

VIRUS B DE LA HEPATITIS Y DROGADICCION

J. A. DEL OLMO PUCHALT
J. M. RODRIGO GOMEZ
V. GIMENO ROMERO
M. A. SERRA DESFILIS
M. BIXQUERT JIMENEZ
L. APARISI QUEREDA
A. WASSEL

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Clínico Universitario
Valencia

INTRODUCCION

La adicción a las drogas, sobre todo cuando se utiliza la vía parenteral, se acompaña de elevada incidencia de complicaciones médicas. De ellas, las infecciosas no son sólo las más frecuentes, sino también las responsables de una mayor tasa de morbilidad y mortalidad (tabla número 1). (1 y 2).

TABLA N.º 1

Enfermedades descritas en la población adicta a las drogas

- Hepatitis aguda y crónica.
- Endocarditis.
- Infecciones dérmicas.
- Sífilis.
- Polineuropatías.
- Tétanos.
- Candidiasis.
- Alteraciones plaquetarias.
- Encefalopatía.
- Síndrome músculo-esquelético, etc.

En nuestros medios hemos podido comprobar (3) que los drogadictos presentan una elevada incidencia —alrededor del 45 %— de positividad a anticuerpos para *citomegalovirus* y *candida albicans*, cifra superior a la que se encuentra en la población general, que oscila entre el 0 y el 10 % (4 y 5), lo cual pone de manifiesto la existencia de elevada exposición de los drogadictos a los agentes infecciosos. Con respecto a la sífilis, al igual que Cherubin (6), hemos observado (3) en un 44 % de los casos reacción positiva en las pruebas de anticuerpos reagínicos (RPR) inespecíficos, mientras que sólo el 9'3 % de los casos mostraban anticuerpos específicos anti-treponémicos (FTA-Abs), lo que indica una tasa elevada de falsos positivos que es necesario tener en cuenta cuando se realicen pruebas serológicas de sífilis en estos pacientes. Asimismo hemos comprobado que existe una relación estadísticamente significativa entre la presencia de los anticuerpos estudiados y la intensidad de la adicción.

Por otra parte, al observar que la elevada incidencia de procesos infecciosos podría ser causada no sólo por una mayor exposición, sino también por un defecto defensivo en el huésped, en 19 adictos a heroína estudiamos diversas pruebas del funcionalismo de los leucocitos polimorfonucleares (7), observando que tanto la adherencia granulocitaria como la fagocitosis de levaduras y reducción estimulada del nitroazul de tetrazolio mostraban valores similares a los del grupo control normal, mientras que existieron diferencias estadísticamente significativas al estudiar la reducción espontánea del nitroazul de tetrazolio, lo cual hemos interpretado como secundario a la estimulación constante a la que se ve sometido el granulocito del drogadicto, no sólo por la acción de agentes microbianos, sino también por la heroína o por los aditivos empleados en el tráfico y consumo de la misma.

VIRUS B DE LA HEPATITIS

Biología

Se trata de un virus de tipo ADN que puede producir en el ser humano una serie de enfermedades entre las que destaca la hepatitis. La hepatitis aguda por virus B se presenta con igual frecuencia en todas las épocas del año (8), teniendo una incidencia mayor en el ámbito urbano que en el rural (9). El contagio se realiza a partir de los denominados *portadores crónicos del virus B*, tanto los afectados de enfermedad hepática como los asintomáticos. Estos portadores crónicos representan un riesgo para la población en razón de su contagiosidad, puesto que el virus no se encuentra *únicamente* en la sangre y derivados, sino también en saliva, líquido seminal, flujo menstrual, etcétera, por lo cual la posibilidad de contagio es amplia, tal como se describe en la tabla número 2.

TABLA N.º 2

Modos y vehículo de transmisión del virus B de la hepatitis

<i>Percutánea:</i>	Sangre y derivados. Inyección en drogadictos. Instrumentos médicos contaminados. Hemodiálisis Cirugía oral. Tatuajes. Acupuntura. Picadura de insectos (?).
<i>No percutánea:</i>	(Probable efracción cutánea) Perinatal. Sexual. Eluidos y líquidos orgánicos. Oral. Contactos íntimos.

El virus B está constituido por una zona central y una cubierta, encontrándose en estas formaciones los antígenos, que sirven para detectar el virus. Estos antígenos y sus correspondientes anticuerpos, formados a partir de la reacción inmunitaria del huésped, son conocidos como *marcadores del virus B*, de los cuales se han referido los que se detallan en la tabla número 3.

TABLA N.º 3

Marcadores del virus B de la hepatitis

HBsAg - Antígeno de superficie
Anti-HBs - Anticuerpos para el HBsAg
HBcAg - Antígeno «core» o central
Anti-HBc - Anticuerpo para el HBcAg
HBeAg - Antígeno «e»
Anti-HBe - Anticuerpo para el HBeAg
DNA polimerasa
DNA viral.

El HBsAg, antígeno de superficie del virus B, se corresponde con lo que, no hace aún 20 años, Blumberg (10) denominó antígeno Australia, que supuso el inicio del conocimiento del virus. Su presencia

indica infección por el virus B. Su localización, como su nombre indica, se realiza en la superficie o cubierta del virus. Es un antígeno complejo y heterogéneo, puesto que está constituido a su vez por al menos cinco subtipos determinantes (a, d, y, w, r), de los cuales a su vez el w presenta cuatro subvariedades (w_1 , w_2 , w_3 y w_4).

El subtipo «a» es común a todos los HBsAg, mientras que los otros pueden variar, siendo los más frecuentemente descritos, los ayw₁, ayw₂, ayw₃, ayw₄, ayr, adw₂, adw₄. Hay que señalar que el conocimiento de estos subtipos tiene hoy día aplicación únicamente en el campo epidemiológico para identificar las fuentes de infección y la distribución del virus; sin embargo, no parecen tener relación con la evolución, severidad o cronicidad de la enfermedad. Al parecer el anti-HBs —anticuerpo para el antígeno de superficie del virus B— produce inmunidad en todos los casos de HBsAg aunque la presencia en el suero de algunos sujetos de forma concomitante de los HBsAg y anti-HBs plantean algunas dudas a este respecto.

El HBsAg es detectable aproximadamente a los 30 días —entre la 3.^a y 6.^a semana— de la inoculación, o sea, varias semanas antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad, y suele desaparecer, en los casos de curación de la enfermedad, en la fase de convalecencia clínica, y, aunque no es infrecuente que se detecte algunas semanas después, su presencia no suele durar más allá de la 13.^a semana del inicio clínico de la enfermedad. El HBsAg es sustituido por el anti-HBs que es el marcador que indica la existencia de inmunidad para el virus B y su persistencia es distinta de unos sujetos a otros ya que mientras en unos casos desaparece en el plazo de 6 meses a 3 años, en otros casos dura más de 10 años.

La seroconversión del HBsAg a anti-HBs se considera como signo de eliminación de la viremia y con frecuencia esta seroconversión no se realiza de forma continua, sino que queda un período en blanco —«período ventana»— entre la desaparición del HBsAg y la aparición del anti-HBs en el cual sólo se detecta el anti-HBc. Con la presencia del anti-HBs termina el período de contagiosidad del sujeto.

El HBcAg se localiza en la zona central —núcleo o core del virus—, no se detecta libre en el suero y puede observarse en el núcleo de los hepatocitos afectados. El anti-HBc es el anticuerpo que aparece más temprano en la fase evolutiva de la infección, de forma que ya se detecta en el período preictérico de la hepatitis y, como en la respuesta inmunológica de la mayor parte de las infecciones por virus, en las primeras fases el anti-HBc es del tipo IgM, mientras que en las fases tardías hay un predominio de las formas IgG.

El HBeAg se localiza también en la zona central del virus y parece corresponder a una parte del HBcAg. Se detecta en la fase aguda de la enfermedad y se correlaciona con la existencia de replicación viral,

y por lo tanto su presencia indica mayor infectividad, de forma que en los portadores crónicos del VHB la presencia de HBeAg se considera asociada a un aumento de la tendencia a presentar enfermedad hepática evolutiva y mayor infectividad en comparación con los individuos HBsAg positivos y HBeAg negativos. Las consideraciones respecto a las actividades DNA virus y Polimerasa son semejantes a las del HBeAg.

En 1977 M. Rizzeto (11) da a conocer la existencia de un nuevo sistema antígeno-anticuerpo al que denomina Delta y supone dependiente, como ocurre con el resto de marcadores, del virus B de la hepatitis. Posteriormente se comprueba que lo que conocemos como agente delta es un virus distinto, del tipo RNA, que se considera defectivo puesto que requiere de la presencia del virus B para replicarse. Si su infección se realiza de forma simultánea con el VHB no está aclarado si modifica el curso de la infección por VHB, mientras que la situación varía cuando se produce una infección por el agente delta en un portador crónico del VHB, puesto que en estas condiciones el agente delta replica con facilidad ocasionando hepatitis agudas especialmente graves y con frecuente evolución a la cronicidad.

Significación clínica de los marcadores del virus B de la hepatitis

La evolución de los marcadores del virus tras la infección varía según se produzca el paso a la curación —lo que ocurre en la mayoría de los pacientes— o a la cronicidad. En los casos con evolución a la curación, el HBsAg, actividad DNA y HBeAg se detecta en el suero entre las 3 y 6 semanas de producido el contagio, alcanzan los máximos títulos coincidiendo con el comienzo clínico de la enfermedad para ir disminuyendo hasta desaparecer, coincidiendo —o pocas semanas después— con la curación clínica, para dar paso a la aparición de los anticuerpos correspondientes, anti-HBs y anti-HBe.

El anti-HBc aparece, sin embargo, coincidiendo con las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad, con predominio de las formas IgM. No ocurre lo mismo en las formas de evolución a la cronicidad en donde los niveles de HBsAg se mantienen, la aparición del anti-HBe es variable y, sobre todo, no aparece el anti-HBs en ningún momento.

Teniendo en cuenta, pues, las diversas formas de evolución, la significación que hay que atribuir a una determinación aislada de los marcadores del VHB se detalla en la tabla número 4. Con respecto a la población en general y en nuestro país, se considera que aproximadamente entre el 80-85 % de la población no ha estado en contacto con el virus B de la hepatitis y por tanto presentará los marcadores negativos. Entre el 15-18 % de las personas han estado en con-

TABLA 4

Valoración clínica y epidemiológica marcadores HBU

HBsAg	Anti HBc	Anti HBs	HBeAg	IgM-HBc	
+	-	-	+	-	Fase inicial infección UBH
+	+	-	+	+	Infección en actividad
+	+	-	+/-	-	Infección crónica
-	+	-	-	+	Fase de infección con seroconversión HBsAg
-	+	-	-	-	Infección pasada
-	-	+	-	-	1/ Infección pasada 2/ Postvacunación
-	+	+	-	-	
-	-	-	-	-	No contacto con virus B
+	+	+	+/-	+/-	Infección con serotipos distintos

tacto con el virus B y presentan generalmente la forma HBsAg —, anti-HBc + y anti-HBs + o bien con menos frecuencia las formas HBsAg —, anti-HBs +, anti HBc —, o HBsAg —, anti-HBs —, anti-HBc +. El resto de la población suele corresponder bien a los portadores crónicos —enfermos o asintomáticos— entre el 1-2 % con las formas HBsAg +, anti-HBc + y anti-HBs — y los pacientes con hepatitis aguda. Existen algunos pocos casos de individuos, principalmente pacientes en programa de diálisis renal o con transfusiones repetidas, que presentan positividad a los tres marcadores (HBsAg, anti-HBc y anti-HBs), lo cual se atribuye a infecciones por VHB con HBsAg de subtipos diferentes (ady, adw, etcétera).

Clínica de la hepatitis aguda por virus B

La infección por VHB puede producir en el sujeto un cuadro típico de hepatitis vírica aguda o bien una enfermedad anictérica con sintomatología variable. En la forma de hepatitis icterica común, clínicamente se distinguen cuatro fases:

1. Una primera fase de prodromos en donde pueden aparecer fiebre, artralgias, artritis y rash cutáneo. Estas manifestaciones, cuando se presentan, lo hacen de 2 a 3 semanas antes del período icterico y generalmente desaparecen al comenzar la ictericia aunque en algunas ocasiones persisten un período variable de tiempo durante el curso agudo.

2. A las manifestaciones de la fase prodrómica se continúan las de la fase preictérica, unidad a la afectación de órganos extrahepáticos y cuya instauración y presencia puede realizarse de forma muy variable. Se asocia con trastornos olfatorios y gustativos y mucho menos frecuente se observa coriza, faringitis, cefalalgia y fotofobia, manifestaciones estas últimas que se asocian con más frecuencia a las hepatitis agudas producidas por el virus A. En la tabla número 5 se observan las enfermedades que puede producir el virus B cuando se afectan órganos extrahepáticos. En esta fase preictérica pueden ya ponerse de manifiesto la existencia de linfadenopatías en cadena cervical, hepato y esplenomegalia. El término de la fase preictérica suele coincidir con la aparición de orinas oscuras y heces decoloradas para días después dar lugar a la:

TABLA N.º 5

Manifestaciones extrahepáticas producidas por el virus B

1. *De causa desconocida:*

- Cardíaca: Vacuolización y necrosis de fibras miocárdicas.
Derrame pericárdico.
- Pleurales: Derrame pleural.
- Gastrointestinales: Gastritis atrófica.
Diarrea.
- Páncreas: Pancreatitis aguda.
Diabetes.
- Neurológicas: Meningitis aséptica.
Síndrome de Guillem-Barré-Liev.
- Hematológicas: Frecuente: Discreta disminución de las tres series.
Raras: Aplasia medular.
Agranulocitosis.
Anemia hemolítica.
Coagulación intravascular diseminada.

2. *Unidas al depósito de inmunocomplejos:*

- Alteraciones similares a la enfermedad del suero:
 - Artralgias.
 - Artritis.
 - Rash cutáneo.
- Poliarteritis nodosa.
- Glomerulonefritis.
- Crioglobulinemia mixta.
- Acrodermatitis papular.

3. Fase ictérica en donde junto a la aparición de ictericia y acentuación de la coluria puede aparecer prurito y acentuación de la astenia y anorexia. Esta fase ictérica suele persistir entre 4 y 6 semanas durante las cuales va cediendo el malestar general y los trastornos del olfato y gusto para iniciar la recuperación del apetito y pasar a:
4. Fase de convalecencia en la que desaparece la ictericia, las orinas adquieren el color normal y vuelve la sensación de bienestar.

La presentación de estos síntomas no se realiza de igual forma en todos los casos, sino que junto a la existencia de los síntomas clásicos —astenia, anorexia, coluria e ictericia— que encontramos en gran número de pacientes, las náuseas, fiebre, artritis y prurito, por ejemplo, faltan en muchos casos y este último síntoma se presenta sólo en el 10 % de los enfermos. Además de esta forma de hepatitis aguda, ictérica común, existen otras formas clínicas, tal como se observa en la tabla número 6.

TABLA N.º 6

Formas clínicas de hepatitis vírica aguda

-
- H. anictérica (bilirrubina < 3 mg. %).
 - H. ictérica común.
 - H. colestásica (bil. > 15 mg. %; ↑ F. A.; ↑ GGT).
 - H. subaguda (necrosis en banda. Encefalopatía).
 - H. fulminante (necrosis masiva hepatocelular).
-

TABLA N.º 7

Distribución de 42 casos de hepatitis agudas producidas por el virus B según las formas clínicas

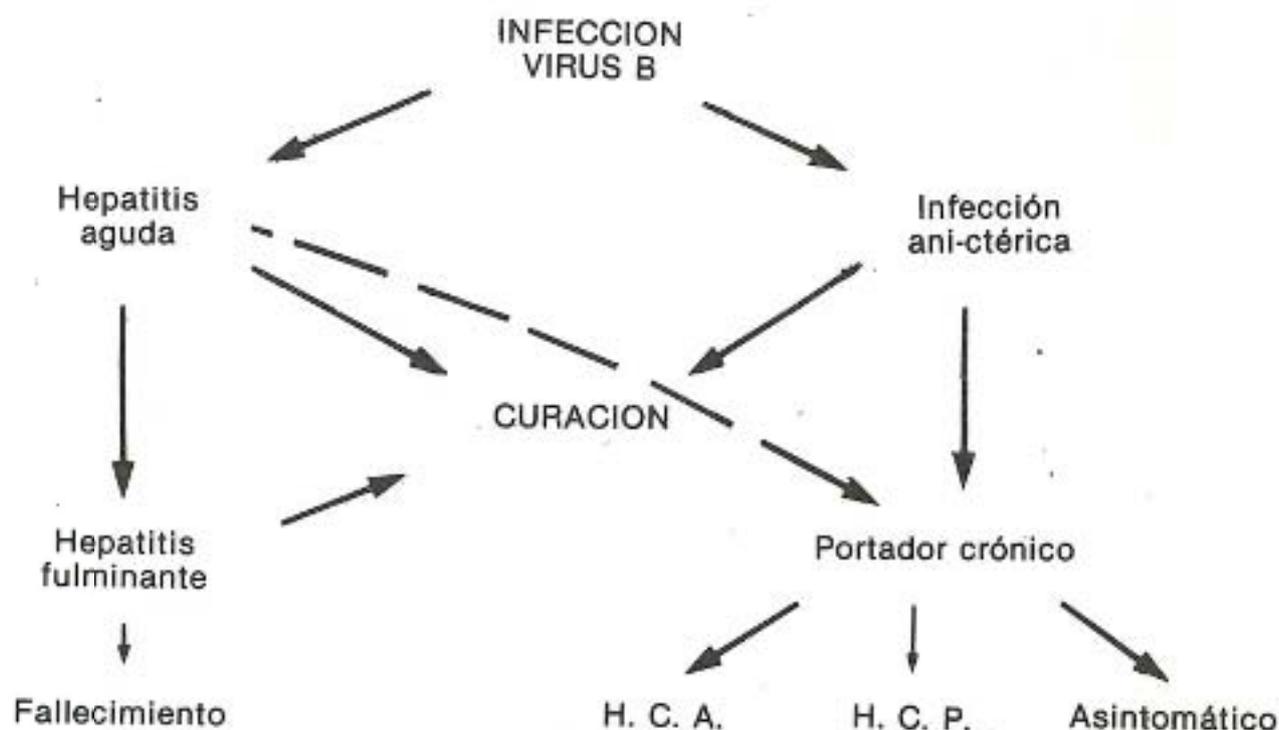
	N.º	%
H. anictérica	10	24
H. ictérica común	24	57
H. colestásica	7	17
H. subaguda	1	2
H. fulminante	0	0

A este respecto, en un total de 42 casos de hepatitis agudas por virus B estudiadas por nosotros, la distribución de frecuencia con respecto a las formas clínicas se detalla en la tabla número 7. Debemos aclarar que aunque se admite que la forma anictérica es hasta cinco veces más frecuente que la común, su escasa expresividad clínica hace que pasen frecuentemente sin ser diagnosticadas.

Evolución de la hepatitis aguda por virus B

Según se aprecia en la figura 1, la infección por el virus B de la hepatitis puede producir una hepatitis aguda o una forma anictérica. En el 0'5-1% de los casos se presenta una hepatitis fulminante que tiene un elevado índice de mortalidad. En la mayoría de los casos va a producirse la curación mientras que en otro número de casos la evolución se realiza hacia el estado de portador crónico bien asintomático o como forma de algún tipo de hepatitis crónica (persistente, activa o lobulillar).

FIGURA N.º I



Evolución de la infección por el virus B de la hepatitis.
Extraída de Zakim (18).

Para valorar este último paso hemos estudiado a 36 pacientes con hepatitis aguda por virus B cuyas características se detallan en la tabla número 8 y la evolución en la tabla número 9. Con estos datos observamos que la evolución a la cronicidad se produce en el 10 % de los casos, coincidiendo con los resultados obtenidos por otros autores. En otro grupo de sujetos hemos observado, al igual que Nielsen (12), que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre las transaminasas, fosfatas alcalinas y gammaglutamil transpeptidasa entre los sujetos que evolucionaron a la curación y los que lo hicieron a la cronicidad, mientras que (tabla número 10) sí se observaron diferencias significativas con respecto a la bilirrubinemia, de forma que los sujetos que evolucionaron a la cronicidad presentaron cifras de bilirrubina inferiores a los que evolucionaron a la curación.

TABLA N.º 8

Características del grupo de hepatitis agudas por virus B en los que se estudia la evolución

Núm. casos:	36
Período de recogida:	Enero 1982-diciembre 1983.
Distribución por sexos:	25 varones y 11 hembras.
Edades:	Entre 15 y 25 años: 23 casos.
	» 25 y 35 » 7 »
	» 35 y 60 » 6 »
Contagio probable:	Drogadicción: 21 casos.
	Contacto enfermería: 5 casos.
	Contacto sexual: 3 casos.
	Desconocido: 7 casos.

TABLA N.º 9

Evolución de 36 casos de hepatitis aguda por virus B

Curación	30
Hepatitis crónica activa	2
Hepatitis crónica persistente .	1
No controlados	3

TABLA N.º 10

Test t de student y significación al comparar diversos parámetros analíticos en el inicio de las hepatitis agudas por virus B en un grupo que evolucionaron a la curación y en el que evolucionaron a cronicidad

	CURACION			CRONICIDAD			SIGNIFICACION
	N.º	Media	D. S.	N.º	Media	D. S.	
G. O. T.	20	179	117	7	143	79	N. S.
G. P. T.	20	387	120	7	340	100	N. S.
F. A.	18	122	49	4	94	46	N. S.
G. G. T.	13	268	671	3	124	122	N. S.
Bil.	18	8'6	5'3	6	2'7	3'9	t = 2'4 p < 0'025

G. O. T.: Glutámico-oxalacético-transaminasa. G. P. T.: Glutámico-pirúvico-transaminasa. F. A.: Fosfatasas alcalinas. G. G. T.: Gammaglutamiltranspeptidasa. Bil: Bilirrubina total.

VIRUS B EN DROGADICTOS

La presencia de enfermedad hepática producida por el virus B de la hepatitis entre la población de adictos a las drogas de nuestro país es un hecho que se viene destacando en los últimos años. Con respecto a los drogadictos del área de Valencia hemos realizado un estudio (13) que recoge un total de 141 consumidores de drogas, de los cuales 61 acudieron a nuestro Servicio de Aparato Digestivo por presentar enfermedad hepática —grupo clínico— y 80 fueron estudiados tras planificar un *Programa de detección de enfermedades hepáticas en drogadictos* —grupo asintomático—.

Además de destacar la juventud de este colectivo con edad media de 21 años, observamos que en el grupo clínico se diagnosticaron 17 hepatitis agudas con evolución a la curación, 11 hepatitis agudas con evolución inferior a los 6 meses, 9 hepatitis crónicas persistentes, 18 hepatitis crónicas activas, 1 hepatitis crónica lobulillar, 1 cirrosis hepática y 1 hepatitis fulminante. En el 43 % de los casos el agente causal fue el virus B.

En el grupo que denominamos asintomático, y que correspondía a drogadictos que no referían sensación subjetiva de enfermedad, se encontraron cifras de transaminasas elevadas en el 61 % de los casos y la relación con el virus B fue de: 9 sujetos con HBsAg + y sólo 12 con los tres marcadores negativos, lo que indica un contacto actual o pasado con el virus B en el 85 % de los casos, que es muy superior al 15-20 % de la población en general: Asimismo, se observó

una relación estadísticamente significativa entre la existencia de contacto con el virus B y la intensidad de la adicción a las drogas. Con respecto al *agente delta*, en una reciente comunicación (14) hemos encontrado la presencia del anti-delta en el 20 % de los drogadictos HBsAg +.

Esta situación que observamos en el área de Valencia respecto al virus B y los adictos a drogas, se corresponde de forma similar a la observada en otras zonas de nuestro país con elevada incidencia de drogadictos, como Bilbao, Barcelona, Madrid... (tabla número 11), de tal forma que la extensión del virus entre la población de adictos a las drogas ha hecho que sean incluidos como grupo de *alto riesgo* para la infección por el virus B junto a otras comunidades (tabla n.º 12).

El elevado número de seropositividades aparece, pues, en todas las áreas geográficas estudiadas en nuestro país y no guarda relación con la extensión de la infección por el VHB en la población general del área que reside, lo cual sugiere que la transmisión de la enfermedad se efectúa preferentemente a partir de los adictos que ya están infectados y que se comportan como reservorio del virus, más que a partir de los portadores que ya existen en la comunidad. Esta aseveración se ve reforzada, según refiere Seef (15), al comprobar que, aunque la infección en personas no adictas se establece de forma similar entre los subtipos «ad» y «ay», en los drogadictos estudiados por Seef existe un predominio del subtipo «ay».

TABLA N.º 11

Incidencia de marcadores del virus B en drogadictos de diversas ciudades españolas

CIUDAD Y AUTOR	N.º casos	HBsAg %	Anti-HBs %	Anti-HBc sólo %	Serop. %
MADRID: Aquino y cols. ..	9 (S)	33	—	—	—
Taxonera y cols.	25 (S)	52	—	16	100
Milicua y cols. .	50 (S-A)	32	52	—	86
BARCELONA: Bruguera y cols.	31 (A)	6'4	61'3	25'8	93'6
BILBAO: Carrasco y cols.	11 (S)	64	—	—	—
Santamaría y colaboradores	49 (A)	8'16	16'31	42'8	83'7
OVIEDO: Pérez y cols.	84 (S-A)	26	69	—	95
CADIZ: Pérez Moreno y colaboradores	18 (S)	55	—	—	—
VALENCIA: Olmo y cols. .	61 (S)	34'3	22	24	80'3
Olmo y cols. .	80 (A)	11'2	53'7	18'7	85

S: Sintomáticos. A: Asintomáticos.

una relación estadísticamente significativa entre la existencia de contacto con el virus B y la intensidad de la adicción a las drogas. Con respecto al *agente delta*, en una reciente comunicación (14) hemos encontrado la presencia del anti-delta en el 20 % de los drogadictos HBsAg +.

Esta situación que observamos en el área de Valencia respecto al virus B y los adictos a drogas, se corresponde de forma similar a la observada en otras zonas de nuestro país con elevada incidencia de drogadictos, como Bilbao, Barcelona, Madrid... (tabla número 11), de tal forma que la extensión del virus entre la población de adictos a las drogas ha hecho que sean incluidos como grupo de *alto riesgo* para la infección por el virus B junto a otras comunidades (tabla n.º 12).

El elevado número de seropositividades aparece, pues, en todas las áreas geográficas estudiadas en nuestro país y no guarda relación con la extensión de la infección por el VHB en la población general del área que reside, lo cual sugiere que la transmisión de la enfermedad se efectúa preferentemente a partir de los adictos que ya están infectados y que se comportan como reservorio del virus, más que a partir de los portadores que ya existen en la comunidad. Esta aseveración se ve reforzada, según refiere Seef (15), al comprobar que, aunque la infección en personas no adictas se establece de forma similar entre los subtipos «ad» y «ay», en los drogadictos estudiados por Seef existe un predominio del subtipo «ay».

TABLA N.º 11

Incidencia de marcadores del virus B en drogadictos de diversas ciudades españolas

CIUDAD Y AUTOR	N.º casos	HBsAg %	Anti-HBs %	Anti-HBc sólo %	Serop. %
MADRID: Aquino y cols. ..	9 (S)	33	—	—	—
Taxonera y cols.	25 (S)	52	—	16	100
Milicua y cols. .	50 (S-A)	32	52	—	86
BARCELONA: Bruguera y cols.	31 (A)	6'4	61'3	25'8	93'6
BILBAO: Carrasco y cols.	11 (S)	64	—	—	—
Santamaría y colaboradores	49 (A)	8'16	16'31	42'8	83'7
OVIEDO: Pérez y cols.	84 (S-A)	26	69	—	95
CADIZ: Pérez Moreno y colaboradores	18 (S)	55	—	—	—
VALENCIA: Olmo y cols. .	61 (S)	34'3	22	24	80'3
Olmo y cols. .	80 (A)	11'2	53'7	18'7	85

S: Sintomáticos. A: Asintomáticos.

BIBLIOGRAFIA

1. GATELL, J.; MIRO, J.; MENDA, J., et al.: «Endocarditis infecciosa en drogadictos. Presentación de 25 casos procedentes del área de Barcelona», *Med. Clin.*, Barcelona, 1983, 80, 293-299.
2. LOURIA, Dr.; HENSLET, T.; ROSE, J.: «The major medical complications of heroin addiction», *Ann. Intern. Med.*, 1967, 67, 1-22.
3. NOGUEIRA, J.; OLMO, J. A. del; MARIN, A.; MORALES, C.: «Influencia de la drogadicción en las determinaciones serológicas», IX Congreso Nacional de Microbiología, vol. I, 291-292, 1983.
4. GLEW, R. H.; BUDLEY, H. R.; ROSEN, H. M., et al.: «Value of prospective *Candida* precipitins in patients with hiperalimentation», *Surg. Forum*, 1975 (26); 113-115.
5. DOCUCHET, C.; MUELLER, S.: «Valeur et limites du serologic du *Candida albicans*», *Lyon Med.*, 1972, 227, 1129-1133.
6. CHERUBIN, C.; KANE, S.; WEIMBERGER., et al.: «Persistence of transaminase abnormalities in former drug addicts», *Ann. Intern. Med.*, 1972, 76, 385-389.
7. OLMO, J. A. del; MARTIN, S.; GIMENO, V., et al.: «Alteraciones del funcionalismo granulocitario en drogadictos», *Enfermedades Infecciosas*, septiembre 1984 (en prensa).
8. CABALLERIA, J.; BRUGUERA, M.: «Hepatitis virica», *Medicine*, 3.^a serie, 1981, 116-123.
9. SHERLOCK, S.: «Diseases of the liver and byliary system. Blackwell Scint», *Pub. Sixth Edit.*, London, 1981.
10. BLUMBERG, B. S.; ALTER, H. J.; VISNICH, S. A.: «A "new" antigen in leukemia sera», *J.A.M.A.*, 1965, 191, 541.
11. RIZZETO, M.; CANESA, M. G.; ARICO, S., et al.: «Inmunofluorescence detection of new antigen-antibody system (& -anti-&) associated to hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers», *Gut*, 1977, 18, 997-1003.
12. NIELSEN, J. O.; DIETRICHSON, O.; JUHL, E.: «Incidence and meaning of the "e" determinant among hepatitis B antigen positive patient with acute and chronic liver disease», *Lancet*, 1974, i, i, 913-915.
13. OLMO, J. A. del; RODRIGO, J. M.; GIMENO, V. et al.: «Enfermedad hepática en drogadictos del área de Valencia», *Gastroenterología y Hepatología* (en prensa).
14. «Agente delta en población de adictos a las drogas. Estudio Multicéntrico», *Medicina Clínica* (en prensa).
15. SEEF, L.; ZIMMERMAN, N.; WRIGHT, E. et al.: «Hepatic disease in asymptomatic parenteral narcotic drug abusers: a veteran administration collaborative study», *Am. J. Med. Sci.*, 1975, 270, 41-47.
16. WHALEY, W. H.; GALAMBOS, J. T.: «Race and risk of hepatitis in narcotic addicts», *Am. J. Dis. Dis.*, 1973, 18, 460-466.
17. HUNTER, J.; CARELLA, M.; WILLIAMS, R., et al.: «The Australia (hepatitis-associated) antigen amongst heroin addicts attending a London addiction», *Clinic. H. Hyg. (Lond.)* 1971, 69, 565-570.
18. ZAKIM, D.; BOYER, T.: *Hepatology. A textbook of liver disease*, Ed. W. B. Saunders, 1982.