

ORIGINALES**SEGUIMIENTO DE LA HEPATITIS B EN LA PROVINCIA DE SORIA: 1984-1989****A. Campos Bueno, J. Baranda Rodríguez, F. Merino Fernández, M. Imaz Pérez, R. Sánchez Arroyo, M. L. Almendral López, B. Sacristán Terroba**

Laboratorio de microbiología y parasitología. Hospital del Insalud. Soria

RESUMEN

Se recoge de forma prospectiva durante los últimos seis años la infección por VHB, ocurrida en toda una provincia que presenta las características de estar poco poblada (98.533 hab., 9,8 hab./km²) y tener centralizada la recogida de muestras en nuestro laboratorio.

Los casos de hepatitis B aguda diagnosticados han sido 61, con diferencias anuales que oscilan entre 3 y 21 casos.

Durante el mismo período se han detectado en diversos *screening* 116 portadores del VHB, de los cuales 12 son ADVP que residen solo circunstancialmente en la provincia. Se han estudiado 208 convivientes de portadores, encontrándose 21 portadores más y 59 personas HBsAg negativas pero con anticuerpos frente a VHB. La distribución por zonas de salud releva un número alto de portadores en la zona de Olvega (25 casos).

Aunque la hepatitis B ha aumentado con las "prácticas de riesgo", queremos subrayar que su aparición sigue siendo a menudo sin causa conocida.

Palabras Clave: Hepatitis, Epidemiología, VHB.

ABSTRACT**Follow-up of Hepatitis B in the Province of Soria: 1984-1989**

This is a prospective collection over the last six years of cases of infection by VHB, occurring in a province characterized by a small population (98,533 inhabitants; 9.8 inhab./km²) and by the fact that ours is the central laboratory for samples collection.

The number of cases diagnosed as acute Hepatitis B was 61, with different annual values varying between 3 and 21 cases.

During various screening in the same period, 116 carriers of the VHB were detected, of whom 12 are ADVP residing only circumstantially in the province. 208 partners living with carriers have been studied, resulting in the identification of 29 more carriers and 59 persons with negative HBsAg but with antibodies against VHB. The distribution by health areas reveals a high number of carriers in the region of Olvega (25 cases).

Although Hepatitis B has increased with the "high-risk activities", we wish to stress that it continues to appear often without known cause.

Key Words: Hepatitis, Epidemiology, VHB.

INTRODUCCION

La distribución epidemiológica del virus de la hepatitis B (VHB) se intenta conocer desde su descripción, tanto mundialmente^{1, 2} como en nuestro país^{3, 4}, debido a la importancia que actualmente

tiene esta enfermedad, así como los elevados costes que, en términos de salud y económicos, supone.

Con frecuencia se trata de aproximaciones parciales, considerando la aparición de hepatitis aguda⁵⁻⁸, o bien la prevalencia del virus en determinados grupos de población como donantes de sangre⁹⁻¹¹, drogadictos por vía parenteral¹²⁻¹⁵, personal sanitario¹⁶, homosexua-

Correspondencia:
Angel Campos Bueno
Espejo de Tera s/n
42614 SORIA

les¹⁷, embarazadas⁸⁻¹⁹, mujeres en edad fértil²⁰, disminuidos psíquicos²¹⁻²² y gitanos²³.

La provincia de Soria presenta las características de estar poco poblada (98.533 hab., 9,8 hab./km²) y tener centralizada la recogida de muestras microbiológicas en nuestro laboratorio, en donde también se realizan las determinaciones de enfermedades infecciosas del Banco de sangre.

A fin de conocer el perfil epidemiológico de la enfermedad, nos hemos planteado un estudio prospectivo de las hepatitis agudas por VHB y los portadores crónicos detectados en la provincia desde 1984.

Debido a la importancia de la transmisión intrafamiliar del virus²⁴⁻³⁹, se han estudiado los contactos de portadores y hepatitis agudas para determinar su perfil inmunológico y vacunar si fuera necesario.

MATERIAL Y METODOS

Los sueros para estudio de hepatitis aguda se reciben, tanto del hospital como desde cualquier punto de la provincia, a través de la extracción periférica. Este es un sistema de rutas establecidas para el envío de muestras clínicas a la capital, evitando el desplazamiento de los pacientes.

Los portadores se han detectado tanto en pacientes, generalmente con patología hepática, como en personas asintomáticas, a las que se ha realizado un *screening* seroepidemiológico.

Los datos para la ficha epidemiológica de cada paciente HBsAg positivo se han recogido consultando las historias clínicas de los pacientes hospitalizados y enviando cartas a los médicos de cabecera de los pacientes ambulantes. Cada ficha consta de un seguimiento clínico y analítico del enfermo y un registro de datos de las personas que conviven con él (figura 1).

FIGURA 1
Ficha epidemiológica de portador VHB

APELLIDOS: _____ NOMBRE: _____ N.I.P.: _____ EDAD: _____
 Nº S.S.: _____ TITULAR _____ Nº Hist. Clín.: _____
 DIRECCION: _____ LOCALIDAD: _____ TFNO: _____
 PROFESION: _____ FORMA DE CAPTACION: _____
 ANTECEDENTES PERSONALES HEPATITIS B: _____
 ANTECEDENTES FAMILIARES HEPATITIS B: _____
 FACTORES DE RIESGO: _____

CONTROLES A FAMILIARES Y CONTACTOS

| | EDAD | PARENTESCO | FECHA | HBsAg | anti HBs | anti HBc |
|--|------|------------|-------|-------|----------|----------|
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Los marcadores realizados rutinariamente son HBsAg, antiHBc y antiHBs, mediante la técnica de enzoinmunoanálisis (Behring®). Para la realización de otros marcadores se han enviado los sueros al Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Sanitarias.

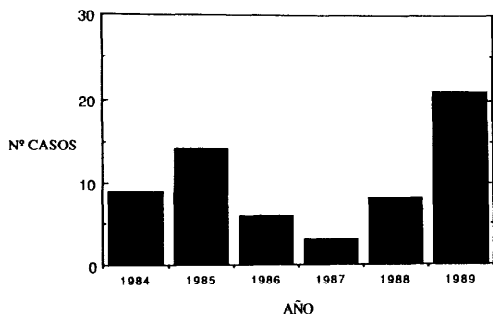
Los datos obtenidos se procesaron con un ordenador Macintosh SE/30.

RESULTADOS

Hepatitis B aguda

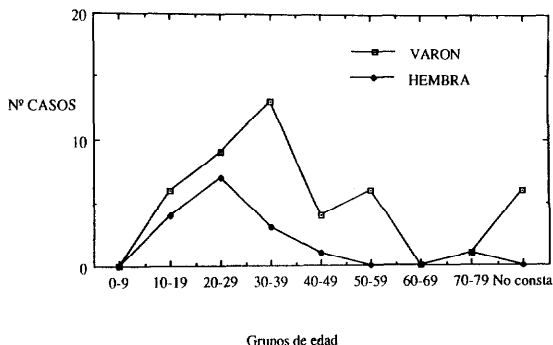
El número total de casos en el período estudiado es de 61. La distribución por años es irregular (figura 2), resultando una tasa de incidencia media anual de 10,31 casos/100.000 hab. y un Índice Epidemiológico Acumulado para el año 1989 de 2,6, lo que supone una alta incidencia.

FIGURA 2
Distribución anual de casos de hepatitis B aguda.
Período 1984-1989



El rango de edades es de 10 a 77, y la edad media de 32,78 años, constituyendo los varones casi las tres cuartas partes del total de casos (figura 3).

FIGURA 3
Distribución por edad y sexo de casos de hepatitis B aguda. Período 1984-1989



Se obtuvo respuesta en 31 (50,82 por 100) de los 61 encuestados. En el 32,25 por 100 de las respuestas no se encontraron factores de riesgo (figura 4), y entre las prácticas de riesgo constatadas la más frecuente es la adición por drogas, por vía parenteral (25,81 por 100 de los casos).

FIGURA 4
Factores de riesgo constatados en pacientes con hepatitis B aguda

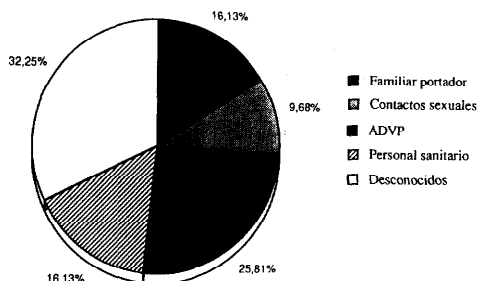
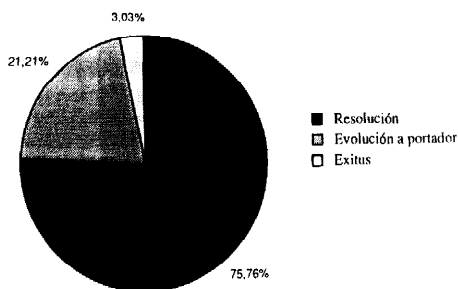


TABLA 1
Forma de captación de portadores de HBsAg

| <i>CASOS CLINICOS</i> | | <i>CONTROLES SEROEPIDEMIOLOGICOS</i> | |
|--------------------------------------|----|--------------------------------------|----|
| Hepatitis B aguda | 7 | ADVP | 4 |
| Hepatitis A aguda | 2 | Prisión provincial | 9 |
| Hepatitis aguda no filiada | 2 | Personal sanitario | 7 |
| Transaminasas elevadas | 13 | Embarazo | 2 |
| Hepatopatía grave | 8 | Hemofílicos | 0 |
| Patología ho hepática | 0 | ETS | 1 |
| | | Familiares de casos Hb aguda . . | 1 |
| No consta | 14 | Familiares de portadores | 21 |
| | | Donantes de sangre | 17 |
| | | Centro de disminuídos psíquicos | 0 |

FIGURA 5
Evolución de pacientes con hepatitis B aguda
(sobre 33 casos seguidos). Período 1984-1989.



La evolución hacia la resolución de la enfermedad ha ocurrido en el 75,75 por 100 de los casos (figura 5).

En el 31,90 por 100 de los casos no contamos con datos acerca de factores de riesgo. Sin embargo, en el 21,55 por 100 de los encuestados consta la ausencia de factores de riesgo conocidos. El 18,97 por 100 de los casos corresponde a familiares de portadores (tabla 2).

Su distribución geográfica se representa en la figura 6.

Portadores de HBsAg

El número total de portadores registrados ha sido 116, de los que 12 son ADVP que residen en la provincia circunstancialmente, ya sea en la prisión o en centros de rehabilitación de toxicómanos.

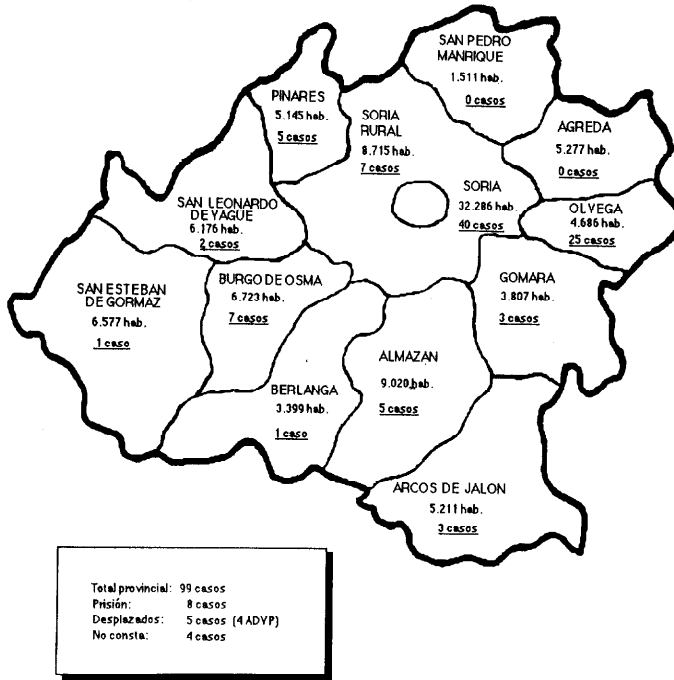
La distribución por sexos es desigual, con un 61,53 por 100 de varones y un 38,46 por 100 de hembras.

Se han captado, a partir de casos clínicos y de controles seroepidemiológicos, tanto en grupos de riesgo como en donantes y embarazadas (tabla 1).

TABLA 2
Factores de riesgo en portadores de HBs Ag

| | |
|--|---------|
| Familia de portador | 18,97 % |
| ADVP | 10,34 % |
| Personal sanitario | 8,62 % |
| Contactos sexuales de riesgo | 0,86 % |
| Deficiencia mental | 2,59 % |
| Intervención quirúrgica-transfusión | 1,72 % |
| Hemodiálisis | 0,86 % |
| Tratamientos parenterales repetidos | 2,59 % |
| Sin factores de riesgo | 21,55 % |
| No constan | 31,90 % |

FIGURA 6
Zonas de salud de Soria
Distribución de portadores de HBs Ag



En el período estudiado, la hepatitis B ha sido causa de fallecimiento de más del 10 por 100 de los portadores (tabla 3).

TABLA 3
Evolución clínica de portadores de HBs Ag.
Período 1984-1989

| | |
|-----------------------------------|----|
| Exitus por VHB | 12 |
| Exitus no relacionado con VHB . . | 19 |
| Reagudizaciones de HB | 2 |
| Sin cambios apreciables | 93 |

A partir de 61 portadores se ha podido estudiar a 208 personas relacionadas por convivencia estrecha con ellos. En el 61,54 por 100 no existía contacto con el virus, por lo que se indicó vacunación (tabla 4).

TABLA 4
Estudio de familiares y contactos de portadores de HBsAg

| | |
|-----------------------------------|---------------|
| N.º de familias estudiadas . . . | 61 |
| N.º total de familias y contactos | 19 |
| Portadores | 21 (10,09 %) |
| Inmunizados frente a VHB . . | 59 (28,37 %) |
| Candidatos a vacunación | 128 (61,54 %) |

DISCUSION

La hepatitis vírica se introdujo entre las Enfermedades de Declaración Obligatoria en 1982, incluyendo en ese apartado a todas las hepatitis víricas sin diferenciar y en el que, quizá, se mezclen casos de hepatitis B aguda con portadores de virus. Algunas Comunidades Autónomas recogen información

más individualizada de estos procesos. Las tasas por 100.000 habitantes de hepatitis vírica declaradas se duplicaron desde 60,08 casos en 1982 a 114,47 en 1985 para volver a descender a 61,96 en 1984^{4,40}. La tasa más elevada en 1988 la presentó Melilla (424,94) y la más baja Cataluña (21,78). Todo ello refleja más las limitaciones de la recogida de datos que la situación real. Nosotros hemos tenido una tasa de incidencia de hepatitis A de 25,57 en 1987 que aumentó a más del doble en 1988, debido a un brote epidémico⁴¹ y la tasa media de hepatitis B aguda, obtenida en el período estudiado, ha sido 10,31 casos/100.000 hab. Creemos que esto puede representar una aproximación bastante exacta a la situación real en zonas poco industrializadas de Castilla-León.

Existe un descenso de incidencia de hepatitis B aguda hasta 1988 (figura 2), similar al registrado para las hepatitis víricas en España⁴⁰ y las hepatitis B en el Reino Unido⁴², pudiendo explicarse como consecuencia de las medidas preventivas recomendadas frente al VIH. Sin embargo, el considerable aumento, detectado en nuestra serie en 1989, hace pensar en una mayor complicación de factores que influyen en la aparición de hepatitis B (mayores migraciones de grupos de riesgo a Soria; intensificación de la coordinación entre centros penitenciarios y hospitales de la red sanitaria, que hace que se diagnostiquen mejor los casos de hepatitis B...). De hecho, en el 32,2 por 100 de los casos contestados no se reconocían factores de riesgo (figura 4), porcentaje mayor que el recogido en una serie estudiada en Barcelona (19 por 100)⁸. En este trabajo existe un 54 por 100 de ADVP como corresponde a un medio urbano muy distinto al nuestro. Por ello también la edad media en nuestra serie es más alta (32,78 años), si bien siguen predominando adultos jóvenes y varones (figura 3) al igual que en otros trabajos⁷.

La evolución a estado portador (figura 5) ha sido notablemente frecuente (21,21 por 100), tanto más cuanto que las hepatitis agudas tienen menor tendencia a cronificar que las infecciones asintomáticas⁴³.

Se considera que en nuestro país la endemicidad de VHB es intermedia, con una tasa de prevalencia de HBsAg de 1,5 por 100, que presupone la existencia de 600.000 portadores^{1,3,4,19}. No conocemos ningún estudio de prevalencia en la población general realizado en España, partiendo de una muestra recogida de forma aleatoria. En un estudio previo de embarazadas de Soria encontramos una prevalencia de HBsAg del 0,22 por 100¹⁸, cifra algo inferior a la registrada en Pontevedra para otro grupo de embarazadas (0,75 por 100)¹⁹, o de familias de donantes no portadores en Navarra (0,6 por 100)³⁷. Dado que el colectivo de donantes es seleccionado evitando factores de riesgo y antecedentes de hepatitis y que en mujeres la prevalencia del virus es menor que en varones, cabe suponer que la prevalencia en España sea superior a la obtenida en esos grupos de bajo riesgo, aunque quizá no llegue al 1,5 por 100 supuesto. Nuestro número de portadores puede representar aproximadamente una quinta parte del total provincial, habiéndolo obtenido tanto a partir de casos clínicos como rastreando todos los grupos posibles relacionados con hepatitis B (tabla 1).

En cuanto a la distribución geográfica de portadores de HBsAg (figura 6) destacamos que pueden existir grandes diferencias entre zonas muy próximas. En la Zona de Salud de Olvega se han encontrado 25 casos, frente a ninguno de la Zona de Agreda que es colindante. A pesar del sesgo que supone haber analizado más sueros de familias de Zonas de Salud donde hay más portadores, no cabe duda que existen o han existido en Olvega condiciones muy localizadas de transmisión del virus.

La hepatitis B se asocia claramente a transmisión parenteral o a contactos estrechos con pacientes infectados, pero cualquier persona está expuesta en mayor o menor grado. De forma parecida a lo que ocurría en hepatitis B aguda, casi la cuarta parte de los portadores en nuestra serie no reconocían factores de riesgo (tabla 2).

La evolución de los 116 portadores ha sido fatal en 12 casos (tabla 3), cifra elevada ya que por su hospitalización se han recogido todos los casos que presentan complicaciones, pero no el total de portadores asintomáticos de la provincia. Con todo, si añadimos a esos 12 fallecimientos una hepatitis B aguda fulminante (figura 5) tenemos que pensar en un futuro con campañas de vacunación masivas.

La difusión intrafamiliar de VHB es sobradamente conocida²⁵⁻²⁹. Nosotros hemos detectado un 10,09 por 100 de portadores y 28,37 por 100 de inmunizados en familiares y contactos de 61 casos índice (tabla 4). Estos porcentajes ocupan un lugar intermedio entre los obtenidos en distintas series revisadas recientemente³⁹.

BIBLIOGRAFIA

1. Szmuness W, Harley E J, Ikran H, Stevens C E. Sociodemographic aspects of the epidemiology of hepatitis B. En: Vyans G N, Cohen S N, Schmid R eds. Viral hepatitis: A contemporary assessment of etiology, epidemiology, pathogenesis and prevention. Philadelphia: Franklin Institute Press, 1978: 297-320.
2. Sobeslavsky O. Prevalence of markers of hepatitis B virus infection in various countries: a WHO collaborative study. Bull WHO 1980; 58 (4): 621-628.
3. de la Torre Espí M, Montalvo Serrano N, Cano Fernández J, Martín Sonseca A G, García Novo M D, Martínez Gómez M J. Inmunización frente a la hepatitis B. *Pediatrka* 1988; 8: 129-139.
4. del Rey Calero J. Aspectos sobre la situación actual de la hepatitis. III Jornadas hospitalarias sobre actualización en hepatitis y SIDA. 23-24 noviembre 1989. Madrid: III JH sobre actualización en hepatitis y Sida, 1989
5. Bruguera M, Rodés J, Terés J. Aspectos epidemiológicos de la hepatitis vírica en medio urbano. *Med Clin* 1973; 61(2): 65-68.
6. González Abreu J, Cabrera de León A, Frade García R et al. Hepatitis viral aguda: Estudio epidemiológico en la provincia de Santa Cruz de Tenerife. *Rev San Hig Pub* 1985; 59: 1.105-1.116.
7. Polakoff S. Hepatitis vírica aguda B: informes de laboratorio. *Br Med J* (ed. española) 1987; 2: 67-69.
8. Buti M, Esteban R, Jardí R et al. Epidemiología de la hepatitis aguda B. *Gastroenterol hepatol* 1988; 11(19): 514-517.
9. Zorrilla J M, Medarde A, Martínez J L, Aranaz L, Estenoz J M. Detección del antígeno superficial del virus de la hepatitis B y ulteriores estudios en donantes benévolos de Navarra. *Rev Clin Esp* 1977; 145: 131-134.
10. Vargas V, Pedreira J D, Esteban R, Hernández J M, Piqueras J, Guardia J. Marcadores serológicos del virus de la hepatitis B en población sana. *Med Clin* 1982; 78: 265-267.
11. Lissen E, Sánchez-Quijano A, Rivera F et al. Prevalencia de los marcadores serológicos de los virus A y B de la hepatitis en donantes voluntarios de sangre. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1984; 65 supl 1: 17-22.
12. Gimeno A, Jimenez R. Perfil seroepidemiológico de infección por virus de la hepatitis B en población drogodependiente. *Laboratorio* 1986; 81: 365-371.
13. Pascual I, de Juanes J R, Ortiz C et al. Estudio epidemiológico en adictos a drogas por vía parenteral (SDVP) de marcadores del virus de la hepatitis B (VHB), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y *Treponema pallidum*, asistidos en consulta externa. *Rev Esp Microbiol Clin* 1983; 3(1): 24-29.

14. Grupo de trabajo para el estudio de infecciones en drogadictos. Estudio multicéntrico de las complicaciones infecciosas en adictos a drogas por vía parenteral en España: Análisis de 4.653 casos (1977-1985). *Enf Infecc Microbiol Clin* 1986; 4: 202-206.
15. Bayas J M, Bruguera M, Martín V et al. Hepatitis B y delta en reclusos jóvenes. *Med Clin* 1990; 94: 164-168.
16. Grupo español de estudio de la hepatitis B. Hepatitis B en el personal hospitalario: morbilidad, exposición accidental, vacunación y análisis de los costes. *Med Clin* 1987; 88: 232-236.
17. Pascual I, de Juanes J R, Bru F et al. Estudio epidemiológico de marcadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y *Treponema pallidum* en varones homosexuales asistidos en consulta externa. *Rev Esp Microbiol Clin* 1988; 3(7): 483-488.
18. Goicoechea M J, Capos A, Baranda J, Sánchez J M, Domínguez C. Estudio seroepidemiológico de marcadores de la hepatitis B en embarazadas de la provincia de Soria. II Reunión SEIMC. 26-28 mayo 1986. Palma de Mallorca: SEIMC, 1986.
19. García L M, Fernández C, Naranjo A, Domínguez C, Martínez M, Blanco I. Utilidad de la determinación sistemática de HBsAg sérico en el tercer trimestre de la gestación. *Rev Clin Esp* 1989; 1984(3): 131-134.
20. de Juanes J R, Villagrasa J R, de la Fuente P, Fuertes A, Pascual I, Lago E. Marcadores del virus de la hepatitis B (VHB) y del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en población femenina de Madrid. Un riesgo en la transmisión vertical. *Rev Esp Microbiol Clin* 1989; 4(1): 9-16.
21. Aristegui J, Cisterna R, Muñiz J et al. Prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B en instituciones de deficientes mentales. Características epidemiológicas en la provincia de Vizcaya. *Med Clin* 1989; 92: 232-327.
22. Jover J, Ramírez V. Distribución del virus de la hepatitis B en un centro de disminuídos psíquicos de Madrid. Estimadores de riesgo. *Rev San Hig Pub* 1989; 63: 111-118
23. Fos E, Dieguez A, Hierro F R, Bruguera M. Infección por el virus de la hepatitis B en la población de raza gitana. *Med Clin* 1986; 86(7): 304.
24. Hadziyannis S J, Merikas G E. Australia antigen in a family. *Lancet* 1970; 1: 1.057-1.058.
25. Smuness W, Prince A M, Hirsch R L, Brotman B. Familial clustering of hepatitis B infection. *N England J Med* 1973; 289: 1.162-1.166.
26. Smuness W, Harley E J, Prince A M. Intrafamilial spread of asymptomatic hepatitis B. *Am J Med Sci* 1975; 270: 293-304.
27. Vernon T M, Wright R A, Kohler P F, Merrill D A. Hepatitis A and B in the family unit. Nonparenteral transmission by asymptomatic children. *JAMA* 1976; 235: 2.829-2831.
28. Peters C J, Purcell R H, Lander J J. Radioimmunoassay for antibody to hepatitis B surface antigen shows transmission of hepatitis B virus among household contacts. *J Infect Dis* 1976; 134(3): 218-223.
29. Sampliner R E, Loevinger B L, Tabor E, Gerety R J. Intrafamilial cluster of hepatitis B virus infection: study of a large family in the States. *Am J Epidemiol* 1981; 113 (1): 50-54.
30. Bernier R H, Sampliner R, Gerety R, Tabor E, Hamilton F, Nathanson N. Hepatitis B infection in households of chronic carriers of hepatitis B surface antigen. *Am J epidemiol* 1982; 116(2): 199-211.
31. Hashiwagi S, Hayashi J, Ikematsu H et al. Transmission of hepatitis B virus among siblings. *Am J Epidemiol* 1984; 120(34): 617-625.
32. Bruguera M, Caballería J, Acero B, Bosch J, Rodés J. Transmisión intrafamiliar del virus de la hepatitis B. *gastroenterol Hepatol* 1980; 3(1): 1-6.
33. Bruguera M, Sánchez-Tapias J M. Difusión intrafamiliar de la hepatitis B.

- ¿Quién infecta y quién se infecta? *Gastroenterol Hepatol* 1983; 6(7): 366-368.
34. Arroba M L, Ruiz M, Alvarez-Sala F, Alvarez-Sala L, Mora I, Serrano B. Relación con el VHB en familiares de niños on hepatitis crónica. *An Esp Pediatra* 1983; 18: 432.
 35. García N, Ubalde E, Toledo M, Rosmar L. Profilaxis de hepatitis B en el medio familiar. *An Esp Pediatr* 1983; 19 (5): 190-191.
 36. Genescá J, Esteban J I, Esteban R et al. Difusión intrafamiliar del virus de la hepatitis B. Estudio de contactos familiares de portadores crónicos. *Med Clin* 1986; 87: 271-274.
 37. Vélez M, Medarde A, del Hierro J et al. Infección por VIH y vacunación en familiares de donantes de sangre en Navarra. *Enf Infec Microbiol Clin* 1986; 6 (1): 25-30.
 38. González R, Serra M A, Rodrigo J M et al. Difusión intrafamiliar del virus B de la hepatitis (VHB). *Rev Clin Esp* 1988; 182: 127-133.
 39. Aristegui R, Serra A, Cisterna R, Suárez D, Delgado A. Características de la difusión intrafamiliar del virus de la hepatitis B: aportación casuística y revisión de la literatura. *Enf Infec Microbiol Clin* 1989; 7(1): 38-42.
 40. Vigilancia de la hepatitis vírica. España 1984-1988. *BES* 1989; núm. 1.837: 161-162.
 41. Campos A, Imaz M, Merino F, Dodero E, Baranda J. Brote de hepatitis A en la provincia de Soria. *BMS* 1988; 21-22: 3.
 42. Polakoff S. El descenso en la incidencia de hepatitis B aguda ha continuado en 1987. *Lancet* (ed. esp.) 1988; 1: 540.
 43. Robinson W S. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. In: Mandell G L, Douglas R G, Bennet J E (eds). *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone Inc., 1990: 1204-1231.