiones e ictericia (CPL).....	288
- Tabla 36. Distribución del CDVP según la existencia de tatuajes, lugar donde fueron realizados, antecedentes de autolesiones e ictericia (CPT).....	289
- Tabla 37. Distribución del CDVP según número de ingresos, meses en prisión y edad al primer ingreso (CPJ).....	290
- Tabla 38. Distribución del CDVP según número de ingresos, meses en prisión y edad al primer ingreso (CPL).....	291
- Tabla 39. Distribución del CDVP según número de ingresos, meses en prisión y edad al primer ingreso (CPT).....	292
- Tabla 40. Prevalencia de infección por VHB en	

relación al CDVP y la edad y gr. étnico (CPJ)..	293
- Tabla 41. Prevalencia de infección por VHB en relación al CDVP y la edad y gr. étnico (CPL)..	294
- Tabla 42. Prevalencia de infección por VHB en relación al CDVP y la edad y gr. étnico (CPT)..	295
- Tabla 43. Prevalencia de infección por VHB en relación al CDVP y el nivel socioeconómico y nivel de estudios (CPJ).....	296
- Tabla 44. Prevalencia de infección por VHB en relación al CDVP y el nivel socioeconómico y nivel de estudios (CPL).....	297
- Tabla 45. Prevalencia de infección por VHB en relación al CDVP y el nivel socioeconómico y nivel de estudios (CPT).....	298
- Tabla 46. Prevalencia de infección por VHB en relación al CDVP y la existencia de tatuajes y lugar donde fueron realizados, antecedentes de autolesiones e ictericia (CPJ).....	299
- Tabla 47. Prevalencia de infección por VHB en relación al CDVP y la existencia de tatuajes y lugar donde fueron realizados, antecedentes de autolesiones e ictericia (CPL).....	300
- Tabla 48. Prevalencia de infección por VHB en relación al CDVP y la existencia de tatuajes y	

lugar donde fueron realizados, antecedentes de autolesiones e ictericia (CPT).....	301
- Tabla 49. Prevalencia de infección por VHB en relación al CDVP y el número de ingresos, meses en prisión y edad al primer ingreso (CPJ).....	302
- Tabla 50. Prevalencia de infección por VHB en relación al CDVP y el número de ingresos, meses en prisión y edad al primer ingreso (CPL).....	303
- Tabla 51. Prevalencia de infección por VHB en relación al CDVP y el número de ingresos, meses en prisión y edad al primer ingreso (CPT).....	304
- Tabla 52. Dosis vacunales administradas, según centro penitenciario y CDVP.....	305
- Tabla 53. Pauta vacunal (intervalos interdosis) según centro penitenciario.....	306
- Tabla 54. Tasas de seroconversión después de dos dosis de vacuna, según estado serológico prevacunal.....	307
- Tabla 55. Tasas de seroconversión después de tres dosis de vacuna, según estado serológico prevacunal.....	308
- Tabla 56. Títulos de anti-HBs alcanzados con dos dosis de vacuna en seroconvertidores, según centro penitenciario.....	309

- Tabla 57. Títulos de anti-HBs alcanzados con tres dosis de vacuna en seroconvertidores, según centro penitenciario.....	310
- Tabla 58. Tasas de seroconversión según edad y centro penitenciario.....	311
- Tabla 59. Tasas de seroconversión con dos dosis de vacuna, según la existencia de infección previa por VIH y centro penitenciario.....	312
- Tabla 60. Tasas de seroconversión con tres dosis de vacuna, según la existencia de infección previa por VIH y centro penitenciario.....	313
- Tabla 61. Tasas de seroconversión con dos dosis de vacuna, según CDVP y centro penitenciario...	314
- Tabla 62. Tasas de seroconversión con tres dosis de vacuna, según CDVP y centro penitenciario...	315
- Tabla 63. Tasas de seroconversión con dos dosis de vacuna, según edad y CDVP. Análisis estratificado.....	316
- Tabla 64. Tasas de seroconversión con dos dosis de vacuna, según edad e infección por VIH. Análisis estratificado.....	317
- Tabla 65. Tasas de seroconversión con dos dosis de vacuna, según infección por VIH y CDVP. Análisis estratificado.....	318

- Tabla 66. Tasas de seroconversión con tres dosis de vacuna, según edad y CDVP. Análisis estratificado..... 319
- Tabla 67. Tasas de seroconversión con tres dosis de vacuna, según edad e infección por VIH. Análisis estratificado..... 320
- Tabla 68. Tasas de seroconversión con tres dosis de vacuna, según CDVP e infección por VIH. Análisis estratificado..... 321



- VIH..... Virus de la inmunodeficiencia humana.
- CDVP..... Consumidores de drogas por vía  
parenteral, consumo de drogas por vía  
parenteral.
- CP..... Centro penitenciario.
- CPJ..... Centro penitenciario de Jóvenes.
- CPL..... Centro penitenciario Lérida 2.
- CPT..... Centro penitenciario de Tarragona.

I. INTRODUCCION.

## I. INTRODUCCION

A principios de la década de los 60 en el curso de investigaciones sobre el polimorfismo genético de las proteínas séricas humanas, Blumberg encuentra un antígeno desconocido hasta entonces, en el suero de pacientes con leucemia al que denomina antígeno Australia (1); mas tarde, detecta el mismo antígeno en individuos afectados por el síndrome de Down (2). Trabajos posteriores de varios autores relacionan éste nuevo antígeno con la hasta entonces denominada hepatitis sérica o de largo periodo de incubación (3-5).

### I.1. EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

#### DISTRIBUCION MUNDIAL DE LA INFECCION POR VIRUS DE LA HEPATITIS B

La infección por virus de la hepatitis B (VHB) representa un importante problema de salud pública a nivel

mundial. La existencia de un amplísimo reservorio constituido por 300 millones de personas (6), favorece el mantenimiento endémico de la infección y de las enfermedades con ella relacionada en amplias zonas geográficas, especialmente el Sudeste asiático y Africa tropical, donde no menos del 10% de la población es portadora crónica del VHB.

Aunque la difusión de la infección por VHB es mundial, existen considerables diferencias entre distintas regiones geográficas, expresión de las condiciones socioeconómicas en que se desenvuelven las poblaciones de éstas zonas, y de los mecanismos de transmisión prevalentes (7). Se han establecido tres niveles de endemidad de acuerdo con la prevalencia de marcadores en la población general. En la TABLA 1 tomada de Zuckerman (8, 9) se muestran las principales áreas geográficas mundiales según éste criterio y el riesgo de infección neonatal e infantil.

#### EL VIRUS DE LA HEPATITIS B Y EL GRUPO HEPADNAVIRIDAE

El VHB es un virus de estructura compleja perteneciente al grupo hepadnaviridae. Estos virus se caracterizan por poseer un genoma constituido por ácido desoxirribonucleico (DNA) y ser hepatotropos en distintas

especies animales (10, 11). Junto al virus humano forman parte del grupo el virus de la hepatitis de la marmota americana (12), el virus de la hepatitis de algunas especies de ardilla (13, 14) y el virus de la hepatitis del pato de Pekín (15). Todos éstos virus, filogenéticamente relacionados, tienen en común numerosas características estructurales y antigénicas (16); así como una elevada tendencia a producir infecciones persistentes con altas concentraciones de partículas virales incompletas en sangre. El espectro mas amplio de la enfermedad parece corresponder a la infección humana, mientras que la infección crónica severa y el hepatocarcinoma serían más frecuentes en la marmota (17), y las formas agudas leves en la ardilla (18). En el pato pekinés la infección crónica es frecuente, pero solo ocasionalmente es causa de cirrosis y hepatocarcinoma (19).

#### ESTRUCTURA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B

Al microscopio electrónico es posible observar la existencia de tres tipos de partículas. Las de mayor tamaño tienen forma esférica y 42 nm. de diámetro y se corresponden con el virión infeccioso o partículas de Dane (20). Estas partículas estan constituidas por una cubierta externa de 7

nm. de espesor, compuesta por proteínas lípidos y carbohidratos, y un núcleo central, "core" o nucleocápside de 27 nm. (20, 21).

La cubierta externa contiene el antígeno de superficie del VHB (HBsAg), cuya estructura y composición antigénica es idéntica a otros dos tipos de partículas, esféricas y tubulares, de 22 nm. de diámetro (22) y que representan las cubiertas vacías o proteínas en exceso que se hallan a elevadas concentraciones en sangre circulante (23).

El núcleo central o nucleocápside de la partícula de Dane contiene el denominado antígeno del "core" del VHB (HBcAg) (24), y otro antígeno muy relacionado con él, el antígeno "e" (HBeAg) (25). El HBeAg es un antígeno soluble y su concentración en suero es proporcional a la de partículas de Dane (26) que serían las partículas infecciosas (27). El nucleocápside contiene además el DNA viral circular, dispuesto en forma de doble cadena (21), y por lo menos dos enzimas con actividad proteínquinasa y DNA polimerasa (28, 29). En la replicación viral en el hepatocito, que en parte se realiza en el propio citoplasma (30), interviene como en el caso de los retrovirus, con los que los hepadnaviridae parecen estar evolutivamente relacionados (31), una transcriptasa inversa (32).

La estructura y organización del genoma del VHB,

cuyo conocimiento ha sido posible gracias al desarrollo de técnicas de ingeniería genética (33) ha mostrado tener unas características muy singulares. Consta de una doble cadena de DNA, una larga y otra corta, dispuestas circularmente (34) gracias al solapamiento de los extremos 5' de ambas cadenas. La cadena larga o cadena L(-) posee alrededor de 3200 nucleótidos, mientras que la cadena corta o cadena S(+) tiene una longitud variable, entre el 50% y el 100% de los nucleótidos de la cadena L(-) (35). La capacidad para codificar proteínas parece recaer en la cadena L(-), en la cual existen cuatro zonas de transcripción ("open reading frames" ORF) parcialmente solapadas, y denominadas S, C, P y X.

### Región S

La región S dividida a su vez en el gen S, la región pre-S1 y la región pre-S2, codifica las proteínas de la cubierta viral: la proteína principal (HBsAg), proteína mediana (Pre S2) y proteína mayor (Pre S1).

La proteína principal se identifica con el HBsAg, tiene una longitud de 226 aminoácidos y se encuentra en forma glicosilada (GP27) y no glicosilada (P24), siendo codificada por el gen S (35).

La proteína mediana o Pre-S2 se encuentra en dos

grados diferentes de glicosilación (GP33 y GP36), contiene 281 aminoácidos y es codificada por la región pre-S2 y el gen S. La proteína mediana es así el resultado de la lectura del gen pre-S2 que codifica un polipéptido de 55 aminoácidos, seguida de la lectura del gen S (266 aminoácidos) (36). Este pequeño polipéptido de 55 aminoácidos sería el responsable de la fijación del VHB al hepatocito a través de la albúmina sérica polimerizada que haría de puente de unión (37, 38).

La proteína mayor o Pre-S1 es el resultado de la lectura consecutiva de los genes pre-S1, pre-S2 y S. Se encuentra en forma glicosilada (GP42) y no glicosilada (P39) (39), oscilando su longitud entre 389 y 400 aminoácidos, en función del diferente tamaño de los polipéptidos originados por el gen pre-S1. La proteína Pre-S1 jugaría también algún papel en la unión del virus con el hepatocito (40, 41).

Las proteínas Pre-S1 y Pre-S2 son marcadores séricos de replicación viral (42, 43). En los casos de evolución favorable de la infección, los anticuerpos anti-pre-S2 IgM serían detectables en el suero antes de la aparición de anti-HBc y anti-HBs, incluso en algunos casos antes de la aparición del HBsAg (38).

### Región C

El gen C codifica las proteínas del nucleocápside.

La proteína principal del "core" (P22) contiene el HBcAg (35) que no se encuentra en sangre en forma libre. A su vez, el HBeAg procede de la rotura de la cápside por proteasas celulares (44) y es detectable en sangre. La denominada región pre-C parece jugar algún papel en la fijación del "core" a la cubierta viral (35).

#### Región P

La región P, la más larga del genoma ya que sobrepasa la región S y ocupa parte de las regiones C y X, da lugar a una proteína básica, rica en histidina, de 832 aminoácidos de longitud. Dadas las analogías entre las secuencias de aminoácidos de ésta proteína con ciertos retrovirus y el virus del mosaico de la coliflor, se considera altamente probable que en ésta proteína resida la actividad DNA polimerasa viral, asociada a su vez a la transcriptasa inversa (45, 46).

#### Región X

La región X codifica una proteína de 145 a 154 aminoácidos cuya función no es todavía bien conocida. Esta proteína parece estar relacionada con el desarrollo de hepatocarcinoma (47).

## MARCADORES SERICOS DE INFECCION POR VHB

La infección actual o pasada por el VHB determina la aparición en el suero de una serie de antígenos y anticuerpos, cuya naturaleza y secuencia está relacionada con las distintas fases de la infección. Actualmente de forma relativamente rutinaria se realiza la determinación del antígeno de superficie (HBsAg), anticuerpo anti-HBs, anticuerpo anti-HBc, antígeno "e" (HBeAg) y anticuerpo anti-HBe. En menor grado se determina el DNA vírico libre (DNA-VHB) y la DNA polimerasa (DNA-p).

### HBsAg

El HBsAg se sintetiza en el citoplasma de los hepatocitos, desde dónde el excedente despues de formar la cubierta externa del virión es liberado a la sangre. La positividad del HBsAg indica infección por el VHB. Se detecta transitoriamente en la hepatitis aguda desde la etapa final del periodo de incubación hasta la sexta semana en los casos de evolución favorable. La persistencia más prolongada indica evolución a la cronicidad, con síntomas o sin ellos (portadores) (48).

Se han identificado diferentes expresiones

fenotípicas del HBsAg, con un determinante común específico de grupo, denominado "a" y cuatro subdeterminantes específicos de tipo designados "d", "y", "w" y "r", siendo excluyentes entre sí los dos primeros y los dos últimos, por lo que se acepta la existencia de, al menos cuatro serotipos principales del VHB: "adw", "adr", "ayw" y "ayr" (49). Los tres primeros son los más frecuentes, aunque su distribución geográfica es desigual (35), no observándose los determinantes "y" en Extremo Oriente o los "r" en Africa. Aunque se han descrito variantes en el determinante común "a" del HBsAg (33), la infección por un subtipo determinado del VHB produce inmunidad cruzada frente a los restantes.

#### Anti-HBs

Los anticuerpos contra el HBsAg se detectan en sangre en la fase de convalecencia, días o semanas después de la depuración del HBsAg (50). La presencia de anti-HBs después de la infección natural o de la vacunación con vacuna del VHB se asocia con inmunidad adquirida frente a futuras infecciones (51). Anti-HBs puede también ser transferido pasivamente a través de la placenta o por administración de gamma globulina específica, siendo detectable en sangre durante unos meses o unas semanas.

La presencia de anti-HBs, en ausencia de anti-HBc,

cuando ha podido descartarse la inmunización activa o pasiva, encontrada frecuentemente en programas de "screening" prevacunal es de difícil interpretación (52). Tras la infección natural, en los casos de evolución favorable se detecta habitualmente y durante tiempo indefinido, tanto anti-HBs como anti-HBc (53). Aunque es posible que algunos casos de anti-HBs aislado, sean debidos a infección natural con pérdida de anti-HBc, actualmente, la mayoría de autores apuntan otras interpretaciones. Varios investigadores han observado que las personas con anti-HBs aislado presentan títulos muy bajos, inferiores a 10 UI/l., que no serían indicativos de infección pasada, ni protectores frente a futuras infecciones (54-57). Apoyan éstos argumentos, el que éstos títulos "bordeline" desaparezcan con frecuencia en menos de un año (55, 58). Se ha señalado además la presencia aislada de anti-HBs en especies animales no susceptibles a la hepatitis B (59). Finalmente Keesler y cols. han indicado que, frecuentemente los anti-HBs aislados son de tipo IgM (60), y Werner (61) en un cuidadoso estudio de seguimiento, ha demostrado la incapacidad de éstos individuos con anti-HBs como único marcador, para desarrollar una respuesta anamnésica frente a la vacunación anti-hepatitis B (61), todo lo cual iría en contra de que éstos anticuerpos tengan su origen en una pasada infección por VHB.

### Anti-HBc y anti-HBc-IgM

Los anticuerpos contra el antígeno del "core" son los primeros que aparecen como respuesta a la infección por VHB, coincidiendo con el inicio de la enfermedad. Permanecen detectables durante años, probablemente toda la vida, tanto si la infección se resuelve favorablemente como si evoluciona a la cronicidad. La presencia simultánea en el suero de anti-HBc y anti-HBs caracteriza a los individuos que han sufrido la infección natural y han adquirido inmunidad duradera (62).

La presencia aislada de anti-HBc, en ausencia de HBsAg o anti-HBs admite varias posibilidades. Puede tratarse de una infección recientemente pasada, en la que se ha producido el aclaramiento del HBsAg no habiéndose elevado todavía su anticuerpo, situación que ha sido denominada "fase o periodo de ventana" (53). Otros posibles motivos de encontrar positividad aislada para anti-HBc son infecciones antiguas con niveles de anti-HBs no detectables (63), o bien, infección actual de "bajo nivel" (51), es decir, portadores en los que el título de HBsAg estaría por debajo del nivel detectable por los "kits" comerciales. No puede tampoco descartarse que en alguna proporción se trate de falsos positivos por falta de especificidad de los tests, como ha sido sugerido por Hadler (55).

El desarrollo de técnicas para determinar la naturaleza IgM o IgG del anti-HBc, ha constituido un importante paso en el conocimiento del estado de la infección (64, 65). Después de la primoinfección, anti-HBc-IgM es detectable a títulos altos durante unos pocos meses, y a títulos más bajos durante un periodo más prolongado (66, 67). La ausencia de anti-HBc-IgM, aún en presencia de HBsAg, excluye la posibilidad de una infección reciente por VHB (68, 69), tratándose, en caso de coexistir síntomas compatibles, de un portador crónico del VHB que sufre una infección por otro agente hepatotrofo. Aunque de modo genérico la positividad para anti-HBc-IgM deba interpretarse como signo de infección reciente por VHB (70), éste anticuerpo es un marcador de replicación viral activa, por lo que a títulos bajos difíciles de detectar con los reactivos comerciales, puede encontrarse también en formas crónicas de hepatitis por VHB (71-73). Se ha sugerido la posibilidad de diferenciar el anti-HBc-IgM de la hepatitis B aguda de el de la crónica en función de su diferente coeficiente de sedimentación. En la infección aguda predominarían las IgM/19s, mientras que en las formas crónicas lo harían las 7-8s (74).

#### HBeAg

El antígeno "e" (HBeAg) es también un marcador de

replicación viral activa, por lo que su detección en suero indica alta contagiosidad (27, 75), con la presencia en sangre de gran número de viriones completos (26). Puede encontrarse presente tanto en formas agudas como crónicas de hepatitis por VHB (76). En las hepatitis agudas se detecta durante la fase aguda de la enfermedad, desapareciendo antes que el HBsAg, a partir de la tercera o cuarta semana de evolución. Esta desaparición es un criterio de buen pronóstico porque representa que la replicación viral ha cesado (77). Por el contrario la persistencia del HBeAg indica una alta probabilidad de evolucionar al estado de portador crónico con riesgo de hepatopatía crónica (78).

El HBeAg circula en el suero en parte libre y en parte unido a una molécula de IgG (79), formando inmunocomplejos que han sido relacionados con la glomerulonefritis membranosa (80, 81). Se han descrito varios subtipos de HBeAg, e1, e2 y e3 (79, 83).

#### Anti-HBe

La aparición de anticuerpos anti-HBe en el curso de una infección aguda indica generalmente buena evolución y baja infecciosidad del suero. El anti-HBe es detectable cuando todavía no ha desaparecido el HBsAg, persistiendo durante varios años después de la infección.

En muchos casos de evolución a la cronicidad, la seroconversión de HBeAg a anti-HBe se difiere varios años. Durante éste periodo se detectan en el suero partículas de Dane, DNA viral, DNA polimerasa y HBeAg (48). Esta fase puede oscilar entre tres y diez años, hasta que la replicación viral cesa y se produce la seroconversión a anti-HBe (82, 83). La tasa anual de seroconversión observada por distintos autores varía de 2.3% a 25% (82, 84, 85).

Estudios experimentales en chimpancés han demostrado que la presencia de anti-HBe no excluye la infectividad de la sangre (27). La seroconversión a anti-HBe es compatible con replicación viral activa, habitualmente de bajo nivel (86, 87), y la existencia de lesión hepática progresiva (88, 89).

#### DNA polimerasa (DNAP)

A diferencia de los anteriores marcadores, la DNAP no se determina de forma rutinaria, su positividad en suero indica infección actual y replicación viral activa (90). La actividad DNAP se correlaciona con la presencia de partículas de Dane y HBeAg en el suero (26, 91). El empleo más específico de la determinación de la DNAP parece ser la valoración de la eficacia de los tratamientos antivíricos (92).

### DNA viral (DNA-VHB)

El desarrollo de técnicas de hibridación molecular (90, 93) para la determinación sérica del DNA viral del VHB, ha permitido disponer de un marcador de replicación viral altamente sensible y específico (90, 94, 95).

Varios estudios han demostrado que la mayoría de pacientes HBeAg positivos, son también positivos para DNA-VHB (93-95). Por otro lado, y aunque la seroconversión de HBeAg a anti-HBe, generalmente traduce la desaparición del VHB de la circulación (83), una apreciable proporción de pacientes con anti-HBe presentan niveles detectables de DNA-VHB en suero y son potencialmente infecciosos (87), por lo que la determinación sérica de DNA-VHB es mejor indicador de infectividad que el análisis de HBeAg/anti-HBe (96, 97). La persistencia de DNA-VHB en el suero se correlaciona de forma directa con el HBcAg hepático con la ventaja de que su determinación no precisa biopsia (98).

En los casos de infección aguda por VHB, la determinación sérica de DNA-VHB tiene además un valor pronóstico, ya que su persistencia más allá de la octava semana del inicio de los síntomas indica una probable evolución a la cronicidad (99). Esto es así, por que lo que caracteriza a los estadios iniciales de la infección crónica,

o fase replicativa es precisamente la existencia de DNA-VHB libre en el suero, además del HBeAg en suero y DNA-VHB libre en el tejido hepático (95, 100).

El análisis del DNA-VHB tiene así mismo interés en el control de los tratamientos antivíricos en la hepatopatía crónica en fase replicativa (101).

#### HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION POR VHB

La infección por VHB puede dar lugar a una amplia variedad de afecciones, que abarca desde la hepatitis aguda de duración y gravedad variable, hasta la hepatopatía crónica de evolución así mismo muy variable. El espectro de la enfermedad incluye manifestaciones extrahepáticas como la poliarteritis nodosa y la glomerulonefritis (102). De hecho, la infección por VHB puede considerarse una infección generalizada, ya que el DNA-VHB ha podido encontrarse integrado en diversos tejidos como riñón, piel y páncreas (103).

El análisis secuencial del DNA-VHB intrahepático ha permitido demostrar que éste DNA puede existir en forma replicativa libre, o en forma no replicativa, integrado en el genoma del hepatocito (95, 104, 105). En términos generales

éstas dos formas se corresponden con las dos grandes etapas de la infección. La primera, o etapa replicativa caracteriza a la infección aguda y al periodo inicial de la crónica, durante ésta fase el VHB se encuentra en forma episómica y se replica por transcripción completa de su genoma, con elevada producción de viriones completos, DNAP, HBsAg y HBeAg. Tras un período de tiempo muy variable, dependiente fundamentalmente de la respuesta inmunitaria del huesped, se produce la integración del DNA-VHB en el genoma de la célula hepática. Este hecho es preludiado por la seroconversión de HBeAg a anti-HBe (77, 82), y supone el inicio de la etapa no replicativa.

#### La infección aguda

La expresividad clínica, bioquímica y morfológica de la infección aguda es en extremo variable, comprendiendo desde la hepatitis fulminante, evidenciable en el 1% de los casos aparentes (106), hasta las formas subclínicas que representarían el 60-70% de los casos (107, 108). La infección aguda se caracteriza por la presencia en suero de HBsAg y de títulos elevados de anti-HBc-IgM (68, 107, 109).

El período temprano de la infección aguda, en el que la replicación viral es intensa, se acompaña de la presencia en suero de DNA-VHB y DNAP (99, 110), éstos

marcadores desaparecen entre 1 y 8 semanas después del comienzo de los síntomas en pacientes con infección aguda autolimitada. El HBeAg desaparece en suero coincidiendo con los niveles máximos de transaminasas (111), mientras que el HBsAg, habitualmente permanece detectable hasta la convalecencia, a causa de que su aclaramiento en suero requiere un tiempo más prolongado (107). El anti-HBc, inicialmente de predominio IgM (69, 70) se eleva en suero coincidiendo con el inicio de los síntomas o precediendo a éstos, y permanece detectable durante meses o años después de la recuperación de la infección (65).

El anti-HBe aparece después del anti-HBc, habitualmente cuando el HBeAg ya ha desaparecido. A diferencia del anti-HBc, los títulos de anti-HBe alcanzados en la hepatitis aguda son moderados y desaparecen en pocos meses o años (107).

El último marcador en aparecer es el anti-HBs. El periodo comprendido entre el aclaramiento del HBsAg y la aparición de su anticuerpo constituye el denominado periodo de "ventana" (53). Generalmente, la presencia de anti-HBs, que sigue a la infección aguda indica recuperación de la infección y desarrollo de inmunidad (106).

La coexistencia de síntomas de hepatitis con presencia de HBsAg en suero, no permite asegurar en modo

alguno la existencia de una infección aguda por VHB, ya que puede tratarse de un portador crónico de HBsAg, que sufre una infección concomitante por otro virus, especialmente el virus de la hepatitis delta, cuya prevalencia es también muy elevada en determinados grupos de riesgo de infección por VHB (112, 113).

De otro lado el HBsAg puede estar ausente en infecciones agudas por VHB, esto puede suceder por dos motivos bien diferentes; en infecciones leves con compromiso de pocos hepatocitos y fugaz presencia del HBsAg que es rápidamente aclarado, y también en casos de drástica respuesta inmunitaria con necrosis hepática masiva (114). La determinación de anti-HBc-IgM permite establecer la responsabilidad del VHB (68-70).

#### El estado de portador crónico

Entre un 5 y un 10% de los adultos infectados por VHB no se recuperan normalmente de la infección y permanecen positivos para el HBsAg (106). Al parecer aquellos individuos en los que la infección aguda sucede en forma anictérica, tienen más probabilidad de evolucionar al estado de portador crónico con persistencia del HBsAg, que aquellos en los que la forma de comienzo de la enfermedad es icterica y sintomática (115). Así sucede con frecuencia en los recién

nacidos y niños (116), y en los pacientes hemodializados (53) en los que la infección es a menudo asintomática. El sexo juega también algún papel ya que ha podido demostrarse que los varones tienen más dificultad para aclarar el HBsAg que las mujeres (115). La probabilidad de convertirse en portador crónico sería para los varones seis veces superior a la de las mujeres (62).

La definición de portador crónico es en cierto modo arbitraria, se admite como tal a aquel individuo en el que, en ausencia de manifestaciones clínicas o bioquímicas, el HBsAg persiste después de los 3 meses del comienzo de la enfermedad aguda (106), o durante 6 meses en cualquier circunstancia (117). El estado de portador crónico es un proceso dinámico que puede ser modificado por factores externos. Varios estudios de seguimiento indican que la tasa anual de seroconversión a anti-HBs es de 2-6% (115, 118).

En los estadios iniciales, el portador está en fase de alta replicación viral, identificada por la presencia en suero de HBeAg (77, 82), DNA-VHB (87, 94, 95), DNAP (110) y anti-HBc-IgM (71). En esta etapa inicial, que se acompaña de elevada actividad enzimática, la biopsia demuestra inflamación hepatocelular en grado variable y, ocasionalmente signos de hepatitis crónica (117). Después de un periodo de tiempo variable, el HBeAg seroconvierte espontáneamente a

anti-HBe, la tasa anual de seroconversión comunicada por diversos investigadores oscila entre 2.7% (84) y 25% (82). La pérdida de HBeAg es habitualmente seguida de la desaparición en el suero de DNA-VHB y DNAP, así como de una disminución o normalización de los niveles de transaminasas y mejoría en la lesión histológica (77, 85). Algunos portadores sufren inmediatamente antes de la seroconversión del HBeAg una exacerbación fugaz de la enfermedad hepática, evidenciable bioquímica e histológicamente (85), que incluso puede ser causa de encefalopatía y muerte (119).

El periodo de alta replicación viral es seguido de una fase de transición de baja replicación (120) en la que tanto el HBeAg como su anticuerpo pueden ser detectados, así como DNA-VHB a bajas concentraciones. En ésta fase la biopsia demuestra signos evidentes de hepatitis crónica (117).

Finalmente se alcanza la fase no replicativa. Generalmente se detecta anti-HBe en suero pero no DNA-VHB, ya que éste se ha integrado en el genoma del hepatocito (121). La biopsia hepática muestra escasa actividad inflamatoria, hepatitis crónica persistente o cirrosis hepática inactiva. Los pacientes con ausencia de inflamación son los denominados portadores "sanos" o "asintomáticos". El HBsAg generalmente (95), sigue estando presente en el suero incluso cuando ha cesado la replicación viral, éste hecho se ha atribuido a la

codificación genética de un fragmento de la cadena de DNA viral, integrado en el genoma del hepatocito durante la fase replicativa precedente (104).

En algunos pacientes con hepatitis crónica, la seroconversión del HBeAg no llega a producirse nunca y continúan en la fase replicativa. Otros pacientes pierden el HBeAg, y tras una fase de estabilidad, se reanuda de nuevo la actividad replicativa, habitualmente de bajo nivel, y muchas veces de forma intermitente (117, 122). Este patrón de baja o intermitente replicación se acompaña de hepatitis crónica progresiva y es más común en Asia, Africa y países mediterráneos, donde la infección crónica ha sido a menudo contraída en la infancia (123, 124). La reactivación de la hepatitis crónica parece ser desencadenada por tratamientos quimioterápicos (125, 126), terapia inmunosupresiva después del trasplante de órganos (127, 128), tratamientos con corticoides (129, 130), y otras veces sin causa aparente (122, 131, 132).

#### La infección crónica y el Hepatocarcinoma

Se considera que, a nivel mundial, el carcinoma hepatocelular (HCC) es el tumor maligno más frecuente, responsable de 1000000 de muertes cada año, la mayoría de ellas en Extremo Oriente y Africa subsahariana, regiones en

las que la incidencia anual de la enfermedad es de 150 casos por cada 100000 habitantes (133). Sin lugar a dudas la infección crónica por VHB es la principal causa de HCC (134).

Numerosos estudios realizados en distintas regiones geográficas han demostrado una estrecha relación entre la incidencia de HCC y porcentaje de población portadora de HBsAg (135). Varios estudios prospectivos han demostrado además un elevado riesgo de HCC para los portadores de HBsAg (115, 136), así Beasley en el ya clásico estudio de Taiwan, encuentra que el riesgo relativo de HCC en los portadores de HBsAg de 40-59 años de edad es de 217 (136). Se ha observado también una mayor prevalencia de HCC y de portadores crónicos de HBsAg en ciertas familias, en las que la madre con más frecuencia que el padre, es portadora del HBsAg (137, 138).

Generalmente, el período de inducción entre la primoinfección por VHB y la manifestación clínica del HCC es muy prolongado, de 30 a 35 años (139). La frecuencia de HCC en un área dada, depende no sólo de la tasa de portadores crónicos, sino de la precocidad en que se alcanzó tal condición. En Asia y Africa, donde la infección es hiperendémica y se adquiere en el periodo neonatal o primeros años de la vida, la probabilidad de desarrollar a largo plazo cáncer hepático es especialmente elevada (6, 117, 121, 139).

La asociación del VHB con el HCC no se basa sólo en

datos epidemiológicos. En áreas donde la prevalencia de portadores de HBsAg y de HCC es elevada, al menos el 80% de los tumores en pacientes HBsAg positivos contienen DNA-VHB integrado en el genoma celular (6). Estas secuencias de DNA-VHB han sido encontradas por diversos autores (140-142). DNA-VHB integrado ha sido detectado además en pacientes con HCC, negativos para el HBsAg (143), por lo que el proceso de integración debe jugar un importante papel aunque su significado oncogénico a nivel molecular no ha sido todavía aclarado. En cualquier caso, parece actualmente demostrado que el desarrollo del tumor requiere una prolongada fase de replicación viral activa (144), que comienza en la infancia, y es además causa de cirrosis en grado variable (108, 145).

#### TRANSMISION DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B. GRUPOS DE RIESGO.

La transmisión del VHB se realiza a partir de sujetos con infección aguda o crónica, sintomáticos o asintomáticos, que actúan como reservorio y fuente de infección para las personas susceptibles.

El mecanismo de transmisión clásico de la vieja hepatitis "de la jeringuilla" es a través de la vía parenteral, baste recordar la epidemia de 1942 del ejército

americano, provocada por la vacunación anti amarílica, contaminada por VHB, que originó 50.000 casos de hepatitis icterica (146). Actualmente, algunos de estos mecanismos como la transfusión de sangre o derivados, o mediante instrumental sanitario contaminado son muy poco frecuentes (147). También ha disminuido el riesgo para los pacientes en programa de hemodiálisis periódica, gracias a la aplicación de estrategias preventivas, especialmente la separación de los casos HBsAg positivos de los HBsAg negativos en las unidades de diálisis (148).

La transmisión parenteral sigue, sin embargo, ocupando un importante papel en la infección del personal sanitario (149), y sobre todo en los CDVP (150). En los primeros, la adopción con todos los pacientes de las llamadas "Precauciones Universales" (151) y una amplia cobertura de los programas de vacunación (152) permitirán muy pronto un control eficaz de la enfermedad. En los CDVP las perspectivas son bastante menos halagüeñas. En los países desarrollados, la drogadicción es probablemente el mecanismo más frecuente de adquisición de una hepatitis (150), especialmente en aquellos grupos de CDVP que comparten las mismas jeringuillas (153). Así en Estados Unidos en el periodo 1982-1987, con datos obtenidos de cuatro estados centinela, la proporción de pacientes con hepatitis B en que se constataron antecedentes

de drogadicción endovenosa registró un incremento del 80% (154). Los CDVP representan pues, un grupo de población en el que el riesgo de infección es particularmente elevado. Aproximadamente, el 75% de ellos presentan evidencia de infección actual o pasada por VHB (154, 155), actuando como fuente de infección para otros CDVP, el personal sanitario que les atiende (156), contactos sexuales (113), y contactos institucionales, como sucede en las prisiones (157) donde deben coexistir mecanismos parenterales y no parenterales en la difusión de la infección (158). Dada la resistencia del VHB a los agentes externos (159), la transmisión a partir de los CDVP, es también indirecta, así Cocchi y cols. (160) han demostrado la adquisición de hepatitis B en niños italianos que jugaban con jeringuillas de drogadictos abandonadas en jardines.

Los mecanismos parenterales explican también la adquisición de la infección a través de prácticas como la acupuntura (161-164) o los tatuajes (165-168). En algunos casos se han producido auténticos brotes, como el descrito por Limentani (167) con 34 casos, 31 de ellos provocados por el mismo acupuntor. Otras prácticas que requieren puncionar la piel, como la perforación del lóbulo de la oreja para la colocación de pendientes (169), pueden contribuir a la difusión de la infección.

El virus de la hepatitis B ha sido encontrado, aunque a concentraciones entre 100 y 1.000 veces inferiores a las del suero, en saliva y semen (170, 171), así como en secrecciones vaginales (172). La evidencia epidemiológica demuestra además que la transmisión a través de estos fluidos es eficiente (173, 174). En el caso de los homosexuales masculinos el riesgo depende del número de compañeros distintos (175), la duración de la actividad homosexual (176), y la frecuencia de la penetración anal (177). Entre los heterosexuales, el grado de promiscuidad es también determinante en el riesgo de infección (174), así en el caso de la prostitución, femenina y masculina, la probabilidad de infección es muy alta, aumentando rápidamente en función del tiempo de prostitución (178). Las personas monógamas, con pareja estable portadora de HBsAg, son también consideradas de riesgo de infección por VHB (97, 173, 179).

Epidemiológicamente está demostrado el mayor riesgo de infección de los contactos domésticos no sexuales de los portadores crónicos (76, 180-182), así como la mayor prevalencia de marcadores en centros para deficientes mentales y personas en instituciones cerradas (183), y también en instituciones abiertas (184). Sin duda, en todas estas circunstancias coexisten mecanismos diversos, siendo difícil discernir la contribución relativa de cada uno de

ellos. En algunos casos, deben producirse inoculaciones parenterales inaparentes, p.e. al compartir reiteradamente útiles de aseo que provocan pequeñas efracciones en la piel. El comportamiento agresivo de algunos deficientes mentales conlleva mordeduras (185), arañazos y otras pequeñas lesiones que favorecen la inoculación del virus; en otros casos, el comportamiento muy afectuoso, a través quizá de la saliva debe haber sido el mecanismo de transmisión. En numerosas situaciones se trata de personas que viven además, en condiciones higiénicas deficientes, lo cual favorece la presencia prolongada del VHB en el entorno inanimado (159).

La transmisión vertical o perinatal de la madre al hijo representa a nivel mundial, la principal ruta de transmisión del VHB, ya que es la forma habitual de difusión en las áreas hiperendémicas. La infección del recién nacido, en razón de la inmadurez de su sistema inmunitario, evoluciona a la cronicidad en casi el 90% de los casos (186), ello contribuye a perpetuar la presencia del VHB en la comunidad a través de sucesivos mecanismos verticales y horizontales de transmisión (116, 134).

La infección aguda al final de la gestación y puerperio, y sobre todo el estado crónico portador de la madre, muy especialmente cuando está presente el HBeAg, determinan que el recién nacido resulte infectado hasta en el

95% de los casos, según algunos estudios (187). Cuando la madre es HBeAg negativa, pero antiHBe positiva el riesgo de infección es más bajo, del orden del 20% o inferior, sin embargo y aunque la infección es autolimitada en la mayoría de los casos, es mayor la probabilidad de desarrollar formas agudas graves (188, 189).

Teóricamente, la transmisión perinatal incluye la prenatal, la connatal y la postnatal. La transmisión prenatal a través de la placenta ha sido muy debatida, su contribución parece ser escasa (190, 191). La mayor parte de las veces la infección es connatal, es decir en el momento del parto, a causa del estrecho contacto del feto con las secreciones del canal del parto, y quizá por deglución y aspiración de estas secreciones (192). En algún caso la infección debe producirse en la etapa postnatal, a través de mecanismos similares a los domésticos, de difícil precisión, relacionados con el íntimo contacto madre-hijo. Aunque el HBsAg ha sido detectado en la leche materna (193), paradójicamente la lactancia materna no parece influir en el riesgo de transmisión (194), por lo que únicamente en caso de grietas en el pezón u otra patología mamaria debe ser desaconsejada (195).

LOS INGRESADOS EN CENTROS PENITENCIARIOS COMO GRUPOS DE RIESGO DE INFECCION POR VIRUS DE LA HEPATITIS B.

Hace ya algun tiempo se advirtió del mayor riesgo de infección por el virus de hepatitis B (VHB) a partir de transfusiones con sangre obtenida de donantes retribuidos, en comparación con la de donantes altruistas (196, 197). Dentro de los donantes retribuidos, la población reclusa constituía en algunos países una importante fuente de obtención de sangre y derivados. Sin embargo, esta población retribuida monetariamente o en reducción de tiempo de condena (198), mostraba una prevalencia de HBsAg muy superior a la de otros donantes retribuidos o no (196, 199-201).

En estos primeros estudios de principios de la década de los años 70 (TABLA 2), se encontraban habitualmente prevalencias de HBsAg inferiores al 2% (202). Sin embargo, las técnicas analíticas de la época eran muy poco sensibles, por lo que como ya fué señalado por Muñiz (199), debían detectar solo una fracción de los portadores reales de HBsAg. Wallace (200) en Escocia, en prisioneros donantes de sangre, halla una prevalencia de HBsAg de 0.6%, esta tasa representa 1/153 y aunque pudiera parecer no demasiado elevada, es significativamente superior a la encontrada en donantes no reclusos (1/803). Entre estos trabajos pioneros cabe citar el

de Hok (203) en California, en el que si bien la prevalencia de HBsAg fué tan elevada como el 8.9%, se trataba de una población reclusa muy sesgada, constituida por donantes de sangre con pruebas de función hepática anormales. En 1978 Koplan (204) publica los resultados de la investigación de un brote de hepatitis B sucedido cuatro años antes en la prisión estatal de Kansas. Excluyendo los casos de hepatitis encuentra, mediante técnicas de radioinmunoensayo (RIA), HBsAg en el 8% y antiHBs en el 33.2% de los 286 reclusos estudiados.

Los estudios realizados en los años 80 (TABLA 2) muestran prevalencias de HBsAg y de anticuerpos anti-VHB más elevadas, respecto a la década anterior, en casi todos los casos. Este hecho es sin duda debido en parte, a un cambio en los métodos diagnósticos, fundamentalmente el empleo mayoritario del RIA, pero también con alta probabilidad a cambios en la propia población reclusa relacionados con el mayor consumo de drogas por vía parenteral. En la TABLA 2, se muestran los resultados de diversas investigaciones realizadas en distintos países. En Estados Unidos las tasas más bajas de infección se encontraron en reclusos de Tennessee (158), donde la prevalencia de de HBsAg y de anticuerpos fue de 0.9% y 29.3% respectivamente. Otros autores norteamericanos hallan prevalencias de HBsAg que

oscilan entre 2% (205) hasta 4.1% (206). La mayoría de estos estudios americanos, con la excepción de el de Decker en Tennessee, que incluyó una muestra aleatoria de presos de 10 prisiones, se realizaron en reclusos en el momento del ingreso en la cárcel (204, 206-209). En Inglaterra, Archer (210), en prisioneros donantes de sangre encuentra anticuerpos anti-VHB tan solo en el 3.3% de los 996 reclusos estudiados. En Noruega, Hurlen en dos trabajos realizados en 1980 y 1984 (211, 212), a partir de nuevos ingresos en prisión, halla HBsAg en el 3.8% y 8% respectivamente, mientras que la prevalencia de anticuerpos se mantiene estable (30.4% y 33.2%).

En los países mediterráneos los niveles de infección por VHB de la población reclusa son considerablemente superiores. Esto es así aún admitiendo, que los resultados obtenidos en alguno de estos trabajos, presentan dificultades en el momento de pretender su extrapolación a la población reclusa general, a causa del carácter voluntario del examen serológico con el consiguiente sesgo de selección (157, 213, 214), o de haber incluido solo a reclusos CDVP (215). En Francia, Espinoza (215) en prisioneros drogadictos comprueba la presencia de HBsAg en el 17%, y de anticuerpos, en ausencia de antígeno, en el 75.2%. Chiaramonte en Italia (157) encuentra prevalencias de HBsAg y

de anticuerpos en el 7.1% y 43.5% respectivamente, valores casi idénticos a los encontrados en reclusos más jóvenes en Barcelona (216). También en Barcelona, Bruguera (217) ha obtenido niveles de infección más altos, 12% de HBsAg y 65.1% de anti-VHB. En Andalucía (218) 9.5% y 37.9% respectivamente, y en Murcia (213) porcentajes mucho más elevados, con un 19.1% de reclusos HBsAg positivos.

A diferencia de los trabajos hasta ahora referidos, al menos dos estudios, ambos realizados en Estados Unidos (219, 220) han pretendido determinar incidencia de infección por VHB. Así Hull (219) en Nuevo México, encuentra una tasa de incidencia anual de 0.82%, y Decker (220) en Tennessee de 1.32%. La incidencia en las prisiones de los países mediterráneos debe ser presumiblemente más elevada, ya que la proporción de reclusos portadores de HBsAg, capaces de actuar como fuente de infección, también lo es.

El consumo de drogas por vía parenteral antes del encarcelamiento o durante el mismo, parece ser la principal causa de la elevada difusión de la infección por VHB en los colectivos de reclusos (205, 209, 217). Una importante proporción de la población penitenciaria es o ha sido consumidora de drogas por vía endovenosa (158, 216). Aunque probablemente el riesgo de infección se concentra especialmente en determinados subgrupos de reclusos (158), el

encarcelamiento puede favorecer situaciones de hacinamiento, malos hábitos higiénicos y otras formas de contacto, que pueden contribuir, aunque más modestamente a la difusión de la infección por VHB (220, 221) en todo el colectivo de prisioneros y en los funcionarios de prisiones (157).

## I.2. EL VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA

El llamado inicialmente agente Delta fué descubierto por Rizzetto y cols. (222) en Italia como un nuevo antígeno nuclear en biopsias hepáticas de pacientes con infección crónica por VHB. Posteriores trabajos experimentales de éste y otros autores (223, 224) demostraron que se trataba de un nuevo agente infeccioso capaz de ser transmitido a varias especies animales susceptibles, a su vez, de infección por hepadnaviridae, ya que la replicación del virus de la hepatitis delta (VHD), depende de la de estos agentes (225, 226).

## BIOLOGIA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA

El VHD es un virus hepatotropo defectivo, que requiere el concurso del VHB para su replicación y expresión de su poder patógeno. El VHD es una partícula de pequeño tamaño, con 36 nm. de diámetro, formado por una molécula de RNA de 1.7 Kilobases (HDAg) y una cubierta constituida por el HBsAg del VHB (223, 227).

El HDAg está formado por dos proteínas de diferente

peso molecular, de 27 y 29 Kilodaltons (228), que dá lugar en el paciente infectado a la aparición de anticuerpos específicos (anti-HD) (229). El RNA es circular de una única hebra y contiene 1689 nucleótidos, con una elevada proporción (60%) de guanina-citosina (230-231).

La detección del HDAg en el suero requiere el tratamiento previo con detergentes para eliminar el HBsAg de la cubierta (232), la detección sérica sólo es posible en los estadios iniciales de la infección (225) ya que su persistencia es fugaz. La presencia de anti-HD en portadores de HBsAg, no indica inmunidad, por el contrario traduce la presencia intrahepática de HDAg. La persistencia prolongada de anti-HD-IgM es indicador de infección crónica y mal pronóstico (233).

#### DISTRIBUCION MUNDIAL DE LA INFECCION POR VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA

Extensos estudios epidemiológicos han mostrado que aunque la difusión del VHD es muy amplia, la distribución no es uniforme. Hasta cierto punto la distribución del VHD se asemeja a la del VHB. Sin embargo, en ciertas regiones, como el Sudeste asiático, a pesar de la elevada prevalencia de

portadores del VHB en la población general (9), la infección delta es relativamente infrecuente (234). La infección delta fue observada por primera vez en Italia, donde cerca del 50% de los portadores de HBsAg tienen anti-HD (235). La infección es también endémica en amplias áreas geográficas de Oriente Medio (236), Africa (237-239) y algunas zonas de Sudamérica (240, 241), donde puede adoptar un patrón epidémico como sucede entre los indios Yucpa de Venezuela (241). En todas estas regiones, la infección afecta a personas de la población general sin especiales factores de riesgo (242).

En áreas geográficas de baja o intermedia prevalencia de portadores del HBsAg, la infección por VHD está virtualmente limitada a determinados grupos de población, singularmente los CDVP (243). Así sucede en Estados Unidos (113, 244), Centro y Norte de Europa (243, 245), Italia (246), Grecia (247) y España (248-252). En drogadictos, donde la proporción de HBsAg positivos es muy elevada (253), la infección por VHD se produce en ocasiones, de forma epidémica (113). La prevalencia hallada de anti-HD, en drogadictos portadores de HBsAg, varía ampliamente según país y metodología empleada, así en el estudio multicéntrico de Raimondo (243) realizado en cuatro países europeos, osciló entre 31% en Irlanda y 64% en Italia. En España se han publicado prevalencias de anti-HD de hasta el 70% (251),

aunque en algunos de estos trabajos se trataba de drogadictos portadores de HBsAg con hepatopatía aguda o crónica activa (249).

En los países de baja endemicidad de infección por VHB, la infección delta afecta también a personas politrasfundidas (254-256), por lo que se ha recomendado el empleo de un reducido número de donantes en la preparación de los derivados hemáticos a trasfundir (257).

#### TRANSMISION DEL VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA

La transmisión del VHD se realiza de forma genérica empleando los mismos mecanismos que el VHB. Por este motivo, como ya ha sido referido, las personas expuestas a sangre y derivados hemáticos, especialmente cuando intervienen mecanismos parenterales, como sucede en el caso de los CDVP (252) y en los hemofílicos (256-258), tienen mayor probabilidad de resultar infectadas.

Aunque la transmisión sexual, tanto heterosexual como homosexual, ha sido descrita (259), esta vía parece ser menos eficiente para el VHD que para el VHB (251). Se han comunicado brotes de HD en contactos heterosexuales de drogadictos infectados (113), así como una mayor frecuencia

de formas crónicas de hepatopatía delta vinculada a transmisión homosexual (260). La difusión de la infección por VHD en los colectivos homosexuales es sin duda mucho menor que la observada para el VHB. Probablemente, al igual que sucede en la transmisión del VIH, la infección delta se propaga entre los homosexuales a través de mecanismos parenterales y no parenterales (261).

En determinadas poblaciones de endemicidad intermedia o elevada para el VHB, la transmisión del VHD parece realizarse predominantemente siguiendo rutas no parenterales, percutáneas o permucosas, mediante exposición a líquidos corporales infectados a través de contactos sexuales y no sexuales en el medio familiar (262). Estos mecanismos inaparentes parecen jugar un importante papel, especialmente en comunidades deprimidas con malos hábitos higiénicos (241).

La transmisión vertical del VHD es poco frecuente, esto es así, porque la hepatopatía crónica delta es relativamente incompatible con la gestación y además porque la mayoría de los portadores crónicos del VHD tienen niveles bajos de replicación del VHB, por lo que la transmisión perinatal de ambos agentes es poco probable (263).

## HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION POR VIRUS DE LA HEPATITIS

### DELTA

La infección por VHD puede suceder en dos situaciones bien diferentes. En personas previamente susceptibles a la infección por VHB, en los que se produce la transmisión simultánea del VHB y VHD (coinfección) (264), o bien afectar a portadores crónicos del VHB, HBsAg positivos (sobreinfección) (265).

#### Coinfección

La coinfección por VHB y VHD es desde el punto de vista clínico, indistinguible de la infección única por VHB (266). Varios autores han señalado formas de presentación clínica y bioquímica de tipo bifásico, especialmente entre CDVP (113, 267). Este hecho parece estar relacionado con la expresión secuencial de los dos virus (243) y ha sido también observado experimentalmente en el chimpancé (233). En los casos de presentación bimodal de la coinfección aguda, el primer brote de citólisis estaría para algunos autores (268) paradójicamente relacionado con la liberación del HDAg, mientras que para otros (232, 269) sería debido a la infección por VHB.

El primer marcador delta en aparecer es el HDAg

tisular, seguido del HDAg sérico que sólo se detecta durante unos días o semanas (270), siendo sustituido después, las más de las veces, por anti-HD (225) de predominio IgM (264). Posteriormente aparecen, aunque no siempre, los anticuerpos tipo IgG, generalmente a títulos bajos (271). Algunas formas leves de infección pueden ser serológicamente inaparentes durante todo el curso, siendo el HDAg tisular la única evidencia de infección delta (223). En algunos casos de coinfección, la infección delta parece causar una depresión de la replicación del VHB, incluso con aclaramiento del HBsAg (244, 267). Apoya esta idea el hecho de que los niveles de DNA-VHB parecen ser menores en los casos de infección simultánea por VHB y VHD, que cuando se produce la infección única por VHB (264).

Aunque clínicamente la coinfección es prácticamente idéntica a la infección aislada por VHB, la proporción de formas severas parece ser algo más elevada, especialmente entre los drogadictos (267). La mayor severidad se ha relacionado con una respuesta exagerada frente al VHD que sería causa de daño hepático grave (242), incluso formas fulminantes (268, 272).

Con estas salvedades, la coinfección tiene un pronóstico generalmente benigno, el 90% de los pacientes se recuperan completamente y seroconvierten a anti-HBs (267)

quedando inmunizados frente a los dos virus. La proporción de casos que evolucionan al estado de portador crónico es similar a la encontrada tras la infección única por VHB (273). Se ha señalado incluso que en los casos de coinfección, el aclaramiento de los marcadores del VHB y singularmente del HBeAg, se produciría más rápidamente que en los casos de infección aislada por VHB (266), lo cual iría a favor de la inhibición delta sobre la replicación del VHB, y sugiere además que la eventual evolución a la cronicidad de algunos pacientes dependería de la acción del VHD (266).

### Sobreinfección

La existencia de una infección previa por VHB, sintomática o asintomática, proporciona las condiciones óptimas para el desarrollo de la infección por VHD, frecuentemente de carácter crónico (274). En la sobreinfección delta se produce una intensa respuesta serológica frente al VHD, caracterizada por la persistencia prolongada y a títulos elevados de anti-HD de tipo IgM e IgG (231, 233). La determinación de anti-HD-IgM parece representar el mejor método para el diagnóstico de la hepatitis crónica delta, ya que altos títulos de este marcador se correlacionan estrechamente con el diagnóstico

histológico de enfermedad hepática inflamatoria y con la presencia de HDAg intrahepático (275).

La sobreinfección delta puede clínicamente, simular una infección aguda por VHB cuando incide en pacientes de los que se desconoce su estado previo de portador de HBsAg. Otras veces se manifiesta como una exacerbación de una hepatopatía previa (265, 273, 274). Únicamente la ausencia de anti-HBc-IgM, como marcador de infección reciente por VHB, permite establecer el diagnóstico de sobreinfección (231, 267).

En la sobreinfección, al menos durante los estadios iniciales, ambos virus parecen replicar al mismo tiempo (276). La replicación simultánea puede continuar en algunos pacientes durante largo tiempo (277, 278). La infección por VHD se ha encontrado más frecuentemente en portadores de HBsAg anti-HBe positivos, que en portadores de HBsAg HBeAg positivos, y por tanto con altos niveles de replicación del VHB (235, 274). Este hecho podría ser consecuencia de la seroconversión de HBeAg a anti-HBe inducida por la alta replicación del VHD observada en algunos casos (279), o traducir simplemente el hecho de que la proporción de portadores que son anti-HBe positivos es mayor que la de HBeAg positivos y por tanto, la probabilidad de infectarse de los primeros es mayor (277). La inhibición del VHB podría además, no ser debida a un efecto directo de la replicación

de VHD, ya que se ha observado en portadores de HBsAg sobreinfectados por virus de la hepatitis A (280) y virus de la hepatitis noA-noB (281), presumiblemente en relación con la capacidad de liberación de interferón de algunos pacientes (278).

Ya sea por efecto directo o indirecto de la replicación del VHD, en ocasiones se llega a comprometer la del propio VHB, haciéndose indetectable el nivel de HBsAg (242). La inhibición, rara vez llega a ser tan intensa como para suprimir la síntesis del VHB, lo cual acabaría provocando el aclaramiento del VHB y del VHD (242). Este desenlace sin embargo, ha sido descrito (282) y en algunas zonas geográficas como en Japón sería relativamente común (283).

La probabilidad de aparición de formas fulminantes está incrementada en la sobreinfección delta (113, 268), traduciendo una exagerada respuesta inmunitaria responsable de necrosis hepática masiva (246). Así en un estudio multicéntrico (272) realizado en ocho países de Europa, Africa, Asia y América, la infección delta (sobreinfección o coinfección) fue responsable del 30% de las hepatitis fulminantes.

A diferencia de la coinfección, la sobreinfección delta, tiene generalmente un curso crónico (231). Se ha

señalado en este sentido, que el riesgo de evolución a la cronicidad sería más elevado para los poseedores del antígeno HLA-DR2 de histocompatibilidad (284). El pronóstico de la sobreinfección puede depender del estado hepático previo del portador de HBsAg (285), siendo peor en aquellos pacientes con hepatopatía previa inducida por el VHB (112) al acelerarse rápidamente el daño hepático. Sin embargo, el riesgo de evolución a la cronicidad es también considerable cuando la infección delta se produce en portadores "sanos" de HBsAg, por lo que en cualquier caso el pronóstico de la sobreinfección es siempre mucho peor que en la coinfección, al asociarse con elevada frecuencia a hepatitis crónica activa y cirrosis hepática (267, 270). Por otro lado se ha señalado, que entre los portadores de HBsAg y de anti-HD aparentemente sanos, las pruebas de función hepática son anormales con una frecuencia cuatro veces superior a la hallada en portadores ordinarios de HBsAg (286).

Finalmente, el pronóstico parece ser peor para los pacientes anti-HBe positivos, ya que más del 50% desarrollarían cirrosis hepática en pocos años (287).

### I.3. PROFILAXIS DE LA INFECCION POR VIRUS DE LA HEPATITIS B

#### INMUNIZACION ACTIVA FRENTE A LA HEPATITIS B

Las primeras experiencias sobre una vacuna frente al VHB se remontan a 1971, en que Krugman (288) publica los resultados obtenidos con una vacuna preparada por ebullición durante un minuto de suero de pacientes infectados por VHB. La administración de este preparado a niños susceptibles no provocaba infección, y además daba lugar a la aparición de anticuerpos que tenían carácter protector (288). Investigaciones posteriores de distintos autores dieron como resultado las llamadas vacunas de la primera generación, o plasmáticas, por parte del Instituto Merck (289) y del Instituto Pasteur (290). Más recientemente, la aplicación de técnicas de recombinación genética (291), han permitido la obtención de las vacunas de la segunda generación o recombinantes (292), actualmente, ampliamente utilizadas.

#### Vacunas de la primera generación

Las vacunas de la primera generación, o vacunas plasmáticas (PDV) ("plasma-derived vaccines"), se preparaban a partir de plasma de portadores asintomáticos de HBsAg, con

escaso o nulo contenido en viriones completos y por tanto sin riesgo de infecciosidad (293). Las formas de purificación en la vacuna Merck (Heptavax-B) y Pasteur (Hevac B) diferían en varios aspectos, pero en ambas la inactivación de posibles agentes virales contaminantes se realizaba con formol. La difusión en el uso de las vacunas plasmáticas, coincidió en el tiempo con la expansión del SIDA, por lo que surgieron numerosos temores ante la posibilidad de que la vacuna anti-HB pudiera vehicular al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Afortunadamente, tales temores pudieron ser descartados en varios estudios (294-298). Actualmente por varios motivos, entre ellos el menor coste de las vacunas recombinantes, las vacunas plasmáticas han dejado de ser empleadas.

Las vacunas plasmáticas demostraron su eficacia en distintos grupos de población. Entre los estudios pioneros, cabe citar los dirigidos por Szmunes y Francis en comunidades de homosexuales masculinos (54, 299, 300). Estos autores obtuvieron títulos de anti-HBs en el 96% y 85% respectivamente, de los vacunados con 3 dosis, si bien, el peor resultado de Francis fué atribuido a condiciones de conservación de la vacuna, más que al hecho de haber empleado dosis más reducidas, 20 µgr. frente a 40 µgr. de Szmunes (54).

En personal sanitario las vacunas plasmáticas dieron, así mismo, excelente resultado (301-304). Entre las causas de peor respuesta a la vacunación en personas inmunocompetentes, están la mayor edad (305), obesidad (306), administración intraglútea (307, 308) y factores de tipo genético como sucede en individuos con una elevada población de linfocitos supresores, que altera la respuesta inmune normal a la vacunación (309).

En determinados grupos con deficiencias inmunitarias como los hemodializados, las vacunas plasmáticas demostraron, en general, ser menos inmunogénicas que en la población normal, tanto en la proporción de individuos que desarrollaban anti-HBs como en los títulos alcanzados (310, 311), sin embargo, en algunos estudios los resultados obtenidos en pacientes hemodializados fueron similares a los observados en el staff (312).

Otros grupos de población en que las vacunas plasmáticas mostraron ser eficaces fueron los consumidores de drogas por vía parenteral (CDVP) (313), y los deficientes mentales, incluidos los afectados por el síndrome de Down (314-315).

La vacuna plasmática anti-hepatitis B no sólo ha sido empleada con éxito en condiciones de preexposición, sino que también ha demostrado su eficacia en condiciones de

postexposición, conjuntamente con la gammaglobulina específica (HBIG) (317), ya que tal asociación, no solo no interfiere la respuesta vacunal, si no que produce un título inmediato y elevado de anticuerpos protectores anti-HBs (318). La inmunización activo-pasiva postexposición tiene su principal indicación en la prevención de la transmisión perinatal (186, 319), consiguiendo proteger al 90% de los recién nacidos de madre HBsAg y HBeAg positiva, y mejorando por tanto la eficacia protectora (75%) y la duración de la exclusiva inmunización pasiva (320).

En adultos sanos la dosis recomendada de PDV es de 1 ml., conteniendo 20 µgrs. de HBsAg, 0.5 mgrs. de hidróxido de aluminio como adyuvante y 50 mgrs. de thiomersal. La vía de administración es la intramuscular en el deltoides. La pauta standar incluye tres dosis, las dos primeras separadas por un intervalo de 1 mes, y una tercera dosis ("booster") seis meses después de la primera. En los menores de 10 años las dosis son de 10 µgrs., y en los hemodializados o en situaciones de inmunodeficiencia de 40 µgrs. En ambos casos la pauta de tres dosis a los 0, 1 y 6 meses, es la misma (321, 322). La vacuna debe ser almacenada a 2-8 °C. La congelación previa reduce considerablemente la inmunogenicidad de la vacuna (323).

No se han registrado complicaciones de relieve

asociadas al empleo de vacuna plasmática. En un amplio sistema de vigilancia creado por la FDA, los CDC y los fabricantes de la vacuna, se recogieron durante un periodo de 3 años, 9 casos de síndrome de Guillen-Barré entre 850000 vacunados, única complicación cuya ocurrencia superó a lo esperado, sin embargo, en ningún caso pudo establecerse una asociación epidemiológica concluyente (324). Complicaciones menores, especialmente en relación con la primera dosis, incluyen enrojecimiento, dolor local y febrícula en una pequeña proporción de vacunados (304).

La vacunación de portadores crónicos de HBsAg no tiene ningún efecto protector, pero tampoco es causa de manifestaciones adversas (325). La vacunación de individuos con anticuerpos anti-HBs no es necesaria y no tiene tampoco efectos adversos, dando lugar a un aumento en el título de éstos anticuerpos (322).

#### Vacunas de recombinación genética

Las técnicas de recombinación genética del DNA han permitido expresar el HBsAg del VHB en células procariotas y eucariotas (9, 326-328). La recombinación del gen S, que codifica el HBsAg en éstas células permite obtener partículas de HBsAg similares a las encontradas en el plasma de los individuos infectados (329). La secuencia de aminoácidos del

DNA del VHB que codifica el HBsAg, es aislado por endonucleasas de restricción y fusionado con un plásmido vector, a través del cual se realiza la clonación en la célula elegida (330). A diferencia del resto de células eucariotas, el HBsAg expresado por las levaduras (*Saccharomyces Cerevisae*) no es secretado por la célula, sino que debe obtenerse por lisis y purificación de la misma. El producto final es esterilizado por filtración, tratado con formol, absorbido con hidróxido de aluminio y preservado con thiomersal (292).

La vacuna recombinante actualmente comercializada es producida por la levadura común o *Saccharomyces Cerevisae*, microorganismo diariamente ingerido como componente del pan o de la cerveza. Dos laboratorios fabrican vacunas obtenidas de levaduras (YDV) ("yeast derived vaccines"), Merck Sharp and Dome (Recombivax-HB) y Smith Kline Biologicals (Engerix-B), ésta última es la disponible en España. Ambas vacunas contienen el subtipo "adw" del HBsAg en forma no glicosilada (P24 HBsAg) (292, 330), a diferencia de las vacunas plamáticas en las que el 25% de las partículas están glicosiladas (331). La pureza del polipéptido P24 de las YDV es superior al 95%, hecho confirmado por la falta de respuesta inmune a proteínas de la levadura, demostrada por la ausencia de incremento en el nivel de anticuerpos anti-

levadura, IgG e IgE, después de pautas completas de vacunación (332). Así mismo, los niveles de DNA de la levadura por dosis de vacuna, son inferiores a 10 picogramos (332).

Varios estudios realizados en chimpancés demostraron que la eficacia de la YDV era análoga a la de la PDV (292, 333, 334), y que al igual que ésta, la vacunación con el subtipo "ad" provee inmunidad cruzada frente al virus heterólogo "ay" (301, 333). Así mismo, el empleo de péptidos sintéticos para valorar la cantidad, calidad y especificidad de los anticuerpos anti-HBs inducidos por YDV y PDV arroja resultados similares (292, 335, 336), asegurando la identidad de los epitopes antigénicos del determinante "a" de los dos tipos de vacuna (337, 338).

#### INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA DE LA VACUNA OBTENIDA DE LEVADURAS

Varios estudios realizados en adultos sanos han demostrado que la inmunogenicidad de la vacuna recombinante obtenida de levaduras es comparable a la de la vacuna plasmática (339-341). Sin embargo, algunos autores han señalado que la respuesta inmune en una primera fase, podría tener un desarrollo más lento (342-345). Hollinger (346), ha

apuntado la posibilidad de que esta peor respuesta inicial pudiera estar relacionada con el contenido lipídico del antígeno producido por las levaduras, o con la no glicosilación de éste polipéptido (333, 347). Otros investigadores, monitorizando la cinética de los anticuerpos anti-HBs inducidos por la vacunación durante 12-24 meses, demuestran que al cabo de varios meses no existen diferencias significativas entre los vacunados con YDV y PDV, ni en las tasas de seroconversión, ni en los títulos de anti-HBs (348, 349) (TABLAS 3 y 4). Así Just (349), empleando distintas dosis de 10, 20 y 40 µgrs. de YDV y con la pauta de 0. 1 y 6 meses, encuentra 1 mes después de la tercera dosis, tasas de seroconversión entre 97.8 y 100%. Con la misma pauta, y dosis de 20 µgrs. de PVD, el título de anti-HBs alcanzado es aproximadamente el doble que el obtenido con las diferentes dosis de YDV; sin embargo, 11 meses después de la tercera dosis los títulos de anti-HBs fueron similares en todos los grupos (349).

Las mujeres responden a la vacunación con YDV, mejor que los varones y con títulos de anticuerpos más elevados (350, 351). La edad tiene un efecto definitivo en la respuesta a la vacuna, los sujetos más jóvenes responden más rápidamente y alcanzan títulos de anti-HBs más elevados que las personas de más edad (351, 352). Entre adultos jóvenes,

la tasa de seroconversión con dos dosis es ya del 80%, alcanzando el 100% después de la tercera dosis (353). Milne, en Nueva Zelanda encuentra tasas de seroconversión superiores al 98% en niños de 3-10 años (354) y de 12-14 años (355), a los que administra dosis entre 2.5 y 10 µgrs. a los 0. 1 y 6 meses, obteniendo con dosis más altas títulos más elevados en ambos grupos de edad.

La indicación de vacunación activo-pasiva, asociando vacunación con inmunoglobulina específica, para la protección de recién nacidos de madre HBsAg positiva ha sido bien establecida (186, 319, 356). Sin embargo ésta pauta puede ser de difícil aplicación en países con escasos recursos económicos y alta prevalencia de portadores de HBsAg (357), ya que requiere el cribaje previo de todas las embarazadas y la consecuente administración de HBIG en los casos indicados (358). La demostración de que la vacunación aislada con YDV induce a elevadas tasas de seroconversión, con una eficacia protectora del 95%, e incluso superior (359, 360), permite simplificar y reducir considerablemente el costo de la vacunación en masa de los recién nacidos en áreas de alta endemia (358).

La YDV ha sido así mismo probada en distintos grupos de riesgo de infección por VHB. Los resultados obtenidos en el caso de los homosexuales son hasta cierto

punto contradictorios, ya que se han encontrado tasas de seroconversión similares a las de la población sana heterosexual (361), pero también tasas más reducidas. Así Odaka y cols. (362) en un ensayo clínico, randomizado, a doble ciego, encuentra peor respuesta en los homosexuales vacunados con YDV, que en los vacunados con PDV, con tasas de seroconversión de 74% y 88% respectivamente, siendo la tasa de no respondedores vacunados con YDV más de 13 veces superior en los VIH seropositivos vs. los VIH seronegativos (362). Controlando la influencia que pudiera tener la desigual distribución de la infección por VIH en los grupos vacunados con YDV y PDV, persistía la peor respuesta en el primer grupo, hecho que podría estar relacionado con la menor dosis empleada por Odaka (10 µgrs.), frente a los 20 y 40 µgrs. de otros autores (361).

La respuesta a la vacunación con YDV en pacientes sometidos a hemodiálisis es, cuando se emplean las mismas dosis, similar a la obtenida con PDV (363, 364). La generalizada peor respuesta a la vacunación en pacientes hemodializados está probablemente relacionada con deficiencias en la inmunidad celular (365). Con YDV se han encontrado tasas de seroconversión de 54%-55%, empleando respectivamente pautas de 0, 1 y 2 meses y 0,1 y 6 meses y dosis de 40 µgrs. (363), éstos mismos autores sugieren la

preferencia por la primera pauta, ya que, aunque requiere una cuarta dosis al 12º mes, induce a una protección más rápida. Se ha propugnado la conveniencia de realizar la vacunación de pacientes con insuficiencia renal crónica, antes del comienzo de la diálisis, ya que en éstas condiciones la inmunogenicidad de la vacuna es mayor (366).

La experiencia, todavía limitada de vacunación en hemofílicos señala elevadas tasas de seroconversión (98%) y altos títulos (1096 UI/l.) (367), valores comparables a los conseguidos con PDV (368). Así mismo resultados comparables han sido obtenidos en la vacunación de pacientes con talasemia (369).

La vacunación con YDV en sujetos que no habían respondido previamente a la vacunación con PDV (no respondedores), induce a la formación, en una escasa proporción de vacunados, de títulos bajos de anticuerpos, que además desaparecen precozmente (370, 371). En sujetos vacunados con PDV, la ausencia de respuesta a la vacunación se ha observado en individuos con un alto número absoluto y relativo de linfocitos supresores (309) y disminución del cociente T4/T8 (372). Al parecer cierta proporción de individuos de la población humana no tiene una apreciable respuesta inmune frente a antígenos extraños procedentes de exposición natural o inmunización artificial planeada (373).

Varios investigadores han relacionado la falta de respuesta a la vacunación, con PDV o YDV, con determinados subtipos de antígenos HLA, especialmente B8, DR3, DR7, DR4 y otros (370, 371, 374). Estos antígenos parecen así modular la respuesta del huésped a la vacunación. De la misma manera, se ha señalado su influencia en el curso clínico de la infección por VHB (375) y la sobreinfección por virus de la hepatitis delta (284).

#### PAUTAS DE VACUNACION Y DOSIS

La vacuna recombinante obtenida de levaduras ha sido ensayada con distintas pautas y dosis (348, 352, 376). La mayor parte de estos trabajos se han orientado a investigar la inmunogenicidad y eficacia de dosis de 2.5, 5, 10, 20 y 40 µgrs., se han probado incluso, dosis tan bajas como 1.25 y 0.625 µgrs., habiéndose establecido que la dosis efectiva mínima para adultos jóvenes, debe ser mayor de 5 µgrs. (376). Para asegurar una protección prolongada, compensar variaciones individuales en la respuesta inmunitaria, y posible pérdida de potencia durante el almacenamiento se recomienda sin embargo, el empleo de dosis de 20 µgrs. (348, 377, 378) para todas las edades. En

determinados grupos de personas, cuya respuesta inmunitaria pudiera esperarse deficiente, como son los hemodializados, es preferible utilizar dosis de 40 µgrs. (363, 379).

La pauta vacunal más empleada es una primera dosis al tiempo 0 (cero), una segunda dosis al cabo de 1 mes, y una tercera a los 6 meses de la primera (pauta de 0, 1 y 6 meses ó 0, 30 y 180 días). En determinadas situaciones en que pueda requerirse una rápida protección, es preferible la pauta de 0,1 y 2 meses (363). Sin embargo, en estos casos, los títulos finalmente alcanzados son más bajos (348) por lo que se recomienda dar una cuarta dosis a los 12 meses de la primera, para obtener una protección más prolongada. Se han ensayado pautas más cortas, de 0, 2 y 6 semanas, este régimen podría estar indicado en condiciones de postexposición, p.e. después de una inoculación accidental de sangre contaminada (380).

La vía de administración de la YDV, al igual que la vacuna plasmática, es la i.m. profunda en el deltoides (379). En los recién nacidos y niños pequeños es preferible emplear la cara anterolateral del muslo. La vía subcutánea, a igualdad de dosis es menos inmunogénica, tanto en términos de tasas de seroconversión, como en títulos alcanzados (343, 381).

Con la finalidad de reducir el coste de los

programas de vacunación (382), se ha investigado la inmunogenicidad de la vía intradérmica (i.d.), empleando bajas dosis (383-385). En algunos casos la vía intradérmica con 3 dosis de 2 µgrs., ha proporcionado resultados comparables a la vía i.m. (385, 386), sin embargo, esta técnica es difícilmente reproducible, y se ha asociado a frecuentes reacciones locales (387) e hiperpigmentación de la piel en el sitio de la inyección (388), por lo que no parece recomendable, por el momento, su empleo sistemático.

#### EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA VACUNACION CON YDV

Los efectos secundarios observados tras la inmunización con YDV, son similares a los detectados con la vacuna plasmática. Un 17% de vacunados experimenta enrojecimiento en el punto de la inoculación (379), y un 5-20% síntomas sistémicos leves, como fiebre moderada, cefalea, astenia y náuseas (339, 377). Se ha comunicado algún caso de reacciones de hipersensibilidad a las 48 horas de administrar la segunda dosis de vacuna (389, 390).

## DURACION DE LA INMUNIDAD ADQUIRIDA

Varios estudios han demostrado que el nivel de anticuerpos anti-HBs, inducido por la vacuna disminuye sustancialmente en los 5 años que siguen a la vacunación (391, 392). En el ya clásico trabajo de Hadler, realizado en un grupo de homosexuales, de los que alcanzaron títulos superiores a 9.9 UI/l., a los 5 años, un 15% habían perdido los anticuerpos, y un 27% tenían niveles inferiores a 10 UI/l. (391). Este mismo estudio llega a la conclusión, actualmente ampliamente admitida, de que el nivel mínimo protector se sitúa en 10 UI/l. de anti-HBs.

El título de anticuerpos disminuye en los años que siguen a la vacunación, sin embargo, y aunque el riesgo de infección aumenta cuando los títulos de anti-HBs son muy bajos o indetectables, las consecuencias de la infección son casi siempre inocuas, ya que no causan viremia detectable, inflamación hepática o enfermedad clínica (379, 391).

La disminución en el nivel de anticuerpos en los meses y años que siguen a la vacunación es relativamente independiente de la concentración inicial de anti-HBs. La disminución es exponencial con diferentes periodos de vida media, que aumenta en los 3, 4, 5 y 6 meses posteriores a la administración de las 3 primeras dosis, y es seguida de un

periodo constante de 12 meses (393). Predicciones basadas en estudios previos con PDV (357, 394), sugieren que la vacunación con 3 dosis de YDV, a los 0, 1 y 6 meses, no requiere para la mayoría de las personas, dosis de revacunación hasta 4-5 años después (395). Esto es así además, porque aunque aproximadamente un tercio de los adultos sanos que inicialmente respondieron bien a la vacunación, tienen al cabo de 5 años, títulos de anti-HBs inferiores a 10 UI/l. (391, 396), la persistencia de la memoria inmunológica confiere un plazo de protección más prolongado, como se ha evidenciado por la rápida respuesta a dosis "booster" (recuerdo) de vacuna (397).

Las posibles opciones a adoptar en materia de revacunación anti hepatitis B (391, 393) son tres. La primera es no revacunar, y confiar en la memoria inmunológica para evitar graves complicaciones si se produce la infección. La segunda posibilidad es revacunar a plazos regulares, p.e. 5 años, sin valoración previa de los niveles de anti-HBs. Una tercera opción es determinar el título de anticuerpos un mes después del primer "booster" (mes 60 ó 120, según pauta elegida), y administrar el siguiente "booster" antes de alcanzar el nivel mínimo protector. La primera estrategia es de difícil justificación. La segunda puede ser aceptable en grupos de personas inmunocompetentes con riesgo relativamente

bajo (379). La tercera opción tiene la ventaja de basarse en una predicción individual, debiéndose practicar la revacunación al tiempo en que el nivel de anti-HBs se espere sea inferior a 100 UI/l. y mayor de 10 UI/l. (393) (TABLA 5).

Finalmente, varios estudios han constatado que la YDV puede ser utilizada con éxito en la revacunación de personas inicialmente vacunadas con PDV (340, 348, 393, 398), incluyendo grupos con títulos de anti-HBs previos a la revacunación, bajos o indetectables (340), e independientemente de la dosis empleada en la primovacunación.

#### INDICACIONES DE LA VACUNACION

Las indicaciones de la vacunación antihepatitis B derivan lógicamente del riesgo de infección de cada grupo de población. En áreas mundiales hiperendémicas como el sudeste asiático (9), donde la transmisión es fundamentalmente vertical (319, 399), en Africa tropical (400), así como en regiones de endemicidad intermedia, es conveniente la vacunación precoz de todos los niños, muy especialmente de los recién nacidos de madre HBsAg positiva (8, 401) en combinación con HBIG (402). La OMS recomienda la inclusión,

en éstas áreas, de la vacunación sistemática antihepatitis B, en el Programa Ampliado de Vacunación ("Expanded Programme on Immunization", EPI) (403).

En regiones geográficas de baja endemicidad, como son Europa (excepto el Este europeo), Estados Unidos, Canadá y Australia (7, 9) parece más razonable, por el momento, restringir la vacunación a los grupos de riesgo, o al menos, estos grupos deben recibir, una atención prioritaria (404).

#### Profilaxis Preexposición

La inmunización activa está indicada en los siguientes grupos de riesgo:

1. Personal sanitario.

El riesgo de infección por VHB en el personal sanitario, está en relación con la frecuencia de exposición a sangre y fluidos corporales, y la probabilidad de sufrir inoculaciones accidentales (152). Aunque el riesgo varía de unos centros a otros, de unos a otros hospitales, y dependiendo de servicios, parece más elevado entre el personal de diálisis, banco de sangre, laboratorios, cirugía, flebotomistas, anatomopatólogos, dentistas e higienistas dentales (148, 149, 156, 405-407), así como el personal de los servicios de Urgencias, donde la dinámica de trabajo, favorece la exposición accidental a material contaminado

(408). La indicación de inmunizar al personal sanitario, se vé además avalada en la necesidad de evitar que se convierta en portador crónico, y actuar como fuente de infección para los pacientes (409-411).

Los estudiantes de medicina, enfermería, odontología... y otras personas en proceso de aprendizaje, tienen precisamente por ésta razón un riesgo elevado (412), por lo que se ha recomendado la vacunación de éstos colectivos (413).

2. Personas en instituciones para deficientes mentales.

Las personas susceptibles que viven o trabajan en éstos centros deben ser vacunadas frente a la hepatitis B (413). El riesgo se relaciona con la exposición a sangre mediante arañazos, mordeduras, secreciones diversas como saliva, y probablemente otras formas de contacto íntimo no sexual (183, 414-416).

3. Pacientes en programa de hemodiálisis.

A pesar de la peor respuesta a la inmunización activa antihepatitis B en relación con otros grupos (406), las personas sometidas a hemodiálisis periódica deben ser vacunadas (8, 417, 418).

4. Homosexuales masculinos activos.

Los homosexuales masculinos activos constituyen un

importante grupo de riesgo (173, 175) en que la vacunación es prioritaria con independencia de la edad, o duración de la actividad homosexual (413, 419). La transmisión de la infección se realiza a través de múltiples mecanismos (170, 177), además la elevada frecuencia de infección concomitante por VIH en estos colectivos, parece favorecer altos niveles de replicación del VHB, y por tanto alta contagiosidad (420).

Los primeros ensayos de eficacia a gran escala de la vacuna plasmática fueron, de hecho, realizados en comunidades de homosexuales americanos (54, 299).

#### 5. Consumidores de drogas por vía parenteral.

La infección por VHB es particularmente frecuente en los CDVP (421-423). La elevada prevalencia de HBsAg encontrada en CDVP de diferentes países de baja y mediana endemividad, es similar e independiente de la proporción de portadores en la población general, lo que demuestra que la fuente de infección de los CDVP son otros CDVP (150), y las tasas de ataque elevadas.

La inmunización está indicada tan pronto comienza el consumo de drogas (413). La alta probabilidad de coinfección y sobreinfección por VHD, es además un importante argumento añadido para proteger a estas personas (243). Sin embargo se trata de colectivos cuya incorporación a los programas de vacunación, y permanencia en los mismos presenta

numerosas dificultades.

#### 6. Receptores de productos hemáticos.

Los pacientes con trastornos de la coagulación que reciben regularmente concentrados hemáticos, como sucede con los talasémicos y los hemofílicos, deben ser vacunados contra la hepatitis B, tan pronto como su condición se identificada (367, 369).

#### 7. Contactos domésticos y sexuales de portadores crónicos del VHB.

Actualmente está sólidamente documentado que los convivientes de portadores crónicos de HBsAg, especialmente aquellos que mantienen una relación sexual, tienen mayor probabilidad de resultar infectados por el VHB (180, 424). Aunque el riesgo es, además, presumiblemente mayor para los contactos de portadores con evidencia de lesión hepática (425) y de portadores pediátricos (426), está indicado el "screening" de todos los convivientes y la vacunación de los susceptibles (179, 182).

Las familias que adoptan niños procedentes de países de alta endemicidad (181) deben descartar la presencia de HBsAg, o en caso contrario proceder a la vacunación de todos los miembros susceptibles de la familia (413).

#### 8. Otros contactos de portadores del VHB.

El contacto esporádico con portadores en escuelas o lugares de trabajo no representa, en general, un riesgo apreciable de infección por VHB (413). Sin embargo, debe considerarse la conveniencia de vacunar a las personas en estrecho contacto con deficientes mentales cuyo comportamiento, pueda suponer riesgo para sus compañeros y personal de estos centros (184, 427).

#### 9. Ingresados en centros penitenciarios.

El elevado riesgo de infección por VHB de los reclusos ya ha sido comentado. Los CDC (413), conceptúan a los ingresados en prisiones como grupos en que la vacunación debe ser considerada.

#### 10. Heterosexuales promiscuos.

Las personas con elevado número de contactos sexuales con personas diferentes, constituyen también, un importante grupo de riesgo de infección por VHB (173). Los centros de diagnóstico y tratamiento de enfermedades de transmisión sexual, representan una forma de acceso a estos colectivos, para su inclusión en programas sistemáticos de vacunación (428). Las prostitutas, cuya prevalencia de marcadores está estrechamente relacionada con el número de años de prostitución, (178) se encuadran en esta categoría y deben ser vacunadas frente a la hepatitis B (429).

#### 11. Viajeros internacionales.

Debe considerarse la conveniencia de vacunar a los viajeros internacionales a áreas endémicas, valorando la duración de la estancia en estas zonas, así como el tipo de relación a mantener con la población local (379). Con la finalidad de conseguir en corto plazo un mayor grado de protección, puede recomendarse la pauta de 0, 1 y 2 meses.

Profilaxis postexposición. Inmunización activo-pasiva.

La combinación de la inmunización activa (vacunación) y pasiva (HBIG), en situaciones de postexposición, está indicada (413) en los siguientes casos:

1. Exposición perinatal en hijos de madre HBsAg positiva.

Los recién nacidos de madre HBsAg positiva y HBeAg positiva tienen una probabilidad de 70-90% de resultar infectados, el 85-90% de ellos de forma crónica (186, 399). Como ya ha sido comentado, cuando la madre es HBsAg positiva pero HBeAg negativa, los niños pueden también, aunque en menor proporción, ser infectados y desarrollar con mayor probabilidad formas severas, incluso fulminantes de enfermedad (188, 189). Por estas razones está indicada la protección de todos los nacidos de madre HBsAg positiva, con independencia de la situación del sistema e/anti-e. Ello requiere el "screening" previo de todas las embarazadas que

por su lugar de nacimiento o residencia, enfermedades que padezcan, trabajo que realizan o pautas de conducta pueda incluirse en algún grupo de riesgo de infección por VHB (413).

Con la finalidad de conseguir una rápida protección, es importante administrar una dosis única de 0.5 ml. de HBIG i.m. dentro de las primeras 12 horas del nacimiento (402). La pauta de vacunación incluye 3 dosis de 20 µgrs. de YDV en los tiempos 0, 1 y 6 meses, razones de fuerza mayor permiten demorar la administración de la primera dosis hasta el séptimo día del nacimiento (356, 402). En estas condiciones la eficacia protectora de la inmunización activo-pasiva es del 85-95% (186, 320, 356, 402).

## 2. Exposición sexual a persona HBsAg positiva.

En el caso de contacto sexual esporádico con persona HBsAg positiva, se recomienda la administración i.m. en dosis única de 0.06 ml./Kg. de peso, en los 14 días que siguen a la exposición (413). Debe valorarse la conveniencia de iniciar una pauta completa de vacunación si se prevee una persistencia del riesgo.

## 3. Exposición a sangre que contiene (o puede contener) HBsAg.

La exposición accidental percutánea o permucosa a

sangre HBsAg positiva o sospechosa de serlo, habitualmente sucede en personas que son candidatas a la vacunación, como es el personal sanitario. Tal contingencia plantea una difícil decisión respecto a las medidas a tomar que dependen de: 1. el estado vacunal de la persona expuesta, 2. si la fuente de infección es conocida o desconocida, 3. si el HBsAg de la fuente es conocido o no lo es (413). Las medidas a adoptar, siguiendo las recomendaciones de los CDC se resumen en la TABLA 6.

II. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS.

## II. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

En diversos países, la infección por virus de la hepatitis B se encuentra ampliamente distribuida entre las personas ingresadas en centros penitenciarios. Comparativamente, en España y en Cataluña la difusión de la infección en la población reclusa parece situarse dentro de las cotas altas.

La población penitenciaria de cualquier país está fundamentalmente constituida por sectores de población marginal, entre los que destacan por su importancia absoluta y relativa los CDVP. Los CDVP presentan, con independencia del nivel endémico de infección por VHB, de la población general del entorno, tasas de infección muy elevadas. La tendencia compulsiva al consumo de drogas, conduce a la comisión de delitos como forma de financiación y posteriormente al encarcelamiento.

Los Centers for Disease Control recomiendan de forma genérica la vacunación anti-hepatitis B de los CDVP y consideran a los ingresados en prisión como grupos en los que la vacunación debe ser valorada.

Estos hechos permiten considerar la oportunidad de desarrollar programas de vacunación anti-hepatitis B en la

población reclusa. Independientemente de que la propia estancia en prisión pudiera contribuir a la propagación de la infección por VHB, a través de distintas formas de contacto personal o mediante el empleo en común de diversos utensilios, jeringuillas incluidas, el encarcelamiento puede suponer una forma de llegar a sectores de población que por su estilo de vida y niveles de información y educación sanitaria, son de otro modo, muy poco accesibles.

En nuestro medio, la infección por virus de la hepatitis delta, está prácticamente limitada a los CDVP, y en menor medida a los usuarios de productos hemáticos. La vacunación anti-hepatitis B resultaría también una forma eficaz de prevención de la hepatitis delta.

La vacunación sistemática de los ingresados en centros penitenciarios presenta sin embargo, una serie de dificultades, principalmente, porque la adherencia a un programa vacunal relativamente prolongado en el tiempo, puede ser baja a causa sobre todo, de las específicas connotaciones de los reclusos, muy especialmente si se produce la excarcelación antes de haber concluido la pauta completa de 3 dosis.

Dado que se trata precisamente, de una población con una prevalencia de infección muy alta, la vacunación requiere el estudio previo de la situación inmunitaria de

cada recluso, con el fin de excluir de la misma a los ya inmunizados tras exposición natural y a aquellos actualmente infectados. Esta circunstancia, brinda la oportunidad de estudiar características y factores de riesgo presuntamente relacionadas con la infección y el estado de la misma.

A partir de estas consideraciones, el objetivo fundamental del presente trabajo, a realizar en tres centros penitenciarios de Cataluña, sería investigar la utilidad de las campañas de vacunación en los reclusos basada en lo siguiente:

1º Demostración de la inmunogenicidad de la vacunación anti-hepatitis B en la población reclusa -en términos de tasas de seroconversión y títulos alcanzados- así como la influencia en la respuesta del CDVP y de la infección por VIH.

2º Determinación de la factibilidad de un programa de vacunación anti-hepatitis B, en base a la aceptación del cribaje ("screening") serológico prevacunal y a la adherencia al calendario vacunal establecido.

Objetivos adicionales del estudio son:

1º Esclarecer si la permanencia en prisión constituye en sí misma un factor de riesgo de infección por los virus de la hepatitis B y D.

2º Describir el papel que juegan determinadas características personales y otros factores de riesgo de los reclusos sobre la infección por VHB.

3º Valorar la importancia relativa del CDVP sobre la infección por los virus de la hepatitis B y D.

4º Interpretar el significado de la presencia aislada de anti-HBc y de anti-HBs, en el examen prevacunal.

III. MATERIAL Y METODOS.

### III. MATERIAL Y METODOS.

#### III.1. POBLACION ESTUDIADA.

##### AMBITO DEL ESTUDIO

El presente trabajo ha sido realizado en tres centros penitenciarios (CP) para hombres de Cataluña: El CP de Jóvenes de Barcelona (CPJ), el CP Lérida 2 de Lérida (CPL) y el CP de Tarragona (CPT).

El CPJ es una prisión para jóvenes entre 16 y 21 años que acoge una elevada proporción, aproximadamente 2/3, de reclusos "preventivos", es decir con causas judiciales pendientes, y en menor medida reclusos "penados", en los que ya ha sido dictada sentencia. La prisión es también un centro de detención de jóvenes. Estas características determinan que el índice de rotación y la proporción de reingresos, sea muy elevada en este CP, lo cual es una dificultad objetiva para desarrollo de cualquier programa de intervención a medio o largo plazo.

El CPL es en muchos aspectos una prisión de

características opuestas, en donde estan internados exclusivamente reclusos penados, principalmente con condenas largas. La rotación de presos es relativamente baja y la edad lógicamente más elevada que en el CP anterior.

El CPT representa en varios sentidos una situación intermedia entre el CPJ y el CPL, ya que acoge tanto a reclusos preventivos como penados con condenas cortas o largas. Incluye así presos de todas las edades a partir de la edad penal de 16 años.

#### RECLUSOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO SEROLOGICO Y DE FACTORES DE RIESGO

Inicialmente fueron incluidos en la investigación de marcadores serológicos y de factores de riesgo de infección por virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis Delta, la totalidad de los reclusos ingresados en cada CP el día de comienzo del estudio, más todos los nuevos ingresos durante un periodo de 7 meses en el CPJ, 6 meses en el CPL y 4.5 meses en el CPT. Aunque lógicamente la participación de los internos era voluntaria, más del 98% de los mismos en cada CP, aceptaron su inclusión en el estudio seroepidemiológico. No se investigaron las posibles causas ni

características de los no participantes. Fueron en principio excluidos aquellos reclusos que previsiblemente iban a permanecer en el centro menos de 72 horas, aspecto que afectó de modo casi exclusivo al CPJ (detenidos). Cuando esta presunción no se vió confirmada fueron posteriormente incorporados a la investigación.

Se estudiaron un total de 1742 reclusos, cuya distribución por CP y tiempo de entrada en el estudio fué la siguiente: 686 del CPJ (1.10.87 - 1.05.88), 623 del CPL (1.11.87 - 1.05.88) y 433 del CPT (15.12.87 - 1.05.88).

#### RECLUSOS A VACUNAR

Fueron seleccionados para ser vacunados todos los reclusos negativos para HBsAg, anti-HBc y anti-HBs, así como aquellos que resultaron positivos aislados para anti-HBs (ninguno había sido previamente vacunado frente a la hepatitis B).

La población objeto de vacunación resultó ser de 705 personas: 328 del CPJ, 182 del CPL y 195 de la prisión de Tarragona.

## RECLUSOS EN QUE SE DETERMINO LA INMUNOGENICIDAD DE LA VACUNA

Con la finalidad de conocer las tasas de seroconversión a anti-HBs y títulos alcanzados, se practicaron extracciones de sangre en dos momentos. Al 60 mes de la 1ª dosis de vacuna, es decir inmediatamente antes de de la administración de la 3ª dosis (2ª extracción o 1ª postvacunal), y a los 30-60 días de 3ª dosis (3ª extracción o 2ª postvacunal). La 2ª extracción se realizó en 205 reclusos: 72 del CPJ, 98 del CPL y 35 del CPT. La 3ª en 113: 39, 56 y 18 respectivamente.

La inmunogenicidad de la vacuna se relacionó con la existencia previa de anti-HBs como único marcador, con el consumo declarado de drogas endovenosas y con la presencia previa de anti-VIH.

### III.2. METODOS.

#### CAMPAÑA INFORMATIVA

De forma personalizada y por parte de los equipos médicos de prisiones se informó a cada recluso de la finalidad del estudio: Conocer el estado inmunitario

("defensas") frente a la hepatitis B para poder vacunar a las personas susceptibles.

Obtenido el oportuno consentimiento, se practicó la 1ª extracción (prevacunal) y simultáneamente se realizó la encuesta epidemiológica que se comenta más adelante. A la vista de los resultados de los marcadores del VHB de esta extracción, cada recluso fué informado de su situación particular, que básicamente podía ser:

1. Ya inmunizado tras infección natural, por lo que no era precisa la vacunación.

2. Infección actual, en el caso de los portadores crónicos se explicaron las posibles consecuencias de tal condición para el propio individuo y para sus contactos, entregándose un folleto informativo al respecto (Anexo 1).

3. El recluso es susceptible a la infección y por tanto candidato a la vacunación. En este caso se realizaron charlas colectivas en pequeños grupos para informar a los susceptibles de la naturaleza y consecuencias de la infección por VHB y de las posibilidades de prevención mediante vacunación. En la fase de consolidación del programa, es decir con los nuevos ingresos, esta información fué individualizada. En todos los casos se entregó a cada recluso susceptible un folleto explicativo "La vacunación protege" (Anexo 2). En algunos casos esta campaña de información y

sensibilización vacunal pudo ser apoyada por la exhibición de una cinta de vídeo de 10 minutos de duración. Seguidamente, cada interno susceptible fué citado de forma individual para la formalización del "Contrato conductual" (Anexo 3), a fin de lograr el compromiso del recluso para la realización de la pauta vacunal completa y las extracciones potvacunales previstas.

Cuando la pauta vacunal pudo ser iniciada y en el momento de la administración de la 1ª dosis, se entregó a cada recluso un "Carnet de vacunación anti-hepatitis B" (Anexo 4), en el que se consignó el nombre, apellidos, número de código y fechas previstas de administración de las siguientes dosis. Este carnet estaba fundamentalmente concebido con la finalidad de favorecer la continuidad de la pauta vacunal en caso de excarcelación, por lo que se indicaba también los lugares (Servicios o Delegaciones Territoriales de Sanidad), a donde el exrecluso podía acudir con este objetivo.

#### ENCUESTA EPIDEMIOLOGICA

Mediante entrevista personal dirigida se obtuvo la información que se recoge en la "Fitxa de registre de vacunació antihepatitis B dels interns als centres

penitenciariis de Catalunya" (Anexo 5). La mayor parte de las variables conseguidas en esta encuesta, codificadas e informatizadas, serían despues relacionadas con el resultado del estudio serológico de marcadores. Las variables empleadas fueron de tipo demográfico: Fecha de nacimiento (para el cálculo de la edad), grupo étnico, nivel socioeconómico y nivel de estudios. De exposición a supuestos factores de riesgo: Consumo de drogas por vía parenteral (en el último año), frecuencia de consumo (habitual u ocasional, entendiendo por habitual el consumo diario o casi diario en el último año), consumo anterior, lugar de consumo (dentro, fuera o dentro y fuera de la prisión) y edad de inicio al CDVP; actividad homosexual, existencia de tatuajes, número y lugar de realización de los mismos (dentro, fuera o dentro y fuera de la prisión), autolesiones (cortes autoinflingidos o ingesta voluntaria de cuerpos extraños) y su número, y antecedentes de ictericia, que aunque en un sentido estricto no constituye un factor de riesgo representa un indicador del mismo. Se consignaron además los siguientes datos penales: Existencia de anteriores ingresos en prisión y su número, tiempo total en meses de encarcelamiento (se computó como un mes períodos inferiores), y edad en el momento del primer ingreso en prisión.

En cada ficha de la encuesta estaba impreso,

previamente a su cumplimentación, un número de código. En los casos de reclusos en que se inició pauta vacunal y extracciones postvacunales, se mantuvo siempre este número de código con la finalidad de minimizar el riesgo de errores. Por la misma razón, cada ficha fué identificada con una letra de código de CP (J, L, o T).

#### PRIMERA EXTRACCION (PREVACUNAL) Y DETERMINACION DE HBsAg,

##### ANTI-HBc Y ANTI-HBs

En cada CP se procedió a extraer a cada recluso mediante punción venosa 10 ml. de sangre, que fué recogida en tubo estéril sin citratar. Cada tubo fué identificado con el número de código de recluso, letra de código de CP, número de orden de extracción (1ª en este caso) y fecha de extracción.

Desde cada CP, los tubos convenientemente protegidos fueron transportados en contenedores adecuados, sin refrigerar, al Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico y Provincial (HCP) de Barcelona. Trasladadas las muestras al Laboratorio del HCP, se procedió previa centrifugación y separación del suero, a su procesamiento en un período de tiempo inferior a 24 horas desde su obtención en el CP.

En un primer tiempo se determinó en cada muestra HBsAg, anti-HBc y anti-HBs mediante técnicas de radioinmunoanálisis (RIA) con los reactivos comerciales AUK-3, AB-COREK y AB-AUK-3 (Laboratorios Sorin Biomédica).

La técnica para la determinación de HBsAg y anti-HBs básicamente consiste en incubar en un primer tiempo, una alícuota del suero problema con una esfera de poliestireno recubierta del anticuerpo o antígeno antagonista del marcador a determinar. Si el suero problema contiene el marcador en cuestión se unirá con su complementario. En una segunda etapa, tras eliminación del suero sobrante, las esferas se incuban de nuevo en una solución del anticuerpo o antígeno, marcado con  $I^{125}$ , antagonista del marcador a estudiar. De esta manera y en base al principio del "sandwich", el HBsAg o anti-HBs del suero problema queda también unido al  $I^{125}$ . Finalmente, mediante una gammacámara, se mide la radioactividad emitida que es proporcional a la cantidad de HBsAg o anti-HBs, del suero problema.

La técnica para la determinación de anti-HBc se basa en un RIA competitivo, en el que el posible anti-HBc del suero problema compite con una cantidad constante de anti-HBc radioactivo, por unirse al HBcAg que recubre a unas esferas de poliestireno. La proporción de anti-HBc radioactivo finalmente unido a las esferas, es inversamente proporcional

al anti-HBc del suero a estudiar.

#### EDAD DE LA INFECCION. DETERMINACION DE ANTI-HBc-IgM.

Alícuotas de todas las muestras obtenidas con la 1ª extracción fueron congeladas a -20°C. Aquellos sueros en que se había detectado simultáneamente HBsAg y anti-HBc fueron considerados como correspondientes a casos con infección actual por VHB. Con la finalidad de discriminar entre infección reciente y antigua se determinó entonces, en estos casos, el anti-HBc-IgM.

La determinación del anti-HBc-IgM se realizó mediante el reactivo comercial CORAB-M (Laboratorios Abbot). Es también una técnica de RIA y consta de cuatro etapas. En la primera, se incuba suero problema con esferas recubiertas de anticuerpos anti-IgM humana. A continuación se añade HBcAg que se fijará al eventual anti-HBc-IgM del suero problema, previamente unido a su vez, a los anticuerpos anti-IgM. En una tercera incubación tras adición de anti-HBc marcado con  $I^{125}$ , se produce su fijación al HBcAg retenido en las esferas. Finalmente, la radioactividad emitida por el  $I^{125}$  de las esferas indicará, dentro de unos límites, la concentración de anti-HBc-IgM de la muestra.

## CONTAGIOSIDAD. DETERMINACION DE HBeAg Y ANTI-HBe.

Para valorar el grado de contagiosidad del suero y nivel de replicación viral se estudió el sistema "e" en las mismas muestras del caso anterior, es decir en las procedentes de reclusos positivos para HBsAg y anti-HBc que habían permanecido congeladas.

El HBeAg y anti-HBe se determinó simultáneamente mediante RIA con el reactivo comercial ABBOT-HBe (Laboratorios Abbot). La técnica de detección del HBeAg es enteramente superponible a la del HBsAg, quedando el HBeAg del suero en estudio atrapado "en sanwich" entre el anticuerpo antagonista de la esfera y el radioactivo. La determinación del anti-HBe consta de una fase "de competencia" y una fase "de sanwich". En la primera se incuban esferas recubiertas de anti-HBe, un reactivo con HBeAg y el suero problema (eventualmente contiene anti-HBe), así la cantidad de HBeAg capturado por la esfera será baja si la concentración de anti-HBe del suero en análisis es alta. En una segunda etapa se añade anti-HBe marcado con  $I^{125}$ , que en el supuesto anterior, apenas podrá completar el "sanwich", por tanto el recuento de radioactividad será inversamente proporcional a la concentración de anti-HBe de la muestra bajo análisis.

INFECCION POR VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA. DETERMINACION DEL ANTI-HD.

Con la finalidad de conocer la difusión de la infección por virus de la hepatitis delta entre los reclusos con infección actual por VHB se procedió a determinar, en los casos HBsAg y anti-HBc positivos, la presencia de anti-HD total.

El anti-HD se determinó mediante el reactivo comercial ABBOT ANTI-DELTA (Laboratorios Abbot), basado en RIA competitivo y que sigue idénticos principios que los referidos para la determinación de anti-HBc, siendo igualmente la medición de la radioactividad de las esferas inversamente proporcional a la cantidad de anti-HD presente en el suero.

VACUNA EMPLEADA Y PAUTA DE VACUNACION

La vacuna empleada ha sido en todos los casos la ENGERIX B (Laboratorios Smith Kline and French), obtenida mediante recombinación genética de levaduras. La vacuna comercial contiene 20 µgr. deHBsAg absorbido en un gel de hidróxido de Al. con 1/20.000 de tiomersal como conservador

en un volumen de 1 ml. La vía de administración fué la habitual, i.m. profunda en el deltoides.

En la población elegida para la vacunación, la 1ª dosis fué administrada en cada CP en el menor plazo desde que se tuvo conocimiento de su indicación. Dadas las dificultades previstas para administrar la 2ª dosis en el plazo habitual de 30 días desde la 1ª dosis, se aceptó arbitrariamente el plazo de 21-90 días como límites dentro de los cuales, la 2ª dosis podía ser administrada. La razón de este margen fué atenuar las pérdidas de casos por excarcelaciones prematuras, así como rescatar otros casos para el programa al producirse reingresos de reclusos en que la pauta vacunal había sido iniciada. En este sentido y para aumentar la adherencia al programa, en los casos de traslado del recluso a otro CP de Cataluña se acompañó la oportuna documentación vacunal. En los casos de excarcelaciones se informó y entregó al recluso el carnet vacunal ya comentado, para permitir la continuación de la pauta vacunal en un centro extrapenitenciario (Servicios Territoriales de Salud Pública).

Por las mismas razones expuestas a propósito del intervalo 1ª-2ª dosis, se aceptó como plazo de administración de la 3ª dosis el comprendido entre el 5º y 12º mes desde la 1ª, idealmente el 6º mes.

Se cumplimentó y tramitó en todo momento el

"Protocolo previo a la vacunación anti-hepatitis B" del Departament de Sanitat y Seguretat Social (Anexo 6) de acuerdo con el decreto 303/1985 (DOGC 628/20.12.85) y resolución de 17 de junio de 1986 (DOGC 741/17.9.86).

INMUNOGENICIDAD DE LA VACUNA. EXTRACCIONES POSTVACUNALES.  
DETERMINACION DEL TITULO DE ANTI-HBs.

Para valorar la inmunogenicidad de 2 dosis y 3 dosis de vacuna en términos de tasas de seroconversión y títulos conseguidos, se practicó una 2ª extracción (la 1ª fué la prevacunal), inmediatamente antes de la administración de la 3ª dosis; y una 3ª extracción 30-60 días después de esta dosis. Las muestras fueron obtenidas, rotuladas y transportadas de modo similar a las de la 1ª extracción.

En el suero obtenido de las extracciones postvacunales, se determinó de forma cuantitativa anti-HBs mediante el test comercial ABAU-STD-SET (Laboratorios Sorin Biomédica), en el que a partir de unos reactivos con títulos fijos y conocidos de 160, 80, 40, 20, 10 y 5 mUI/ml. (UI/l.) de anti-HBs y del número de cuentas radioactivas (cpm), obtenido en ellos, se construye una curva patrón de calibración. A partir de ella, el número de cpm leído en el

suero problema se extrapola a título de anti-HBs en UI/l. En los casos en que el título resulte superior a 160 UI/l. se precisan ulteriores determinaciones previa dilución del suero 1/10, 1/100, ...1/10<sup>n</sup>.

### METODOS INFORMATICOS Y ESTADISTICOS

Toda la información recogida en la encuesta epidemiológica relativa a variables demográficas, factores de riesgo y datos penitenciarios, así como los resultados de los distintos exámenes serológicos, dosis vacunales y fechas de las mismas fué codificada, incorporada a matrices de datos y procesada con paquete SPSSPC/+ en microordenador Amstrad PC1512. Se emplearon fundamentalmente tres tipos de programas: para los resultados de la encuesta y datos serológicos prevacunales, para datos vacunales y para exámenes postvacunales.

Los metodos estadísticos inferenciales empleados fueron el test de chi cuadrado con la corrección de Yates y el test de Fisher en su caso, para el contraste de proporciones en el análisis univariante, y el test de Mantel y Haenszel para el análisis estratificado como aproximación a técnicas multivariantes. El test de Mantel y Haenszel se

aplicó mediante el programa "MHCHISQR" del paquete EPISTAT.

La falta de normalidad en la distribución de la mayoría de las variables cuantitativas, demostrada mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y sobre todo, la ausencia de homogeneidad de la varianza no permitieron aplicar pruebas de análisis de la misma, por lo que estas variables, fueron recodificadas y tratadas como cualitativas.

Los intervalos de confianza para las proporciones se calcularon a partir de la aplicación de la distribución binomial mediante un programa "ad hoc" de SPSS. Las "odds ratio" y sus intervalos de confianza mediante los programas "CHISQR" y "MHCHISQR" de EPISTAT que utilizan el método de Cornfield. El nivel de significancia utilizado ha sido del 95%.

### III.3. COSTE DE LOS REACTIVOS Y DE LA VACUNA.

El coste económico de los reactivos empleados para cada determinación de marcadores es el siguiente: HBsAg 350 ptas., anti-HBc 424 ptas., anti-HBs 255 ptas., anti-HBs cuantitativo 315 ptas., anti-HBc-IgM 224 ptas. y anti-D 494 ptas. El precio aproximado de cada tubo de 10 ml. empleado en las extracciones es de 8 ptas. Las jeringuillas de 10 ml.

para este fin cuestan 18 ptas.

Cada dosis de vacuna cuesta 1833 ptas. y las jeringuillas de 1 ml. para su administración 12 ptas.

IV. RESULTADOS.

#### IV. RESULTADOS

##### IV. 1. LA INFECCION POR VIRUS DE LA HEPATITIS B Y VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA EN LOS CENTROS PENITENCIARIOS.

##### CARACTERISTICAS DESCRIPTIVAS DE LA POBLACION RECLUSA ESTUDIADA

Las características descriptivas de la población reclusa recogidas mediante la encuesta epidemiológica, relativas a factores demográficos, factores de riesgo y variables penitenciarias, se muestran para los tres CP estudiados en las TABLAS 7 y 8. En la primera, referida a variables cuantitativas, se detalla el número de casos en que cada variable pudo efectivamente ser recogida, así como medidas de tendencia central: media, desviación standar y mediana. Esta ultima puede describir mejor cada factor habida cuenta de la gran dispersión de la mayor parte de las variables. El nº de tatuajes, nº de autolesiones y edad de inicio al CDVP incluye obviamente, sólo a los reclusos que presentaban alguna de estas condiciones. La edad, el nº de

ingresos en prisión, el tiempo total en meses en prisión y edad en el momento del primer ingreso, incluye a todos los internos de cada CP.

En la TABLA 8 que recoge variables cualitativas, se muestra el nº de casos de cada variable y el nº absoluto y porcentaje de cada categoría de la variable. Destaca el bajo nivel socioeconómico y de estudios realizados de la mayoría de reclusos, por ello, estos factores se presentan agrupados en menos categorías de las inicialmente recogidas. Actividad homosexual fué admitida por el 0.9-2.9% de los reclusos. Es elevada la frecuencia de tatuajes (59.8-75.6%), autolesiones (22.5-41.4%) y sobre todo el hábito del CDVP.

De los 1742 reclusos estudiados, 900 (51.7%) admitieron ser o haber sido CDVP. En la presentación de resultados se decidió agrupar bajo la categoría "CDVP ocasional" a los que se declararon exconsumidores y a los que admitieron consumo esporádico en el último año. Este criterio presenta cierta ambigüedad, pero parece útil como contrapunto al "CDVP habitual" que incluye, como ya ha sido definido, a los que reconocieron consumo diario o casi diario en el último año. Además, especialmente entre los reclusos jóvenes la diferencia entre exconsumidor y consumidor esporádico es probablemente muy sutil y de difícil catalogación.

La menor proporción de "CDVP habitual" corresponde al CPL, donde al mismo tiempo es mayor el porcentaje de reclusos (por encima del 50%) que dice emplear drogas dentro y al vez dentro y fuera del CP.

PATRONES SEROLOGICOS DEL VHB EN POBLACION TOTAL DE CADA CENTRO PENITENCIARIO Y SEGUN CDVP

En base a los resultados obtenidos para HBsAg, anti-HBc y anti-HBs, a partir de los sueros de la 1ª extracción, la población reclusa fué clasificada en dos grandes grupos: seropositiva y seronegativa. Seropositivos, los reclusos en los cuales uno o más, de estos marcadores resultó positivo y seronegativos los casos en que los tres marcadores fueron negativos. Según las posibles combinaciones de positividad se establecieron 6 grupos. En las TABLAS 9-11 se muestran los distintos patrones serológicos del total de reclusos, de los CDVP y de los no CDVP en cada CP. En la TABLA 12, la misma información de los tres centros conjuntamente.

De los 1720 reclusos en que se determinaron los tres marcadores, 1083 (63.0%) fueron seropositivos. La menor prevalencia de seropositividad correspondió al CPJ (55.1%) y

la mayor al CPL (74.5%). En todos los centros, la proporción de reclusos con infección pasada o actual por VHB fué muy superior entre los CDVP en relación a los no CDVP. Así las prevalencias respectivas de CDVP vs. no CDVP fueron de 76.3 y 26.7 en CPJ, 94.9 y 53.6 en CPL, 79.8 y 42.3 en CPT, y 83.6 y 41.0 en el conjunto de prisiones ( $p < 0.000001$  OR=7.35 IC95%= 5.84÷9.27). Aunque el significado de estas diferencias será posteriormente debidamente analizado en cada CP, el hábito de la drogadicción aparece fuertemente asociado a la infección por VHB en estos colectivos.

La prevalencia de reclusos con infección actual por VHB determinada por la presencia de HBsAg fué de alrededor del 7% en cada CP (7.1% en los tres), siendo del 9.3% (IC95% 7.4÷11.2) en los CDVP y de 4.8% (IC95% 3.4÷6.2) en los no CDVP (estos datos no se muestran de forma específica en las TABLAS 9-12 donde las tres categorías de patrones HBsAg positivo aparecen desglosadas).

Coherentemente con la mayor prevalencia global de marcadores en los CDVP, también resultó mayor entre éstos la proporción de casos de infección pasada (anti-HBc y anti-HBs positivos), que fué para el conjunto de reclusos CDVP de los tres CP de 54.9% (IC95% 51.6÷58.2), frente a 28.5% (IC95% 25.4÷31.6%) en los no CDVP. De modo análogo, los casos de anti-HBc aislado fueron mas frecuentes en los CDVP (15.8%,

IC95% 13.4÷18.2%) vs. los no CDVP (3.8%, IC95% 2.5%÷5.1). Como puede observarse en las TABLAS 9-12, estas diferencias, que son estadísticamente significativas, se mantienen en cada uno de los CP estudiados.

No sucede lo mismo en el caso de los anti-HBs aislados, ya que las prevalencias en CDVP y no CDVP son indistinguibles, siendo respectivamente de 4.2% y 3.5% en CPJ, 3.8% y 3.9% en CPL y 4.3% y 4.1% en CPT, produciéndose el solapamiento de todos los intervalos de confianza del 95%, en cada CP considerado de forma individual y de forma conjunta (2.8÷5.4% y 2.5÷5.1%) (TABLAS 9-12).

EDAD DE LA INFECCION (ANTI-HBc-IgM) POR VHB EN LA POBLACION TOTAL DE CADA CENTRO PENITENCIARIO Y SEGUN CDVP.

Del total de 113 sueros de reclusos simultaneamente positivos para HBsAg y anti-HBc, 105 pudieron ser procesados para anti-HBc-IgM, 39/41 de CPJ, 37/41 de CPL y 29/31 de CPT. Los resultados para cada CP y para el conjunto de ellos, así como según CDVP se presentan en la TABLA 13.

En CPJ y CPT el porcentaje de anti-HBc-IgM positivo fué de 10.3%, en CPL no se halló ningún caso positivo para este marcador. Considerando conjuntamente las tres prisiones,

la prevalencia de anti-HBc-IgM en los reclusos con infección actual era de 6.7% (7/105). Si consideramos además que 10 reclusos (7 del CPJ y 3 del CPT, TABLAS 9 y 11) eran HBsAg positivos aislados, la proporción de reclusos con infección actual aguda sería al menos del 14.8% (17/115) para el conjunto de CP, 23.9% (11/46) para el CPJ, 0% para el CPL y 18.7% (6/32) para el CPT.

No pudieron detectarse diferencias significativas en la presencia de anti-HBc-IgM en CDVP vs. no CDVP. Para el conjunto de reclusos de los tres CP las prevalencias respectivas fueron 6.8% y 6.2%.

#### ESTADO DEL SISTEMA E/ANTI-E EN LOS RECLUSOS CON INFECCION ACTUAL POR VHB.

El sistema e/anti-e pudo ser estudiado en 99 de los 113 sueros que habían resultado positivos tanto para HBsAg como para anti-HBc (34/41 de CPJ, 37/41 de CPL y 28/31 de CPT). Los resultados para cada CP y para el conjunto de ellos, así como según CDVP se muestran en la TABLA 14.

La mayor prevalencia de HBeAg se encontró en el CPJ (44.1%) y la menor en el CPL (21.6%). Para el conjunto de prisioneros de los tres CP la prevalencia de este marcador

fue de 33.3% (33/99). En cada uno de los CP, la proporción de internos infectados en que se detectó HBeAg fue mayor entre los CDVP que entre los no CDVP, para el conjunto de ellos la OR fué de 2.92, encontrándose la diferencia en el límite de la significancia estadística ( $p < 0.057$ ).

En la misma TABLA 14 se indican las prevalencias de anti-HBe, correspondiendo la más elevada (67.6%) al CPL. Al contrario de lo observado con el HBeAg, en cada CP, la proporción de positivos para anti-HBe resultó menor en los CDVP, siendo la OR en los tres CP en conjunto de 0.33 (IC95%  $0.12 \div 0.87$ ,  $p < 0.02$ ).

En la TABLA 15 se presentan las prevalencias de HBeAg y anti-HBe en relación a la edad de la infección (aguda o crónica) determinada por la presencia/ausencia de anti-HBc-IgM. Para el conjunto de CP, el HBeAg se detectó en el 85.7% (6/7) de los casos de infección aguda y en el 29.3% (27/92) de las infecciones crónicas. En los reclusos con infección crónica que eran CDVP, el HBeAg mostró mayor actividad que en los no CDVP (35.5% vs. 16.7%), aunque la diferencia no llegó a ser significativa; mientras que anti-HBe se detectó en menor medida en los CDVP, OR=0.31 (IC95%  $0.11 \div 0.86$ ,  $p < 0.02$ ).

INFECCION POR VIRUS DELTA EN LOS RECLUSOS CON INFECCION  
ACTUAL POR VHB.

Se estudió la presencia de anticuerpos frente al VHD (anti-HD) en 102 de los 113 casos simultáneamente positivos para HBsAg y anti-HBc. Por CP fueron: 36/41 de CPJ, 39/41 de CPL y 27/31 de CPL. Los resultados para cada CP, el conjunto de ellos y según CDVP se detallan en la TABLA 16.

La prevalencia de anti-HD fué muy alta en el CPL, donde el 71.8% de los reclusos con infección actual por VHB presentó este marcador. Las prevalencias respectivas en CPJ y CPT fueron 36.1% y 51.9%. Para las tres prisiones 53.9%. Entre los reclusos con infección actual por VHB, los CDVP y positivos para anti-HD representaron el 65.3% frente al 26.7% en los no CDVP ( $p < 0.0008$ ,  $OR = 5.17$ ,  $IC95\% 1.84 \div 14.89$ ).

Como se muestra en la TABLA 17, la mayor parte de los anti-HD positivos eran reclusos con infección crónica, por lo que en este grupo se mantiene el exceso de riesgo de infección por VHD de los CDVP vs. los no CDVP ( $p < 0.001$ ,  $OR = 5.11$ ,  $IC95\% 1.77 \div 15.14$ ).

La prevalencia de HBeAg y anti-HBe en los reclusos con infección crónica por VHB y VHD, puede observarse en la TABLA 18. Los internos del CPJ presentaron la mayor tasa de HBeAg (63.6%), mientras que los del CPL tenían la más elevada

de anti-HBe (72.0%). Para el conjunto de reclusos de los tres CP, el anti-HBe se detectó con mayor frecuencia (49.1%) que el anti-HBe (32.6%). Las diferencias entre CDVP y no CDVP no llegaron a ser significativas.

#### LA INFECCION POR VHB Y FACTORES DEMOGRAFICOS

En las tres prisiones estudiadas la distribución etaria de los reclusos seropositivos que llamaremos en lo sucesivo VHB+, difiere aunque en distintos sentidos de la encontrada en los seronegativos (VHB-). La  $X \pm DS$  en VHB+ y VHB- fue respectivamente de  $19.2 \pm 1.5$  y  $18.9 \pm 2.0$  años en CPJ,  $28.9 \pm 6.9$  y  $33.6 \pm 9.9$  años en CPL, y  $27.4 \pm 7.7$  y  $28.6 \pm 10.0$  años en CPT. Ya que no se daban las condiciones de aplicación de tests de análisis de varianza por la gran dispersión de la variable edad, se procedió a su transformación cualitativa.

En las TABLAS 19-21 se muestran las prevalencias de VHB+ para las distintas categorías de los factores edad, grupo étnico, nivel socioeconómico y nivel de estudios en cada uno de los CP estudiados. En CPJ donde el rango de edad era más reducido, los reclusos de 20 y más años estaban más infectados ( $p < 0.01$  OR=1.52). En CPL y CPT la prevalencia de VHB+ fue mayor en los grupos de 16-25 años respecto a los de

≥26 años, aunque la diferencia sólo llegó a ser significativa en CPL (p>0.003, OR=1.95).

Se encontraron importantes diferencias en las tasas de infección relacionadas con la étnia. Tomando como base la blanca, la OR de la etnia gitana fué de 2.91 (p<0.001) en CPJ y 2.47 (p<0.008) en CPT. En CPL, donde el número de gitanos era más reducido, la prevalencia resultó ligeramente superior entre los payos, aunque la diferencia no llegó a ser significativa. La OR de la étnia árabe fue de 0.44 (p<0.008) en CPJ, única prisión donde este grupo fué considerado como tal (TABLAS 19-21).

El nivel socioeconómico mostró escasa asociación con la infección por VHB. En general, sin embargo la prevalencia aumenta gradualmente a medida que se disminuye en la escala social, hecho que resultó más ostensible en CPL donde el conjunto de grupos 7, 5 y 4 estaba más infectado que el resto (p<0.03, OR=1.89) (TABLAS 19-21).

A grandes rasgos el nivel de estudios se comporta de forma similar al nivel socioeconómico, aunque la tendencia es menos clara. En CPJ, los reclusos de nivel ≤EGB fueron con más frecuencia VHB+ (p<0.00002, OR=2.80) (TABLAS 19-21).

LA INFECCION POR VHB Y EL CONSUMO DE DROGAS POR VIA PARENTERAL

Ya ha sido expuesto el mayor riesgo de infección asociado al CDVP para el conjunto de reclusos de los tres CP (TABLA 12), así como las prevalencias de seropositivos en CDVP y no CDVP en cada una de las prisiones estudiadas (TABLAS 9-11). En las TABLAS 22-24 se recogen por CP, las tasas de infección según categoría de consumo, lugar de consumo y edad de inicio al CDVP, los IC 95% de las tasas de prevalencia y de las "odds ratio". En todos los casos con valores de  $p < 0.00001$ , las OR de los CDVP fueron de 8.82 (IC95%=6.12÷12.74) en CPJ, 16.13 (IC95%=9.04÷29.14) en CPL y 5.38 (IC95%=3.40÷8.55) en CPT.

También se observaron importantes diferencias entre las prevalencias de VHB+, entre CDVP habituales y CDVP ocasionales. Con la excepción del CPL, donde la proporción de seropositivos fue similar en ambos grupos, y tasas e IC 95% se aproximaron o alcanzaron el 100%. En CPJ la OR de los CDVP habituales fue de 2.95 (IC95%= 1.77÷4.93,  $p < 0.00001$ ) y en CPT de 4.07 (OR=1.82÷9.17,  $p < 0.0002$ ) (TABLAS 22-24).

El lugar de CDVP (fuera, dentro o dentro y fuera del CP) no se encontró asociado a la infección por VHB.

La edad de inicio al CDVP, en el CPJ, donde se

daban las condiciones de aplicación de análisis de la varianza, fué de  $15.4 \pm 1.8$  en los VHB+, y de  $15.9 \pm 1.7$  en los VHB- ( $p < 0.035$ , t-test). Categorizando la variable en dos niveles: 8-15 años y 16 años o más, la OR del primer resultó ser de 1.89 (IC95% =  $1.02 \div 3.54$ ,  $p < 0.04$ ) (TABLA 22). En los otros dos CP, en función de la mayor edad de los reclusos, las categorías de edad de inicio al CDVP se establecieron en 8-18 años y 19 años o más. No se encontraron diferencias en el CPL, donde el límite superior del IC95% alcanzó el 100% en ambos grupos (TABLA 23), mientras que en el CPT paradójicamente, la tasa fue significativamente inferior en los que se iniciaron antes en el consumo (OR=0.22, IC95%=  $0.07 \div 0.73$ ,  $p < 0.009$ ) (TABLA 24).

#### LA INFECCION POR VHB Y OTROS FACTORES DE RIESGO

En las TABLAS 25-27 se muestran para cada uno de los CP, la relación entre infección por VHB y varios factores o marcadores de riesgo.

En los tres CP, los reclusos seropositivos estaban significativamente ( $p < 0.00001$ ) más tatuados que los seronegativos, las OR oscilaron entre 2.23 en CPT y 2.94 en CPL. Respecto al lugar de realización de los tatuajes, tanto

en CPJ como en CPL, los internos que se tatuaron simultaneamente dentro y fuera del CP estaban más infectados que los tatuados exclusivamente fuera de la prisión. En CPJ la OR fue de 1.89 y en CPL de 2.70 ( $p < 0.008$  en ambos casos). No se observaron diferencias en la prisión de Tarragona. En CPL los tatuados dentro y fuera del centro, estaban así mismo más infectados, que los que realizaron tal práctica dentro de la prisión.

En los tres CP, los reclusos que admitieron haberse autolesionado alguna vez estaban más infectados. La mayor fuerza de la asociación correspondió al CPL (OR=3.85,  $p < 0.00001$ ) y la menor al CPT (OR=2.58,  $p < 0.0003$ ) (TABLAS 25-27).

Los antecedentes de ictericia como marcador o indicador de riesgo pasado, fue reconocido en los tres CP, más frecuentemente por aquellos internos con evidencia de infección, especialmente en CPL (OR=5.96,  $p < 0.00001$ ) y CPJ (OR=4.55,  $p < 0.00001$ ) y en menor cuantía en CPT (OR=2.74,  $p < 0.0001$ ) (TABLAS 25-27).

#### LA INFECCION POR VHB Y FACTORES PENITENCIARIOS

Las variables penitenciarias estudiadas y su relación con la infección por VHB se recogen en las TABLAS

28-30.

En los tres CP se encontró asociación positiva entre el número de ingresos en prisión y prevalencia de infección por VHB. Especialmente en el CPJ (OR=3.35,  $p<0.00001$ ), aunque también en CPL ( $p<0.0006$ ) y CPT ( $p<0.001$ ), en ambos casos con OR próximas a 2.

Paralelamente a lo anterior, el tiempo total de encarcelamiento se relacionó con la mayor frecuencia de infección actual o pasada por VHB. En CPJ y CPT, los reclusos ingresados durante 7 meses o más estaban más infectados que los encarcelados durante menos tiempo,  $p<0.00001$  OR=2.38 y  $p<0.005$  OR=1.77, respectivamente. En CPL a causa de la mayor estancia media de los internos, la comparación se estableció entre 1-48 meses y 49 meses y más, los segundos, estaban así mismo más infectados ( $p<0.04$ , OR=1.48) (TABLAS 28-30).

Los reclusos del CPJ y CPL que sufrieron su primer encarcelamiento a los 16 ó 17 años, fueron con más frecuencia seropositivos que los que ingresaron en un CP a una edad superior. La fuerza de la asociación fue de 2.26 ( $p<0.00001$ ) en CPJ y de 2.00 ( $p<0.001$ ) en CPL. Así mismo en CPT, la prevalencia de infección resultó ligeramente superior entre los encarcelados precozmente, si bien en este CP, la diferencia no llegó a ser significativa (TABLAS 28-30).

EL CONSUMO DE DROGAS POR VIA PARENTERAL Y FACTORES  
DEMOGRAFICOS

La frecuencia de CDVP, según las variables edad, etnia, nivel socioeconómico y nivel de estudios se presenta, para cada CP, en las TABLAS 31-33.

En CPJ, los reclusos de 20 o más años de edad fueron CDVP en mayor proporción que los más jóvenes (OR=1.7,  $p<0.001$ ). En CPL y CPT los internos de 16-25 años admitieron haber empleado drogas parenterales con mayor frecuencia que los de mayor edad, siendo las OR respectivas de 3.79 ( $p<0.00001$ ) y 1.95 ( $p<0.0009$ ).

Respecto al grupo étnico, se observaron diferencias en el CDVP en varios sentidos. En CPJ los gitanos admitieron mayor consumo que los blancos, mientras que en CPL sucedió al revés, sin embargo estas diferencias no llegaron a ser significativas. En CPT, la proporción de CDVP en ambas étnias resultó similar. El grupo árabe arrojó la menor frecuencia de drogadicción, en CPJ la OR respecto a blancos fué de 0.07 ( $p<0.00001$ ); en CPL el grupo "otros", muy heterogéneo pero que incluía árabes, la OR resultó ser de 0.05 ( $p<0.0001$ ) (TABLAS 31-33).

Diferencias en CDVP en relación al nivel socioeconómico sólo se observaron en CPL, donde el hábito de

la drogadicción aumentaba en sentido contrario a la disminución de dicho nivel (OR de los grupos 4+5+7=2.50,  $p<0.001$ ) (TABLA 32).

En CPJ, los reclusos con nivel de estudios inferior o igual a EGB admitieron CDVP en mayor proporción que los de superior instrucción (OR=3.32,  $p<0.00001$ ), en las otras dos prisiones no se evidenciaron diferencias significativas (TABLAS 31-33).

#### EL CONSUMO DE DROGAS POR VIA PARENTERAL Y OTROS FACTORES DE RIESGO DE INFECCION POR VHB.

La prevalencia de CDVP y su relación con la presencia de tatuajes, lugar de realización de los mismos, autolesiones e ictericia se presentan en las TABLAS 34-36.

Los reclusos con tatuajes eran con mucha mayor frecuencia CDVP que los no tatuados, así en CPJ la OR fue de 10.00, en CPL de 4.33 y en CPT de 3.82 ( $p<0.00001$  en cada cárcel). También en cada CP, la prevalencia admitida de CDVP, resultó significativamente superior entre los que simultáneamente se habían tatuado dentro y fuera del CP, respecto a los tatuados sólo fuera del mismo (TABLAS 34-36).

El CDVP fué igualmente más frecuente entre los

reclusos que declararon haberse autolesionado alguna vez o haber tenido ictericia. Las diferencias en consumo de drogas respecto a los que negaron cada uno de estos factores fueron muy significativas ( $p < 0.00001$  para cada factor en cada CP). La fuerza de la asociación en CDVP osciló entre 4.23 (CPL) y 5.63 (CPT) en el caso de las autolesiones, y entre 3.66 (CPL) y 6.58 (CPJ) para la ictericia (TABLAS 34-36).

#### EL CONSUMO DE DROGAS POR VIA PARENTERAL Y FACTORES PENITENCIARIOS.

En las TABLAS 37-39, se recogen las prevalencias de CDVP en función del número de ingresos y tiempo total de encarcelamiento, así como de la edad en el momento del primer ingreso.

En los tres CP, los reclusos que habían sufrido 3 ó más ingresos admitieron más CDVP que aquellos con 1 ó 2 ingresos ( $p < 0.00001$ ); con OR de 3.26 (CPJ), 2.54 (CPL) y 3.21 (CPT) (TABLAS 37-39).

Con la excepción del CPL, también la drogadicción se pudo asociar al mayor tiempo total de encarcelamiento. En CPJ,  $OR = 3.07$  y en CPT  $OR = 2.21$  ( $p < 0.00001$  en ambos casos) (TABLAS 37-39).

En las tres prisiones estudiadas, los reclusos que fueron encarcelados por primera vez a los 16 ó 17 años, habían empleado drogas en mayor proporción que los encarcelados posteriormente,  $p < 0.00009$  en CPJ y CPL y  $p < 0.00001$  en CPT, OR en CPJ igual a 1.88, 2.70 en CPL y 2.46 en CPT.

INFLUENCIA DEL CDVP Y DE LOS FACTORES DEMOGRAFICOS SOBRE LA INFECCION POR VHB. ANALISIS ESTRATIFICADO.

La influencia del CDVP sobre la infección por VHB controlando el posible efecto de la edad y del grupo étnico, así como la influencia de cada uno de estos factores controlando el CDVP se presentan, para cada CP, en las TABLAS 40-42.

En cada CP al controlar la influencia del CDVP no se encontró asociación entre edad e infección. Tanto en el grupo de CDVP como en el de no CDVP, se observó esta falta de relación ( $p > 0.05$ ). Para el conjunto de reclusos de cada CP, las OR<sub>MH</sub> vinculadas al CDVP (controlando la edad) fueron muy significativas ( $p < 0.00001$ ), siendo respectivamente de 9.88 en CPJ, 15.22 en CPL y 5.48 en CPT.

Controlando, en cada CP, la influencia de la étnia,

la asociación CDVP-infección por VHB fue elevada ( $p < 0.00001$ ), con  $OR_{MH}$  de 9.76 (CPJ), 17.10 (CPL) y 5.47 (CPT) (TABLAS 40-42). En CPJ, al controlar el CDVP, la  $OR_{MH}$  de los gitanos fue de 3.49 ( $p < 0.001$ ) (TABLA 40). En este CP, considerando el grupo de CDVP, la OR de los gitanos llegó a 4.20 ( $p < 0.01$ , IC95% 1.20÷14.01), mientras que en el grupo de no CDVP no fue significativa. En CPL, controlando el CDVP, no se encontraron diferencias en las prevalencias de infección de las distintas étnias (TABLA 41); tampoco las hubo al considerar separadamente a CDVP y no CDVP. En CPT, al controlar el CDVP, la  $OR_{MH}$  de los gitanos fué de 2.91 ( $p < 0.003$ ) (TABLA 42). Sin embargo, en este caso al contrario que en CPJ, la asociación era imputable a la mayor prevalencia de infección de los gitanos no CDVP ( $p < 0.01$ ,  $OR = 2.82$ , IC95% 1.20÷6.70).

En las TABLAS 43-45 se presenta la influencia del CDVP sobre la infección por VHB, controlando el nivel socioeconómico y el nivel de estudios, así como al contrario, la influencia de cada uno de estos factores controlando el CDVP.

Controlando, en cada CP, la influencia del nivel socioeconómico la fuerza de la asociación CDVP-infección fue de 8.81 (CPJ), 15.40 (CPL), y 5.03 (CPT),  $p < 0.00001$  en cada una de las tres prisiones. Al estudiar el efecto del nivel socioeconómico (grupos 4+5+7), neutralizando el del CDVP, las

OR<sub>MH</sub> no fueron significativas (TABLAS 43-45), como tampoco lo fueron las OR en los subgrupos de CDVP y de no CDVP.

La asociación CDVP-infección (OR<sub>MH</sub>), controlando el nivel de estudios, resultó ser de 8.50 en CPJ, 15.89 en CPL y 5.33 en CPT ( $p < 0.00001$  en cada caso). La influencia del nivel de estudios ( $\leq$ EGB), controlando el consumo de drogas, sólo llegó a ser significativa en el CPJ ( $p < 0.0001$ , OR<sub>MH</sub>=2.60) (TABLAS 43-45). Al valorar, en cada CP y en cada subgrupo de CDVP y no CDVP, la prevalencia de infección relacionada con el nivel de estudios, en ninguno de los seis grupos, las OR fueron significativas.

#### INFLUENCIA DEL CDVP Y DE OTROS FACTORES DE RIESGO SOBRE LA INFECCION POR VHB. ANALISIS ESTRATIFICADO.

El efecto del CDVP sobre la infección por VHB controlando la influencia de los tatuajes, lugar de realización de los mismos, autolesiones e ictericia (como marcador de riesgo), y al contrario, el efecto de cada uno de estos factores sobre la infección, neutralizando el de el CDVP, se especifican en las TABLAS 46-48.

Controlando los tatuajes, la fuerza de la asociación del CDVP con la infección por VHB fué de 8.98,

14.39 y 4.75, en CPJ, CPL y CPT respectivamente ( $p < 0.00001$  en cada CP). Al anular el impacto del CDVP mediante el análisis estratificado, la asociación tatuajes-infección sólo se mantuvo en CPL ( $p < 0.03$ ,  $OR_{MH} = 1.63$ ,  $IC_{95\%} 1.03 \div 2.60$ ) (TABLAS 46-48). Las OR de los tatuados en cada subgrupo de CDVP y no CDVP, fueron significativas sólo en el caso de los CDVP del CPT con un estrecho margen ( $p < 0.04$ ,  $OR = 2.33$ ,  $IC_{95\%} 1.00 \div 5.39$ ); entre los no CDVP del CPL, también por estrecho margen no se llegó a la diferencia ( $p = 0.0568$ , con la corrección de Yates como en los demás casos).

Al controlar en los tatuados, el lugar de realización de los tatuajes, la asociación del CDVP con la infección fue muy significativa ( $p < 0.00001$ ) en cada uno de los CP; con  $OR_{MH}$  de 8.49 en CPJ, 16.84 en CPL y 6.14 en CPT. Neutralizando la influencia del consumo de drogas, el efecto del lugar de realización de los tatuajes (dentro+fuera vs. fuera del CP) sobre la infección desaparece en cada CP (TABLAS 42-44). Únicamente los reclusos drogadictos del CPJ tatuados dentro+fuera del CP mostraron mayor prevalencia de infección por VHB, que los tatuados fuera ( $p < 0.007$ ,  $OR = 2.52$ ,  $IC_{95\%} 1.24 \div 5.19$ ).

La asociación del CDVP con la infección por VHB, controlando el factor autolesiones resultó ser de 7.60 (CPJ), 13.73 (CPL) y 5.00 (CPT), manteniéndose el nivel de

significancia en  $p < 0.00001$ . Al controlar inversamente el factor CDVP, y estudiar por tanto la influencia del antecedente autolesiones, se observa también asociación con la infección, aunque de inferior cuantía, en CPJ ( $p < 0.001$ ,  $OR_{MH} = 1.94$ ) y CPL ( $p < 0.003$ ,  $OR_{MH} = 2.08$ ), no habiendo asociación en CPT (TABLAS 46-48). En el caso del CPJ, tal asociación traduce fundamentalmente el exceso de riesgo hallado en el subgrupo de CDVP autolesionados ( $p < 0.01$   $OR = 1.96$   $IC_{95\%}$   $1.16 \div 3.33$ ). En el CPL, el de los no CDVP autolesionados ( $p < 0.003$ ,  $OR = 2.30$ ,  $IC_{95\%}$   $1.28 \div 4.14$ ). Además, en CPT el grupo de no CDVP autolesionados también mostró estar más infectado ( $p < 0.01$ ,  $OR = 3.15$ ,  $IC_{95\%}$   $1.20 \div 8.47$ ), aunque el peso de este grupo no llegó a manifestarse en el conjunto de reclusos del CPT.

El CDVP, controlando ictericia, estuvo asociado a la infección por VHB en cada uno de los tres CP, con  $OR_{MH}$  de 7.38 en CPJ, 13.19 en CPL y 4.78 en CPT ( $p < 0.00001$  en cada prisión). Al controlar el consumo de drogas, la relación ictericia-infección es significativa en CPJ ( $p < 0.001$ ,  $OR_{MH} = 2.58$ ) y en CPL ( $p < 0.002$ ,  $OR_{MH} = 3.61$ ), no habiendo asociación en CPT (TABLAS 46-48). La relación hallada en reclusos con antecedentes de ictericia del CPJ es debida a los CDVP ( $p < 0.00001$ ,  $OR = 3.38$ ,  $IC_{95\%}$   $1.81 \div 6.39$ ), mientras que en el caso del CPL se debe al peso de los no CDVP ( $p < 0.002$ ,

OR=3.41, IC95%=1.49÷8.07).

INFLUENCIA DEL CDVP Y DE LOS FACTORES PENITENCIARIOS SOBRE LA INFECCION POR VHB. ANALISIS ESTRATIFICADO.

La influencia del CDVP sobre la infección por VHB, controlando la influencia del nº de ingresos en prisión, tiempo total de encarcelamiento y edad al primer ingreso se muestra en las TABLAS 49-51. El efecto de cada una de estas variables, controlando la influencia del CDVP, se muestra así mismo en las tablas mencionadas.

Una vez más el impacto del CDVP sobre la infección, controlando esta vez el nº de ingresos en prisión ( $\geq 3$  ingresos) es considerable, con  $OR_{MH}$  de 7.52, 15.10 y 4.91 respectivamente en CPJ, CPL y CPT ( $p < 0.00001$  en cada CP). La asociación nº de ingresos-infección al contrarrestar el efecto del CDVP no es significativa en CPL y CPT, manteniéndose solo en CPJ ( $p < 0.00001$ ,  $OR_{MH} = 2.36$ ) (TABLAS 49-51). Esta asociación hallada en CPJ, se produce tanto en el estrato de CDVP ( $p < 0.0002$ ,  $OR = 2.51$ ,  $IC95\% = 1,51 \div 4.19$ ), como en el de no CDVP ( $p < 0.008$ ,  $OR = 2.17$ ,  $IC95\% = 1.20 \div 3.92$ ), no habiéndola en ninguno de los estratos de los otros dos CP.

La influencia del CDVP sobre la infección por VHB,

controlando el n<sup>o</sup> de meses transcurridos en prisión ( $\geq 7$  meses en CPJ y CPT, y  $\geq 49$  meses en CPL) resulta en un exceso de riesgo ( $OR_{MH}$ ) de 8.22 (CPJ), 16.29 (CPL) y 5.06 (CPT),  $p < 0.00001$  en cada CP. Al valorar la influencia del mayor tiempo de encarcelamiento, controlando drogadicción se obtienen resultados similares al caso anterior; no hay asociación significativa en CPL y CPT, y si la hay, aunque de menor intensidad en CPJ ( $p < 0.02$ ,  $OR_{MH} = 1.58$ ) (TABLAS 49-51), fundamentalmente a expensas de los CDVP ( $p < 0.03$ ,  $OR = 1.75$ ,  $IC_{95\%} = 1.04 \div 2.99$ ), si bien, se produce cierto solapamiento de los  $IC_{95\%}$  de las prevalencias de infección según tiempo de encarcelamiento. No hubo tampoco asociación significativa en ningún estrato de los otros dos CP. En el subgrupo de no CDVP del CPT, la prevalencia de infección resulta incluso ligeramente inferior en los reclusos con mayor tiempo en prisión.

Finalmente, el efecto del CDVP sobre la infección por VHB, controlando el de la edad en el momento del primer encarcelamiento (16 ó 17 años) muestra también una fuerte asociación, con  $OR_{MH}$  en CPJ, CPL y CPT de 8.78, 15.82 y 5.48 respectivamente ( $p < 0.00001$ ). Al estudiar la edad precoz del primer encarcelamiento, controlando CDVP, solo en el caso del CPJ se obtiene una  $OR_{MH}$  significativa ( $p < 0.00004$ ) de 1.92 (TABLAS 49-51). En este CP, los CDVP precozmente encarcelados

están más infectados ( $p < 0.05$ ,  $OR = 2.03$ ,  $IC95\% = 1.21 \div 3.41$ ), esto también sucede entre los no CDVP ( $p < 0.04$ ,  $OR = 1.80$ ,  $IC95\% = 1.02 \div 3.18$ ) produciéndose, sin embargo, solapamiento de los  $IC95\%$  de las prevalencias de infección según edad al primer encarcelamiento.

#### IV. 2. VACUNACION ANTIHEPATITIS B DE LA POBLACION RECLUSA.

##### DOSIS DE VACUNA ADMINISTRADAS

Se consideraron candidatos a la vacunación todos los reclusos anti-HBs positivos aislados y todos los reclusos seronegativos (TABLAS 9-12). Así, el número total de prisioneros objeto de vacunación fue 705 (68 anti-HBs positivos aislados más 637 seronegativos); de los que 328 (26 más 302) pertenecían al CPJ, 182 (24 más 158) al CPL y 195 (18 más 177) eran del CPT. Los intervalos de tiempo, entre la extracción sanguínea y la administración de la 1ª dosis de vacuna, fueron para el CPJ de  $20 \pm 41.5$  días (mediana 10, moda 8), para el CPL de  $19.7 \pm 18.8$  días (mediana y moda 14) y para el CPT de  $28.7 \pm 19.8$  días (mediana y moda 23 días).

En la TABLA 52 se presenta el número de cada dosis de vacuna, total y según CDVP, administradas en cada CP y en el conjunto de ellos, así como los porcentajes respectivos en relación al número teórico previsto (susceptibles).

De los 705 reclusos objeto de vacunación recibieron la 1ª dosis 537 (76.1%), la mayor cobertura se consiguió en CPL con el 88.5% y la menor en CPT con el 57.9%, en CPJ la proporción fué del 80.2%. La 2ª dosis se administró a 434

internos (62.2%), con coberturas del 86.3% en CPL, 59.1% en CPJ y 42.6% en CPT.

La administración de la 3ª dosis pudo conseguirse en 232 casos (32.9%). La mayor adherencia al programa vacunal continuó siendo en CPL con el 47.8% y la menor en CPT con sólo el 17.4% para esta dosis. En CPJ fué del 33.8%.

Tal y como se muestra en la misma TABLA 52, la proporción de reclusos CDVP y no CDVP que recibieron, en cada CP, las distintas dosis de vacuna fue sensiblemente la misma.

En CPL y CPT todas las dosis (1ª, 2ª y 3ª) fueron administradas en el mismo CP donde se había realizado el estudio seroepidemiológico previo e iniciado la vacunación. En CPJ, un reducido número de segundas y terceras dosis (9 y 17 respectivamente), fueron administradas en un CP distinto (cárcel Modelo de Barcelona) o en la Delegación Territorial de Salud Pública de Barcelona, mejorando la cobertura del 56.4% al 59.1% para la 2ª dosis, y del 28.6% al 33.8% para la 3ª dosis.

La pauta de vacunación teórica prevista eran tres dosis de 20 µgr. administradas a los 0,1 y 6 meses (0, 30 y 180 días). En la TABLA 53 se muestran los intervalos reales 1ª-2ª dosis y 1ª-3ª dosis, para cada CP y para el conjunto de ellos. En los 434 reclusos de los tres CP, que recibieron dos dosis, el intervalo 1ª-2ª dosis fué de  $32.2 \pm 26.9$  días,

mediana 30 días. En los 323 internos que recibieron tres dosis, el intervalo 1ª-3ª dosis fué de  $170.7 \pm 32.3$  días, mediana 165 días.

#### SEROCONVERSION Y TITULOS DE ANTI-HBs POSTVACUNACION

Con la finalidad de valorar la inmunogenicidad de dos dosis de vacuna, se obtuvo suero de 205, de los 232 reclusos (88.4%) que recibieron tres dosis de vacuna, inmediatamente antes de la administración de la 3ª dosis. Además, para valorar la inmunogenicidad de tres dosis de vacuna, se practicó una nueva extracción en 113 reclusos a los 9 meses ( $274.6 \pm 39.4$  días) del inicio de la pauta vacunal. Las extracciones postvacunales se obtuvieron en igual proporción (entre 46.3% y 50.7% en vacunados CDVP y en vacunados no CDVP).

En las TABLAS 54 y 55 se presentan las tasas de seroconversión totales y según CP, obtenidas con dos y tres dosis de vacuna, así como esta misma información según que los vacunados fueran previamente seronegativos (para HBsAg, antiHBc y antiHBs) o positivos aislados para antiHBs.

Después de dos dosis se detecta antiHBs en el 44.4% del total de vacunados estudiados (44.4% en CPJ, 41.8% en CPL

y 51.4% en CPT). Al comparar la prevalencia de anti-HBs postvacunación en los previamente anti-HBs positivos aislados y los auténticos seronegativos, se observa que aunque, en general, estas prevalencias son inferiores en los segundos (para los reclusos de los tres centros 41.6% vs. 62.9%) las diferencias no llegan a ser significativas (TABLA 54).

A partir de la extracción practicada al 90 mes de la 1ª dosis, se detectó anti-HBs en el 79.6% de los que habían recibido tres dosis de vacuna (82.0% en CPJ, 82.1% en CPL y 66.7% en CPT). En los reclusos previamente anti-HBs positivos aislados, la proporción alcanzó el 88.9%, mientras que en los antes seronegativos, fué de 77.9%. Al igual que en el caso anterior, estas diferencias no son tampoco significativas (TABLA 55).

En las TABLAS 56 y 57 se muestran para cada CP y el conjunto de ellos, los títulos de anti-HBs alcanzados por los seroconvertidores al 60 mes (dos dosis) y 90 mes (tres dosis) de la vacunación. Entre los seroconvertidores después de dos dosis, el 25.3% tuvieron títulos inferiores a 10 UI/l., por lo que del total de vacunados estudiados la proporción de los que registraron niveles  $\geq 10$  UI/l. fue de 68/205 (33.2%). Paralelamente, entre los seroconvertidores después de tres dosis, el 4.4% tuvieron títulos por debajo de 10 UI/l., y del total de vacunados estudiados 86/113 (76.1%) igualaron o

superaron las 10 UI/l.

#### LA EDAD Y LA RESPUESTA A LA VACUNA

En la TABLA 58 se presentan las tasas de seroconversión después de dos y tres dosis, para los grupos de edad de 16-20, 21-35 y  $\geq 36$  años, registradas en cada CP y en el conjunto de ellos. Los peores resultados se observan en el grupo de 36 y más años tanto con dos, como con tres dosis. Entre los que recibieron dos dosis hay una gradación, que no llega a ser significativa, en el sentido de que la respuesta a la vacuna empeora al aumentar la edad. Entre los que recibieron tres dosis, la mejor respuesta (85.7%) corresponde al grupo de 21-35 años, ligeramente por encima (81.1%) de la de el grupo más joven, mientras que en los de  $\geq 36$  años es sólo del 55.5%. La diferencia en la tasa de seroconversión hallada en los reclusos estudiados de  $< 36$  años vs. los de  $\geq 36$  años es significativa ( $p < 0.01$ , Fisher).

LA INFECCION POR VIH Y EL CONSUMO DE DROGAS POR VIA PARENTERAL Y LA RESPUESTA A LA VACUNA

Las tasas de seroconversión al 60 y 90 mes (dos y tres dosis de vacuna), en los reclusos previamente infectados por el VIH y no infectados, se muestran en las TABLAS 59 y 60. Para el conjunto de vacunados de los tres CP, después de dos dosis, la proporción de casos en que se detectó anti-HBs fué sensiblemente la misma en ambos grupos (43.2% y 44.8%). Después de tres dosis, las tasas de seroconversión fueron, en cada CP menores para los VIH positivos. Para el conjunto de vacunados de los tres CP, 70.8% en los VIH positivos y 82.8% en los VIH negativos. Esta diferencia no llegó a ser significativa.

En las TABLAS 61 y 62 se comparan las tasas de seroconversión en CDVP y no CDVP al 60 y 90 mes del inicio de la vacunación (dos y tres dosis). Al igual que sucedía con los infectados/ no infectados por VIH, las tasas al 60 mes fueron similares en ambos grupos (44.6% en CDVP y 44.3% en no CDVP). Mayores diferencias se hallaron al 90 mes, con tasas del 66.7% en CDVP y 85.0% en no CDVP,  $p = 0.052$ , con OR de consumidores de 0.35 e IC95% = 0.12÷1.00 valores situados en el límite de la significancia estadística convencional.

FACTORES RELACIONADOS CON LA RESPUESTA A LA VACUNA. ANALISIS  
ESTRATIFICADO.

Al estudiar las tasas de seroconversión al 60 mes (dos dosis), valorando mediante el test de Mantel-Haenszel el efecto de la edad controlando el del CDVP, y el de éste controlando el de la edad (TABLA 63); el efecto de la edad controlando la influencia de la infección por VIH y el efecto de ésta controlando el de la edad (TABLA 64); y finalmente la influencia de la infección por VIH contrarrestando el efecto del CDVP y viceversa (TABLA 65), no se observan en ningún caso diferencias significativas. No hay tampoco diferencias en ninguno de los estratos que se muestran en las tablas mencionadas.

En la TABLA 66 se presenta la relación de la edad y del CDVP, sobre la tasa de seroconversión al 90 mes, controlando alternativamente la influencia de uno y otro factor. EL resultado es que, controlado el factor drogadicción, la edad ( $\leq 35$  a.) se asocia a una mejor respuesta a la vacunación ( $p < 0.03$ ,  $OR_{MH} = 5.30$ ,  $IC_{95\%} = 1.14 \div 24.59$ ), debida al peso de los no CDVP de  $\leq 35$  años sobre los de más edad ( $p < 0.02$ , Fisher). Así mismo, al controlar el factor edad y estudiar por tanto la relación CDVP-seroconversión, se observa una respuesta peor ( $p < 0.003$ ,

OR<sub>MH</sub>=0.15, IC95%= 0.04÷0.54). Esta asociación es fundamentalmente debida al peor resultado de los CDVP de ≤35 años respecto a los no CDVP de la misma edad (p<0.003, OR=0.15, IC95%= 0.03÷0.59).

De modo análogo al anterior, en la TABLA 67 se presenta la relación de la edad y de la infección previa por VIH, con la presencia de antiHBs (seroconversión) al 90 mes (tres dosis) controlando alternativamente el efecto de uno y otro factor. Así, al controlar el efecto del VIH, la edad (≤35 a.) se presenta asociada a mejores tasas de seroconversión (p<0.0003, OR<sub>MH</sub>=7.28, IC95%= 2.47÷21.42), principalmente por la buena respuesta de los VIH (-) de ≤35 años respecto a los de más edad (p<0.00001, Fisher). Por el contrario, al neutralizar el efecto de la edad, no hay asociación entre infección por VIH y respuesta a la vacunación (p>0.05) para el conjunto de vacunados; sin embargo en el estrato de ≤35 años, la seroconversión de los VIH (+) fué inferior a la de los VIH (-) (68.2% vs. 89.4%, p<0.02, Fisher).

Finalmente, la relación infección por VIH-seroconversión al 90 mes (controlando la influencia del CDVP), así como la relación CDVP-seroconversión al 90 mes (controlando el efecto del VIH) se muestran en la TABLA 68. Para el conjunto de vacunados con tres dosis, en ninguno de

los dos casos la fuerza de la asociación es suficientemente fuerte para llegar a ser significativa al nivel convencional del 95%. En el estrato de VIH positivos, los no CDVP presentan mejores resultados en la tasa de seroconversión que los no CDVP ( $p < 0.009$ , Fisher). Por otro lado en el grupo de CDVP, la diferencia en respuesta de los VIH (+) (50.0%) vs. los VIH (-) (82.3%) está en el umbral de la significancia ( $p < 0.06$ ).

#### COSTE DE LA VACUNACION

La inclusión en el programa de vacunación exigió la determinación de anti-HBc en los 1720 reclusos de los tres CP, con el fin de seleccionar a aquellos negativos para este marcador. Considerando el gasto en reactivos, tubos y jeringuillas, el coste del "screening" para anti-HBc ascendió a 774.000 ptas.

Se administraron un total de 1203 dosis de vacuna (1ª D 537, 2ª D 434 y 3ª D 232) (TABLA 52)., incluyendo jeringuillas para su administración, el coste de la vacuna fue de 2.219.535 ptas.. Sumadas a las 774.535 del "screening" para anti-HBc en la población total se obtiene un coste de aproximadamente 3.000.000 de ptas.

La determinación de HBsAg y anti-HBs en los 1720 reclusos, representó en reactivos un gasto de 1.040.600 ptas.. Las 318 determinaciones posvacunales del título de anti-HBs costaron 109.283 ptas.

No se ha calculado el gasto en sueldos de las numerosas personas, de muy diferente cualificación profesional que intervinieron en el programa, ya que en la mayor parte de los casos la dedicación al mismo formaba parte de su trabajo habitual, o la colaboración fue altruista. Tampoco se ha calculado el gasto en material de imprenta o fotocopias por considerarlo de menor cuantía.

V. D I S C U S I O N.

## V. DISCUSION

### Vacunación

En el "screening" prevacunal, aceptado por más del 98% de los reclusos, destaca en primer lugar la baja proporción (37%) de prisioneros seronegativos para marcadores del VHB. Estas personas fueron consideradas candidatas a la vacunación. Dado que se incluyeron además, por motivos que más adelante serán comentados, los casos anti-HBs positivo aislado, la población objeto de vacunación fue del 41% de los reclusos estudiados, es decir 705 personas.

La proporción de reclusos en que se pudo administrar las distintas dosis (1ª, 2ª y 3ª) de vacuna, varió de forma notable según el CP considerado. Como era de esperar, la mayor adherencia para todas las dosis se obtuvo en CPL (1ªD 88.5%, 2ªD 86% y 3ªD 47%), hecho sin duda favorecido por la mayor estabilidad de los internos, al tratarse de "penados" con larga permanencia en prisión (60.3±34.5 meses, mediana 54 meses). En CPJ, donde el índice de rotación es elevado y la estancia relativamente breve (7.3±10.5 meses, mediana 2 meses), la adherencia al programa

no fue tan buena, sobre todo para la 2ªD (59.1%) y 3ªD (33.8%). Sin embargo, debe destacarse que 26 de estas dosis fueron administradas en otro CP (cárcel Modelo) o tras excarcelación, en la Delegación Territorial de Salud Pública de Barcelona, lo cual indica una buena coordinación a partir precisamente del CP donde las condiciones objetivas parecían más difíciles. En este sentido, es de señalar que en CPJ se consigue además la menor demora entre extracción e inicio de la pauta vacunal ( $20.2 \pm 41.5$  días, mediana 10 días), imputándose la variabilidad del intervalo al hecho de que, en ocasiones la vacunación sólo pudo ser iniciada con motivo de nuevos encarcelamientos. Las tasas de cobertura vacunal pueden considerarse malas para todas las dosis en CPT, ya que tan solo reciben la 1ªD el 58% (después de  $28.7 \pm 19.8$  días, mediana 23 días, de la extracción prevacunal), y la pauta completa el 17.4%. Los peores resultados obtenidos en CPT, cuyos reclusos presentan una estancia media de  $22.5 \pm 33.6$  meses, mediana 9 meses, intermedia respecto a los otros dos CP, sugieren deficiencias organizativas teóricamente solucionables.

Del conjunto de reclusos de los tres CP considerados como objeto de pauta vacunal, apenas un 62% llega a recibir dos dosis y un 33% las tres dosis previstas de vacuna. Porcentajes que son ligeramente mejores (58% y 31%

respectivamente) que los obtenidos en un programa de vacunación de drogadictos en EEUU (155), que había ido precedido de un brote en CDVP y sus contactos. La adherencia obtenida en el presente estudio, es considerablemente inferior a la registrada en otros grupos de riesgo, singularmente personal sanitario (430) y homosexuales (300, 362) en que la proporción de vacunados con tres dosis supera frecuentemente el 90%. Así, en un estudio multicéntrico realizado en personal sanitario de 10 grandes hospitales españoles (800 Grupo) el 90.4% de los vacunados completó las tres dosis vacunales. Sin embargo, debe considerarse también que en este mismo estudio, el 23.1% de los susceptibles había declinado iniciar la vacunación, por lo que el porcentaje de personas teóricamente protegidas con tres dosis, se situó alrededor de los 2/3 de los catalogados como susceptibles en el "screening" prevacunal. En un programa de vacunación antihepatitis B realizado en un centro hospitalario español (431), únicamente 75.3% del personal de alto riesgo aceptó participar en el estudio de prevalencia de marcadores y de los que debían de ser vacunados tan sólo poco más de la mitad (51.4%) accedieron a serlo.

En el presente trabajo, a pesar de la baja adherencia ya comentada en cuanto al número de dosis administradas, debe destacarse que la participación de los

reclusos en el "screening" prevacunat había sido muy alta (209), ya que la práctica totalidad de ellos colaboró en el mismo. Probablemente, esta participación tiene un importante componente pasivo, ya que muy pocos reclusos continuaron la vacunación fuera del medio penitenciario.

Los datos publicados de vacunación en otros grupos de riesgo demuestran también niveles de adherencia superiores a los observados en la población reclusa de los CP estudiados. Así en el ya clásico trabajo de Szmuness con población homosexual de Nueva York (300), la adherencia fue excelente ya que el 93.5% de los susceptibles incluidos recibió tres dosis de vacuna, proporción similar a la comunicada por Odaka (362) también en homosexuales, con un 94%. Muchos de estos trabajos sin embargo, son ensayos clínicos (300, 301, 362) realizados en grupos de población de riesgo muy seleccionados, adecuados para la investigación de la inmunogenicidad y eficacia protectora de la vacuna, pero que no cuestionan la factibilidad de los programas de vacunación en sí mismos.

La falta de participación en programas de vacunación, parece estar fundamentalmente relacionada con las creencias acerca de la seguridad y eficacia de la propia vacuna y sobre la enfermedad que se pretende prevenir (432). En programas de vacunación antigripal se ha señalado que las

personas que no participan creen que no son susceptibles a la enfermedad o que la vacuna no es eficaz (433), por lo que la actitud hacia la vacunación es fruto de estas creencias (432, 434, 435), y la educación sanitaria acerca del riesgo, un componente esencial para el éxito de estos programas (436, 437). Parece razonable suponer que la mejor información sobre los riesgos y consecuencias de la infección por VHB es la que posee el personal sanitario (436), por lo que resulta hasta cierto punto coherente el hecho de que las personas ingresadas en CP, la mayoría de bajo nivel de instrucción, demostrado en éste y otros estudios (158), tengan menor información y menor motivación para participar activamente en cualquier programa de vacunación. Al igual que sucede con el personal sanitario (430, 438), el hecho de no estar presente en el centro hospitalario, CP en este caso, en el momento de recibir las distintas dosis contribuye notoriamente a la pérdida de casos, como demuestra el hecho de que la mayor adherencia se observe precisamente en el CPL.

La historia previa de CDVP no parece influir en la adherencia vacunal, ya que los porcentajes de reclusos CDVP y no CDVP que recibieron las sucesivas dosis de vacuna no presentan diferencias significativas. Incluso, para el conjunto de CP se observa un ligero mejor cumplimiento de los CDVP, probablemente atribuible a su mayor permanencia en

prisión.

En relación a los intervalos interdosis, el calendario teórico establecido "a priori" es cumplido con desviaciones mínimas en CPL, precisamente donde la adherencia es mayor, indicando la "disponibilidad" de los reclusos para ser vacunados, a causa de la escasa rotación de este CP. La mayor desviación standar de los intervalos interdosis detectada en CPJ, debe interpretarse como un esfuerzo de los responsables sanitarios del CP por continuar la vacunación de reclusos reingresados en la prisión. Del mismo modo, la mediana de 23 días entre 1ª y 2ª dosis, traduce la voluntad de adelantar la fecha de la 2ª dosis para no perder casos ante la eventualidad de una excarcelación precoz.

En el "screening" prevacunal realizado se había observado una prevalencia de anti-HBs aislado del 4.0%, sensiblemente el mismo en CDVP (4.1%) y en no CDVP (3.8%), mientras que todos los patrones indicativos de infección actual o pasada, incluida la presencia aislada de anti-HBc (63) fueron más frecuentes entre los CDVP. Ya que las OR crudas CDVP-infección resultaron muy elevadas en los tres CP, el hecho de que la distribución del anti-HBs aislado no se relacionara con la drogadicción, sugería fuertemente el que este patrón serológico fuera inespecífico. Estos resultados aconsejaron incluir en el programa de vacunación a los

reclusos positivos sólo para anti-HBs, ya que además y de acuerdo con las observaciones de diversos autores (54-57, 60, 439), la mayor parte de las veces estos anticuerpos no serían protectores, habiéndose comunicado casos de infección por VHB en estas personas (439-441).

La respuesta a la vacunación de los reclusos previamente anti-HBs aislados encontrada en el presente trabajo (62.9% al 60 mes y 88.9% al 90 mes) fue ligeramente mejor que la observada en los reclusos negativos para todos los marcadores (41.6% al 60 mes y 77.9% al 90 mes), sin embargo las diferencias no llegaron a ser significativas, por lo que en la mayoría de los casos no se produjo una respuesta anamnésica. Estos resultados concuerdan con los de Werner (61) y Perrillo (65) y corroboran la hipótesis de que los sujetos anti-HBs positivos aislados responden básicamente igual que los seronegativos a la vacunación anti hepatitis B, por lo que sus anticuerpos no deben ser considerados, en la mayor parte de los casos, como indicativos de infección pasada ni protectores (52, 442). Más aún, el hecho de que el anti-HBs después de dos y tres dosis de vacuna, en los sujetos previamente anti-HBs positivo aislado, no pudiera ser detectado mas que en el 62.9% y 88.9% respectivamente de los casos, vá a favor de la escasa reproductibilidad de aquel resultado. Aunque el análisis prevacunal no determinó el

título de anti-HBs, éste era presuntamente bajo y en una buena proporción de casos se hubiera hecho indetectable en breve periodo (55, 57, 58).

En el conjunto de la población reclusa vacunada que pudo ser estudiada, la seroconversión al 60 y 90 mes fue respectivamente de 44.4% y 79.6%, sin diferencias apreciables entre los distintos CP. Títulos  $\geq 10$  UI/l. se encontraron en el 33.2% (60 mes) y 76.1% (90 mes) de los vacunados. De los seroconvertidores, el 16.5% (60 mes) y 61.1% (90 mes) alcanzaron o superaron las 100 UI/l.. Estos resultados son peores que los obtenidos en numerosos ensayos clínicos realizados en adultos sanos (340-342, 344, 348, 349, 378), en los que la tasa de seroconversión después de la 2ª dosis supera frecuentemente el 90% y el 95% después de la 3ª dosis.

En determinados grupos de riesgo como son los homosexuales, la respuesta a la vacuna de recombinación genética ha sido en algunos casos (362) similar a la observada en el presente trabajo con tasas de seroconversión del 74% después de la 3ª dosis. Sin embargo, otras veces se han conseguido tasas similares a las de la población sana no homosexual (350, 361).

Se observa un importante incremento en la proporción de seroconvertidores y títulos alcanzados, al comparar la respuesta después de dos y de tres dosis de

vacuna. En este sentido los presentes resultados concuerdan con experiencias anteriores en población no reclusa (342, 349). Sin embargo, los títulos de anti-HBs alcanzados son consistentemente más bajos y por tanto menos duraderos, ya que la pérdida de anticuerpos tiene un carácter exponencial (393).

La frontera de las 10 UI/l. aceptada generalmente como nivel mínimo protector (113) se alcanza por el 76.1% de los que recibieron tres dosis, pero tan sólo por el 33.2% de los que recibieron dos. Planteado de forma esquemática, todo esto supone que de cada 100 reclusos en que la vacunación estaba indicada reciben la 1ª D. 76, la 2ª D. 62 y la 3ª D. 33. Así, 25 reclusos (76% de los que recibieron tres dosis) más 10 (33% de los 29 que sólo recibieron dos dosis), es decir un total de 35 reclusos de cada 100, en que la vacunación estaba indicada consiguen títulos  $\geq$  10 UI/l. Por otro lado, 26 reclusos (80% de los que recibieron tres dosis) más 13 (44% de los 29 que recibieron dos dosis) es decir 39 reclusos de cada 100 en que la vacuna estaba indicada presentaron niveles detectables de anti-HBs.

La población a vacunar eran 705 reclusos, de los que el 35%, o sea 247, lograron títulos de anti-HBs  $\geq$  10 UI/l., y el 39%, es decir 275 en total, niveles detectables. Como ya ha sido expuesto, el coste de la vacunación

("screening" de anti-HBc y vacuna) fue de alrededor de 3.000.000 de pesetas, por tanto, el gasto por recluso con título  $\geq 10$  UI/l. es de  $3.000.000/247 = 12.146$  pesetas, y el gasto por recluso con título detectable de anti-HBs de  $3.000.000/275 = 10.909$  pesetas.

Deliberadamente no han sido incluidos en los gastos de la vacunación los derivados de la investigación de otros marcadores, singularmente HBsAg y anti-HBs, porque si bien su determinación, resulta imprescindible en la descripción de la epidemiología de la hepatitis B en la población reclusa, no lo es, para decidir quienes deben o no deben ser vacunados, siendo sólo necesario para ello el cribaje de anti-HBc (443, 444). Este criterio ha sido recomendado por los CDC (413) para poblaciones con alta tasa esperada de portadores. Por motivos en cierto modo similares, tampoco se han incluido el coste de las determinaciones postvacunales de anti-HBs (poco más de 100.000 pesetas), ya que tal práctica no es de rutina en las campañas de vacunación frente a la hepatitis B u otras enfermedades.

Aunque la estimación de 12.000 pesetas por recluso protegido, es conservadora al no haber incluido por las razones ya mencionadas, gastos en salarios de personal (152) y conceptos de menor cuantía, parece un coste reducido frente al ocasionado por la enfermedad que se pretende prevenir

(445), incluso aunque no se consideren los costes indirectos por tratarse de un sector de población no productivo. Esta interpretación concuerda con la de otros autores a propósito de otros grupos de riesgo (152, 445, 446). Las indicaciones para el uso de la vacuna anti hepatitis B, empleando PDV (más costosa que la YDV), basadas en análisis coste-beneficio, incluyen a poblaciones con tasas de ataque anual de 1-2% (446). Aunque no era objetivo del presente trabajo determinar incidencia de infección, ésta es presuntamente elevada en la población reclusa (206, 219, 220), o al menos en determinados subgrupos de ella, como los CDVP (421), ampliamente representados entre los reclusos como se ha demostrado en el presente y otros estudios (158, 205, 209, 216, 217).

Algunos autores, como Anda (209) partiendo de realidades bien diferentes (1.1% de HBsAg positivos, 19.0% de algún marcador positivo y 27% de reclusos CDVP), han propugnado el "screening" y la vacunación selectivos de los reclusos CDVP y de aquellos con antecedentes de ictericia, hepatitis o transfusión. Sin embargo, en la prisión estudiada por este autor, las prevalencias de HBsAg y de algún marcador en los no CDVP, eran respectivamente tan bajas como 0.4% y 11%, muy por debajo de las de población general española (442, 447) y por supuesto de los valores hallados en la

población reclusa no CDVP (2.4% y 41%) aquí estudiada.

Por todos los motivos expuestos, la vacunación de las personas ingresadas en centros penitenciarios puede ser considerada rentable, ya que si bien la adherencia a los programas de intervención no es la deseable, y la respuesta de los vacunados moderadamente baja, se consigue, con un coste reducido proteger a una importante proporción de susceptibles. La caída progresiva del precio de la vacuna vá a favor de esta actitud.

Varios autores han señalado que la respuesta a la vacunación con YDV parece tener un desarrollo más lento que la vacunación con PDV (342-345), así como el fuerte incremento en el título registrado con el "booster" de la 3ª dosis (349-350). Por otro lado se ha indicado que la pauta de 0, 1 y 2 meses, pese a requerir una 4ª dosis al 12º mes, sería preferible a la pauta clásica de 0, 1 y 6 meses en determinadas circunstancias, como hemodializados (363), CDVP (313) o situaciones de postexposición (380) en que se requiere conseguir una protección rápida. La duración de la inmunidad adquirida, es además, sensiblemente la misma con ambas pautas (395). La pauta de 0, 1 y 2 meses podría ser de elección en la población reclusa, al menos por dos motivos. Primero, porque la pérdida de casos para la 3ª dosis se produce fundamentalmente por la excarcelación precoz del

recluso, lo cual afecta especialmente a la prisiones con mayor índice de rotación, con lo que una pauta "corta" aumentaría la adherencia vacunal. Y segundo, porque además de conseguirse una cobertura mayor, se lograrían inicialmente, unos títulos más elevados que protegerían al recluso de la infección dentro y fuera de la cárcel. El hecho de precisarse una 4ª dosis al 12º mes no parece ser un obstáculo mayor, por cuanto una elevada proporción de reclusos vuelven a ingresar en la misma u otra prisión, lo cual permitiría administrar una 4ª dosis, eventualmente la 3ª, si se establece un calendario más flexible. Un artículo recientemente publicado por Hadler (448), sobre vacunación anti hepatitis B en los indios Yucpa venezolanos, demuestra que a pesar de que sólo el 32% de los vacunados (PDV) lo hizo de acuerdo a la pauta de 0, 1 y 6 meses establecida de antemano, la respuesta conseguida fue igualmente buena en todos los grupos con independencia de la pauta seguida. Estas observaciones y las dificultades logísticas comentadas, permiten insistir en la necesidad de adoptar pautas flexibles en la vacunación anti hepatitis B de la población reclusa, y en general en la de todos aquellos grupos, en que pueda preverse una baja adherencia a un calendario rígido y prolongado en el tiempo.

Entre los factores que podrían condicionar la respuesta a la vacuna (305-309) se ha considerado la edad, la

infección por VIH y el CDVP. Ni el análisis univariante ni el estratificado muestran diferencias en la respuesta, después de dos dosis de vacuna, relacionadas con la edad. Sin embargo, después de tres dosis y de acuerdo con diversas observaciones de otros autores (305, 379), las tasas de seroconversión son peores en los reclusos de más edad, encontrándose en los mayores de 35 años peor respuesta, tanto en el análisis simple como después de controlar la influencia del CDVP y de la infección por VIH (OR<sub>MH</sub> 5.30 y 7.28 respectivamente). Coherentemente con estos hechos, la mejor respuesta a la vacunación se obtiene en CPJ.

La prevalencia de infección por VIH en el conjunto de la población reclusa estudiada (vacunada y no vacunada), era conocida por haber sido objeto de investigaciones paralelas, siendo en los reclusos CDVP del CPJ del 54.7% (449), 78.0% en CPL (450) y 62.5% en CPT (451). La infección previa por VIH podía razonablemente ser causa de mala respuesta a la vacunación anti-hepatitis B (362, 452-454), así como frente a otras inmunizaciones (455, 456). El análisis univariante demostró peor respuesta en los reclusos VIH positivos, especialmente al 90 mes de la 1ª dosis, si bien las diferencias no llegaron a ser significativas. Sin embargo, al estratificar por edad, entre los reclusos de  $\leq 35$  años, los VIH positivos respondieron peor (68.2%) que los VIH

negativos (89.4%) a la vacunación anti-HB ( $p < 0.02$ ). Paralelamente, al estratificar según drogadicción, los CDVP VIH positivos mostraron una respuesta en el límite de la significancia (50.0% vs. 82.3% los CDVP VIH negativos,  $p < 0.06$ ).

Estos hallazgos permiten afirmar que la infección por VIH condiciona por sí misma la respuesta a la vacunación, al menos en los reclusos de edad  $\leq 35$  años (sólo fue estudiado un recluso VIH positivo de mayor edad). Por otro lado, el CDVP es también en sí mismo un factor de mala respuesta, como demuestra tanto el análisis simple (66.7% vs. 85.0% los no CDVP), como al estratificar según edad (entre los  $\leq 35$  años, 66.7% los CDVP vs. 93.0% los no CDVP; no fue estudiado ningún recluso CDVP de mayor edad), y también al estratificar según infección por VIH (entre los VIH positivos, 50.0% los CDVP vs. 100.0% los no CDVP). En los tres casos las diferencias son significativas al nivel convencional del 95%.

La limitada experiencia en vacunación anti hepatitis B de CDVP, se reduce en todo caso a comunidades terapéuticas donde la población es relativamente estable (313), habiéndose encontrado en ocasiones (313) buenos resultados, si bien la adherencia a los programas suele ser baja (155). Han sido descritas distintas deficiencias en la

inmunidad celular y humoral no sólo en drogadictos por vía parenteral (457, 458), sino también en los que emplean la vía inhalatoria (459), aunque algunas de estas observaciones son relativamente antiguas, los mecanismos subyacentes son poco conocidos.

La respuesta a la vacunación anti hepatitis B, empleando PDV, ha sido estudiada por Collier en población homosexual (453), de similar edad a los reclusos del presente trabajo, encontrando en los VIH positivos tasas de seroconversión del 75% frente a 97% en los homosexuales no infectados. Datos que concuerdan con los nuestros. Los resultados de Odaka (362) en homosexuales son mucho peores, ya que la seroconversión a anti-HBs en VIH positivos es del 50% (4/8) empleando PDV y del 22% (2/9) empleando YDV. El número de casos del trabajo de Odaka, sin embargo, es muy reducido.

Se ha señalado además que como resultado del compromiso inmunitario en homosexuales seropositivos para VIH (460), la pérdida de los anticuerpos adquiridos tras la vacunación se produciría a un ritmo acelerado (461). Estas y otras observaciones realizadas en población homosexual, concuerdan con los hallazgos del presente estudio en reclusos, en el sentido de que hay consistencia en la asociación seropositividad VIH-mala respuesta a la

vacunación.

Las deficiencias inmunitarias ocasionadas por la infección por VIH y su relación con la infección por VHB han sido estudiadas en grupos de homosexuales (420, 462). La infección por ambos agentes condiciona un elevado riesgo individual y para los contactos, no sólo por la elevada replicación del VHB en estas condiciones (462), sino también porque la probabilidad de evolucionar al estado de portador crónico es muy alta (454). De añadidura y como ha sido señalado por Collier (453), la situación para los homosexuales y también para los CDVP probablemente empeorará, ya que al inicio de la pandemia de SIDA muchas personas de estos grupos adquirirían la infección por VIH cuando ya estaban inmunizados frente al VHB, mientras que en la actualidad en los grupos de alto riesgo, la prevalencia de infección por VIH es generalmente, muy superior a la de portadores de HBsAg en las mismas poblaciones, aumentando así la probabilidad de que la infección por VHB sea posterior a la de VIH con las consecuencias antes comentadas. Si aplicamos estas consideraciones a la población reclusa CDVP estudiada, las prevalencias respectivas de VIH y HBsAg son 54.7% y 8.3% en CPJ, 78.0% y 9.5% en CPL y 62.5% y 11.1% en CPT. Ello parece aconsejar la adopción urgente de medidas preventivas.

Los CDC han informado además que así como los

homosexuales parecen haber modificado sus prácticas de riesgo (463), este cambio no se ha producido entre los CDVP (154), precisamente, los colectivos en que es más difícil desarrollar programas de inmunización activa. Una vez más el encarcelamiento constituye una buena, quizá la única oportunidad para ello (207, 221).

### Epidemiología

El 63% de los reclusos estudiados fueron positivos para uno o más marcadores del VHB, siendo la proporción de HBsAg positivos del 7.1%. Estos valores son considerablemente superiores a los observados en la población general española, en que la prevalencia de algún marcador no alcanza el 20%, y menos del 2% es portadora de HBsAg (442, 447).

La elevada prevalencia de infección por VHB en reclusos, respecto a la población general de procedencia, ha sido constatada desde los primeros estudios de la década de 1970 (196-204), en diversos países (205-213, 215, 216). En éste sentido y a pesar de las importantes diferencias metodológicas de los estudios realizados, los presentes resultados concuerdan con los de otros autores.

La prevalencia de infección por VHB encontrada en

los reclusos estudiados, que alcanza el 74.5% en CPL, se sitúa dentro de las cotas más elevadas. Comparable a la observada por Bruguera (217) y Calderó (213) en reclusos voluntarios, y muy superior a la comunicada en varios trabajos publicados en los últimos años, tanto americanos (158, 205, 209) como europeos (157, 212). En un estudio francés (215) que incluyó exclusivamente reclusos CDVP, la prevalencia de infección actual o pasada por VHB alcanzó el 92%, similar a la de los reclusos CDVP del CPL con un 94.9%.

La prevalencia de portadores de HBsAg del presente estudio fue entre 2 y 7 veces superior a la observada en reclusos de EEUU (205-209), así Decker (158) encuentra sólo un 0.9% de portadores. Algunos estudios europeos como los de Chiaramonte (157) y Hurlen (212) hallan prevalencias de HBsAg similares, y otros trabajos españoles cifras superiores (213, 217, 218). Sin embargo, debe señalarse que estos últimos estudios, incluyeron reclusos que se prestaron voluntariamente a la investigación de marcadores, por lo que sin menoscabo de su utilidad resultan sesgados, en el sentido de no ser representativos de la situación de la población reclusa española. Por el contrario, el presente trabajo reflejaría de forma más fidedigna la difusión del VHB en las prisiones, al haber incluido a la totalidad (más del 98%) de la población de tres CP de características bien diferentes.

Aunque el papel que juega el CDVP será posteriormente objeto de discusión, debe destacarse que todos los patrones serológicos caracterizados por la presencia de uno o varios marcadores (excepto anti-HBs aislado, aspecto ya comentado) fueron más frecuentes entre los CDVP. Determinados patrones hallados en programas de "screening", singularmente la presencia aislada de anti-HBc han sido objeto de controversia a partir del hecho cierto de puede significar distintas realidades, expuestas en el Capítulo I del presente texto. La proporción de reclusos positivos exclusivamente para anti-HBc, encontrada en algunos estudios realizados en reclusos (157, 213, 215) es similar a la nuestra.

Entre las causas de positividad aislada para anti-HBc se ha señalado la posibilidad de que tales anticuerpos sean inespecíficos (55). Esta interpretación parece, con los presentes datos, muy poco probable, ya que la presencia aislada de anti-HBc se detectó en el 15.8% del total de reclusos CDVP, mientras que en los no CDVP fue del 3.8%, es decir similar a la observada en la población general (157). Esta diferencia es muy significativa y sugiere fuertemente que el origen de estos anticuerpos es la infección por VHB. Probablemente, en la mayor parte de los casos se trata de infecciones antiguas con niveles no detectables de anti-HBs (63), sin descartar a portadores de "bajo nivel" (51, 464),

ni infecciones recientes en fase de ventana (53). En apoyo de la primera hipótesis está el hecho de la mayor frecuencia relativa de anti-HBc aislado en CPL (tanto en CDVP como en no CDVP), donde por la mayor edad de los reclusos la infección estaría mas lejana. En cualquier caso, lo importante era poder decidir la inclusión o exclusión de los reclusos con este patrón serológico en el programa vacunal. Los argumentos expuestos a favor de la especificidad de la presencia única de anti-HBc permiten esta decisión.

La determinación de anti-HBc-IgM en aquellos reclusos con infección actual por VHB, caracterizada por la presencia simultánea de HBsAg y anti-HBc total (106) permitió conocer la edad de la infección, es decir discriminar entre infección aguda y crónica (67-70). Considerando además que en CPJ y CPT, se detectaron varios casos en que el HBsAg estaba presente como único marcador (107), la proporción de formas agudas entre los reclusos con infección actual alcanzó en estos CP el 23.9% (CPJ) y el 18.7% (CPT); no objetivándose ningún caso de infección aguda en CPL, que fue por otro lado, el CP con menor tasa de infección actual. Estas diferencias entre los CP estudiados, sugieren que el origen de la infección estaría fundamentalmente fuera de la cárcel; sin embargo, la elevada movilidad de los reclusos, especialmente en CPJ y CPT, incluyendo contactos sexuales autorizados, no

permiten establecer conclusiones sólidas en este sentido.

Una tercera parte de los reclusos con infección actual por VHB mostró ser HBeAg positivo, la proporción fue menor en CPL, dónde como ya se ha comentado, también era inferior la tasa de portadores. Excluyendo las formas agudas de infección, en las que lógicamente el HBeAg está presente, este marcador parece relacionarse, como ya ha sido señalado (77, 84) con la juventud de los infectados. Quizá por este motivo se detecte en mayor medida en CPJ y CPT en consonancia con la menor edad de los reclusos de estos CP, mientras que en CPL el tiempo de evolución de la infección crónica sería más prolongado, dando tiempo a la seroconversión del HBeAg (82-86).

Debe destacarse además, que en cada CP, el HBeAg se detectó con una frecuencia superior en los CDVP respecto los no CDVP, mientras que con el anti-HBe sucedió lo contrario. Aunque la presencia de anti-HBe no necesariamente indica un buen pronóstico (87-89) ya que se encuentra no sólo en portadores "sanos" sino también en pacientes con cirrosis y hepatocarcinoma (84, 121), es cierto que el HBeAg traduce de modo genérico una intensa actividad de replicación viral (77, 82, 94, 95), relacionada con deficiencias en el sistema inmunitario del huésped (84), que parecen estar acentuadas en los CDVP, por lo que la evolución de la infección sería en

estos colectivos más desfavorable. Por otro lado, como se ha demostrado en el presente trabajo, los CDVP responden peor a la vacunación anti hepatitis B, lo cual abunda en la incapacidad de estas personas para hacer frente a antígenos extraños, y por tanto para resolver favorablemente la infección.

La elevada proporción de reclusos, con infección (aguda y crónica) HBeAg positiva, significa además una elevada capacidad de difusión de la infección por VHB dentro y fuera de los CP, ya que es conocido el mayor riesgo de contagio a partir de estas personas (26, 27, 75-77).

Poco más del 50% de los reclusos positivos para HBsAg y anti-HBc de los tres CP en conjunto mostraron anticuerpos frente al VHD. Con la única excepción de un caso de coinfección (264) en un recluso CVDP del CPT, todos los demás fueron sobreinfecciones (265) en presos previamente portadores de HBsAg, demostrada por la ausencia de anti-HBc-IgM (231, 267). La sobreinfección delta afectó muy especialmente a los CDVP (67% de los portadores), con una OR superior a 5. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en CDVP de otros CP españoles (217, 218) y europeos (215, 247), y superan los valores hallados en prisiones americanas (205). La proporción de reclusos con sobreinfección delta presenta además una gradación progresiva, desde CPJ (50%)

hasta CPT (64.7%) y CPL (82.1%), probablemente relacionada con el tiempo de drogadicción.

La sobreinfección delta se constató en el 28% de los reclusos portadores crónicos de HBsAg no drogadictos, porcentaje que parece elevado (465), ya que en pacientes con hepatopatía crónica por VHB de la población general española no se supera el 6% (249). Es posible que una parte de estos autodeclarados no CDVP, no sean tales, ya que además la proporción de "no CDVP" infectados por ambos virus es precisamente más alta en CPL (45% de los portadores de HBsAg), donde por tratarse de reclusos "veteranos" la motivación para negar el CDVP sería mayor. No puede sin embargo descartarse, que en los CP la infección delta se propage hasta cierto punto, a través de mecanismos inaparentes (235, 241, 262), a partir especialmente del importante reservorio representado por los CDVP, considerando además que la sobreinfección de los portadores requiere inóculos mínimos (229) .

Casi el 90% (47/55) de los reclusos infectados por VHD eran CDVP. La desproporcionada mayor frecuencia de infección delta en los reclusos CDVP, concuerda con la observación general de que en las áreas geográficas de baja e intermedia endemia de infección por VHB, el grado de difusión de la infección delta es independiente de la prevalencia del

agente en la población general (252), afectando principalmente o de modo exclusivo a los CDVP (113, 243, 245, 248-252). La prevalencia hallada en el presente estudio en CDVP encarcelados es similar (249-251) o superior (252), a la encontrada en otros trabajos realizados en nuestro entorno en CDVP no encarcelados.

En poco más de un tercio del total de reclusos CDVP, anti-HD positivos se detectó HBeAg, proporción ligeramente inferior a la observada por Raimondo (243) y Bruguera (252) en torno al 50%. Aunque a causa del reducido número de efectivos no pueden establecerse diferencias significativas con la menor prevalencia de HBeAg observada en los no CDVP, la replicación simultánea de ambos virus (276, 279) parece existir en mayor proporción en los CDVP, hecho que también ha sido señalado por los autores mencionados (243, 252). La mayor prevalencia de HBeAg de los CDVP podría ser atribuida a que la infección delta es contraída tempranamente en el curso de la infección crónica B (252), a favor de esta hipótesis está el hecho de que en CPJ, donde la edad de los reclusos es de  $19.1 \pm 1.7$  años, la prevalencia de HBeAg alcanza el 70%. Por otro lado e independientemente de la infección delta, ya ha sido anteriormente comentada la relación del HBeAg con el CDVP.

La infección concomitante por VHB y VHD supone una

mayor probabilidad individual de progresar a formas graves de hepatopatía (267, 285, 287). Así como, la elevada prevalencia de HBeAg en las prisiones representa un elevado riesgo de coinfección (264) a los susceptibles a ambos agentes o de sobreinfección delta a los previamente portadores del VHB (265), con las consecuencias ya expuestas en el Capítulo I del presente trabajo.

En cada uno de los CP estudiados, destaca de modo sobresaliente la asociación entre el CDVP y la presencia de marcadores del VHB. Esto es así tanto en el análisis univariante de los datos como en el estratificado, controlando la influencia que pudieran tener otros posibles factores de riesgo.

La fuerza de la asociación CDVP-seropositividad medida en términos de OR cruda, es para los tres CP considerados en conjunto de 7.35 (IC95% 5.84÷9.27): 8.82 en CPJ, 16.13 en CPL y 5.38 en CPT. Estos valores son sensiblemente equivalentes a los obtenidos tras la estratificación según los demás factores, ya que las OR<sub>MH</sub> oscilan entre 7.38 y 9.88 en CPJ, 13.19 y 17.10 en CPL, y 4.75 y 6.14 en CPT. La marcada influencia del CDVP era de esperar, no sólo por la evidencia de la literatura existente al respecto (157, 158, 209, 216, 219), sino también porque con la excepción de la ictericia que no es propiamente un

factor de riesgo (158), OR crudas altas (entre 3 y 4) se obtienen únicamente para las autolesiones (en CPJ y CPL) y el número de ingresos en prisión (en CPJ).

Aunque en el análisis simple varios factores mostraban asociación estadística con la infección por VHB, era razonable pensar que al menos parcialmente, estos factores podrían actuar como factores de confusión (214), es decir, que existiera un tercer factor (el CDVP en este caso), cuya desigual distribución entre los grupos en comparación, explicara las relaciones halladas. Esta suposición venía avalada por la menor magnitud (fuerza) de estas asociaciones, y sobre todo por la estrecha semejanza entre las características descriptivas de CDVP y de seropositivos. Así, CDVP y seropositivos coincidían en cada uno de los tres CP, y diferían respectiva y significativamente de no CDVP y seronegativos, en ser más jóvenes (en CPJ sucedía al revés por ser los rangos de edad diferentes); estar más tatuados; haberse tatuado más frecuentemente dentro+fuera de la prisión vs. fuera; haberse autolesionado más; referir ictericia con más frecuencia; haber ingresado más veces y permanecido más tiempo en prisión; y haber sido encarcelados por primera vez a edad precoz (16-17 años). Estaban más infectados los reclusos de menor nivel socioeconómico del CPL y los de menor nivel de estudios del CPJ (no había diferencias en el empleo

de drogas), mientras que en CPT, para estos dos factores, no había diferencias ni en infección ni en CDVP. Básicamente, la única característica descriptiva diferencial entre seropositivos y CDVP, encontrada en dos de los CP estudiados (CPJ y CPT) era la mayor prevalencia de infección del grupo gitano respecto al blanco, mientras que en ambos grupos la proporción de drogadictos era la misma. La influencia relativa de cada uno de estos factores, distintos del CDVP, sobre la infección será posteriormente comentada.

Estas largas consideraciones son oportunas por la necesidad de enfatizar la importancia del CDVP, en la propagación de la infección por VHB y VHD en la población reclusa, ya que como ha sido previamente comentado todos los patrones serológicos de infección (excepto anti-HBs aislado) fueron más comunes entre los drogadictos. Las primeras observaciones de hepatitis aguda relacionada con el CDVP se remontan a 1950 (466). En la actualidad el CDVP, hábito que ha aumentado de forma epidémica en las dos últimas décadas (150), parece explicar por sí mismo la elevadísima frecuencia de infección por VHB en los distintos grupos de drogadictos (153-155, 421-423), además de la ya expuesta alta prevalencia de infección delta (113, 243, 245, 248-252) en los mismos colectivos.

En los CP estudiados, la proporción de reclusos que

admitió emplear o haber empleado drogas parenterales fue del 57.4% (CPJ), 50.7 (CPL) y 43.9 (CPT), en conjunto el 51.7%, de los que el 83.6% (el 95% en CPL) presentan evidencia de infección actual o pasada por VHB. Planteado de otro modo, casi el 70% (68.4%) de los seropositivos son CDVP, es decir, la drogadicción sería responsable del 70% de los casos de infección por VHB en la población reclusa, como lo es del 90% de los casos de infección delta.

El papel del CDVP como factor explicativo de la frecuencia de infección por VHB en las prisiones fue señalado hace 20 años en EEUU (196) y Australia (201), motivo por el que se desaconsejó la admisión de reclusos como donantes de sangre (196-199). La proporción de CDVP entre los reclusos de distintos países está en general por debajo (157, 209, 218, 219) o es similar (158, 213) a la hallada en el presente trabajo. Varias investigaciones realizadas en reclusos (157, 158, 205, 209, 215, 219) han destacado la preponderancia del CDVP sobre otros factores de riesgo de infección por VHB. En general, se admite (413) que el 60-80% de los CDVP presentan algún marcador. El valor promedio (83.6%) obtenido en el presente estudio, implica formas de consumo de mayor riesgo o bien, la acción sinérgica de otros factores. En cualquier caso, el análisis estadístico confirma la importancia de la drogadicción.

Se ha señalado que la infección por VHB en los CDVP parece producirse poco tiempo después de iniciarse en el hábito (150). Los reclusos autodeclarados CDVP habituales mostraron estar más infectados que los ocasionales. La diferencia no llega a ser significativa en CPL (IC95% de la prevalencia de infección en ambos grupos entre 90% y 100%), presumiblemente, porque como ya ha sido explicado el grupo "ocasionales" de este CP incluía un importante contingente de exconsumidores.

La edad de inicio al CDVP no influyó en la prevalencia de infección en CPL y si lo hizo en CPJ. Dada la mayor edad de los reclusos de CPL, presuntamente con mayor tiempo de consumo, resulta razonable que la edad de inicio no influya, hecho que va a favor de la extraordinaria rapidez con que difunde la infección entre los drogadictos (150, 155, 421). Paradojicamente, en CPT eran precisamente los que se iniciaron antes en el hábito de las drogas los menos infectados, sin que halla sido posible encontrar una explicación satisfactoria al respecto.

En relación al lugar de empleo de drogas parenterales, algunos autores (201,202) han señalado el riesgo que podría suponer el CDVP dentro de la prisión en la medida que favorecería compartir jeringuillas (209). Decker (158) ha encontrado asociación entre CDVP dentro de la cárcel

e infección, aunque de menor intensidad que el CDVP fuera de la prisión. En el presente trabajo no se han encontrado diferencias relacionadas con el lugar de CDVP, pero si se ha evidenciado que el CDVP dentro de la cárcel es un hecho frecuente, al menos en dos de los CP estudiados, ya que más del 50% de los reclusos CDVP en CPL y el 35% en CPT admitieron haber empleado drogas parenterales dentro o a la vez dentro y fuera de la prisión, en CPT el 20% exclusivamente dentro. Dado que no hay motivo para suponer, antes al contrario, que esta información haya sido falseada al alza, la infección por VHB y por VHD se propagaría en los CP, al menos a través del CDVP. Aunque obviamente la accesibilidad a drogas y jeringuillas dentro de la cárcel sea menor que en la calle, lo cual teóricamente reduciría la frecuencia de la drogadicción (208), se ha sugerido también (209), que el diferencial de riesgo podría ser compensado por mayor promiscuidad en el empleo de drogas, singularmente a través del uso común de jeringuillas por varios reclusos. En este sentido, la medida actualmente en vigor de suministrar lejía a los reclusos sería un mal menor, que podría contribuir a paliar la transmisión del VHB en los reclusos no inmunizados.

Confirmada la importancia del CDVP como principal factor de riesgo, se pretendió indagar en la contribución

relativa de otros factores mediante un análisis estratificado que neutralizara el impacto del CDVP. Al proceder de este modo se desvaneció la aparente asociación de la edad y el nivel socioeconómico (para este factor sólo había relación en CPL); y se mantuvo (en CPJ), la asociación bajo nivel de instrucción- infección ( $OR_{MH} = 2.60$ ), aunque únicamente para el grupo de no CDVP. Probablemente, no debe deducirse por ello que estos factores sean absolutamente independientes de la infección, sucede más bien, que el grupo de reclusos de "alto nivel" tanto socioeconómico como de estudios es muy reducido, lo cual dificulta llegar a establecer diferencias significativas. Con algunas excepciones (158, 219), tampoco otros autores por motivos probablemente similares, han podido encontrar asociaciones con estos factores. Es posible que la falta de asociación con la edad sea debida a que los reclusos poseen características personales, que hacen que el conjunto de factores de riesgo (incluida la transmisión vertical y desde luego el CDVP), actúen y la infección se produzca precozmente. En este sentido, el desarrollo de programas de vacunación dirigidos a los sectores más jóvenes, de los grupos de población que mayoritariamente constituyen la población reclusa debe ser objeto de atención preferente.

La proporción de reclusos payos y gitanos que en cada CP había admitido CDVP fue similar. En ambas etnias, el

mayor riesgo de infección se asoció al CDVP, sin embargo, tras controlar éste, las OR<sub>MH</sub> de los gitanos, en CPJ y CPT, continuaron siendo elevadas, 3.49 y 2.91 respectivamente. Los gitanos de ambos CP estaban más infectados; en CPJ a expensas fundamentalmente del estrato de CDVP, y del grupo de no CDVP en CPT. Elevadas prevalencias de infección por VHB en la etnia gitana han sido comunicadas por Fos (467), que encuentra en gestantes un 8.3% de portadoras de HBsAg y prevalencias de algún marcador en el 71.4% de los familiares (conyuges e hijos) de estas portadoras. La transmisión vertical reacionada con factores genéticos parece tener un importante papel (468-470). Se ha señalado en este sentido, el origen asiático de los gitanos (471), así, la infección por VHB difundiría en la etnia gitana de modo similar al patrón prevalente en el sudeste asiático (116, 399). No puede descartarse la contribución de mecanismos horizontales precoces en el medio familiar (76, 180-182, 425), favorecidos por las precarias condiciones higiénicas en que se desenvuelve la vida cotidiana de la mayoría de las familias gitanas (471). Mecanismos verticales y horizontales en los primeros años de la vida podrían explicar el exceso de infección de los reclusos gitanos (CDVP y no CDVP) sobre los blancos, encontrado en el presente trabajo. En el caso de los CDVP, es probable que a estos factores se unan otros

intrínsecamente vinculados a la propia drogadicción que explicarían mas satisfactoriamente la infección de la práctica totalidad de los gitanos CDVP.

La realización de tatuajes con material contaminado es un reconocido mecanismo de transmisión de la infección por VHB (160-167). La aparente asociación con la infección encontrada en el análisis univariante en cada uno de los tres CP, es en realidad debida a la marcada aficción de los CDVP a tatuarse (157), por lo que desaparece al estratificar según consumo de drogas. Unicamente en CPL persiste, fundamentalmente a expensas del grupo de no CDVP, un pequeño exceso de riesgo de los tatuados (IC95% 1.03÷2.60), que aunque probablemente es inespecífico no permite negar de forma rotunda un eventual papel de la práctica de tatuajes en la propagación del VHB. Al menos cinco investigaciones (157, 158, 202, 209, 219) realizadas en prisiones entre las que se encuentran las 3 ó 4 más relevantes no han hallado asociación tatuajes- seropositividad. Unicamente Tucker en Virginia (205) ha encontrado relación entre infección y tatuajes realizados dentro de la prisión. En el presente trabajo, al estudiar el lugar de realización de los tatuajes estratificando según CDVP, y considerar los diferentes estratos de las tres prisiones, no se objetiva una tendencia clara; si bien en el estrato de CDVP del CPJ, los tatuados

simultaneamente dentro y fuera de la prisión mostraron una prevalencia de marcadores ligeramente superior, aunque significativa, que los tatuados sólo fuera. Estos hallazgos, permiten insistir en el papel muy esporádico, si es que existe, de los tatuajes en la difusión de la infección por VHB.

El estudio de las autolesiones y su relación con la prevalencia de marcadores, se basaba en que teóricamente, los reclusos que "viven más peligrosamente", cuidarían menos de su salud y se expondrían a más riesgos, entre ellos a la infección por VHB. Efectivamente, los CDVP se habían autolesionado entre 4 y 6 veces más que los no CDVP. Neutralizado el efecto del CDVP, se atenuaba pero se mantenía, la asociación autolesiones- infección en CPJ ( $OR_{MH} = 1.94$ ) y en CPL ( $OR_{MH} = 2.08$ ). La asociación sólo llegaba a ser significativa en determinados estratos (de CDVP o de no CDVP) de las tres prisiones, pero la tendencia era de la misma dirección en todos los niveles (excepto el de CDVP del CPT). El interés de las autolesiones, que afectan a 1/3 de la población reclusa aquí estudiada, como marcador de riesgo para identificar a grupos cuyo estilo de vida conlleva un mayor riesgo de infección, propio o ajeno, no ha sido descrito anteriormente. El autor ya adelantó este hecho en dos comunicaciones previas (216, 472). El antecedente de

autolesiones puede ser de utilidad para cribar a la población reclusa, como lo es el antecedente declarado de hepatitis o ictericia (209), o la participación en delitos violentos señalada por Kibby (206), autor que curiosamente no ha hallado relación entre CDVP e infección por VHB.

Después de estratificar según CDVP, el antecedente de ictericia permaneció con menor intensidad y como era de preveer, asociado a seropositividad (excepto en CPT), debido fundamentalmente al peso de los CDVP en CPJ y de los no CDVP en CPL. El interés de la ictericia (o hepatitis) como marcador de riesgo, no exclusivo desde luego de la hepatitis B (150), ha sido empleado y defendido por algunos autores (202, 209) y cuestionado por otros (158). Paradojicamente, algunas investigaciones (219) no han encontrado relación con la infección por VHB.

Finalmente, deben comentarse los hallazgos relativos a variables penitenciarias: Número de ingresos en prisión, tiempo total de permanencia en prisión y edad al primer encarcelamiento. En el análisis simple, todas estas variables se relacionan con la prevalencia de infección, y también con el CDVP. Únicamente no hay asociación, en CPL, entre el tiempo total de encarcelamiento y el CDVP, presumiblemente, porque los delitos más graves que conllevan sentencias más largas no se relacionan generalmente, con la

drogadicción. Después de la estratificación según CDVP, ninguna de las tres variables penitenciarias estudiadas permanece asociada con la infección por VHB, ni en CPL, ni en CPT. Sin embargo, en CPJ el número de ingresos ( $\geq 3$ ) y la edad precoz (16-17 años) en el momento del primer encarcelamiento, persisten relacionadas con mayor prevalencia de marcadores ( $OR_{MH}$  2.36 y 1.92 respectivamente), tanto en el estrato de CDVP como en el de no CDVP. Así mismo, en éste CP, el tiempo total transcurrido en prisión ( $\geq 7$  meses) se relaciona con la infección ( $OR_{MH}$  1.58), ésta vez sólo en el estrato de CDVP. Aunque algún estudio anterior (219, 473) ha pretendido establecer relación entre tiempo de encarcelamiento e infección, únicamente el ya citado de Decker (158) ha demostrado cierto grado de asociación entre ambas características. Por otro lado, Anda (219) ha hallado asociación entre anteriores encarcelamientos e infección, pero sólo en reclusos CDVP. Por todo ello, no es posible descartar la posibilidad de que el encarcelamiento represente un riesgo de infección por VHB, sin embargo, este riesgo no parece ser mayor que el existente fuera de la prisión y probablemente actúa sobre los reclusos de modo desigual. Fuera y dentro de la prisión, el riesgo viene así determinado por el estilo de vida de los grupos que mayoritariamente constituyen la población penitenciaria.