

# PREVALENCIA DE MARCADORES SEROLÓGICOS PARA EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN UN HOSPITAL PSIQUIÁTRICO\*

F. Prats<sup>1,2</sup> / M. Porta Serra<sup>2,3</sup> / H. Yazbeck<sup>1</sup> / R. Herrera<sup>4</sup> / J. M. Gassó<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Bioquímica e Inmunología, Hospital del Mar, Barcelona

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona

<sup>3</sup> Departamento de Epidemiología y Salud Pública, Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM), Barcelona

<sup>4</sup> Hospital Psiquiátrico Nuestra Señora de Montserrat, Sant Boi de Llobregat, Barcelona

## Resumen

**Objetivos:** Estimar la prevalencia de portadores de anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en un hospital psiquiátrico y la prevalencia de los marcadores serológicos de la hepatitis B (Ac-HBc, Ag-HBs) y de la hepatitis Delta (Ac-HD).

**Diseño:** Estudio transversal de prevalencia. Muestreo aleatorio no proporcional del 20 % de pacientes ingresados, estratificado según el tiempo de estancia.

**Contexto asistencial:** Unidades de corta estancia, de rehabilitación (estancia media) y de larga estancia del Hospital Psiquiátrico Nuestra Señora de Montserrat, de Sant Boi de Llobregat (Barcelona). El centro recibe al año unos 670 ingresos.

**Sujetos:** Se seleccionaron 139 pacientes. El 19 % eran varones, su edad media de 55 años y el 10 % pertenecía a alguno de los grupos con prácticas de riesgo. El tiempo medio de hospitalización desde el último ingreso en la institución era de 13 años.

**Mediciones:** Las extracciones de sangre se efectuaron durante el mes de octubre de 1988. Se determinó: anticuerpos frente al antígeno «core» del VHB, antígeno de superficie del VHB, anticuerpos frente al virus «delta» VHD y los anticuerpos frente al virus VIH-1; la negatividad de los resultados con absorbancia alta, pero por debajo del *cut-off*, fue confirmada mediante la técnica del Western-blot.

**Resultados:** No se detectó en ningún caso seropositividad al VIH-1. La prevalencia de Ac-HBc fue del 52,8 % (con un marcado gradiente en función del tiempo de estancia en el hospital), el Ag-HBs fue positivo en el 2,3 % de individuos, y el Ac-HD en el 1,5 %.

## PREVALENCE OF HIV, ANTI-HBc, HBsAg AND ANTI-DV IN A PSYCHIATRIC HOSPITAL IN BARCELONA, SPAIN

### Summary

**Objectives:** To estimate the prevalence of antibodies to human immunodeficiency virus (HIV), antibodies to hepatitis B core antigen (anti-HBc), hepatitis B surface antigen (HBsAg), and antibodies to delta virus (anti-DV).

**Design:** Cross-sectional (prevalence) study. A non-proportional (stratified by length of stay) random sample of 20 % of admitted patients was selected.

**Clinical setting:** The Hospital Psiquiátrico Nuestra Señora de Montserrat (Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain) admits about 670 patients in its short-term, rehabilitation (mid-term) and long-term wards.

**Subjects:** 139 patients were selected: 91 % were males, mean age was 55 years, and 10 % belonged to an HIV risk group; mean length of hospitalization since last discharge was 13 years.

**Measurements:** Blood samples were drawn in October, 1988. Anti-HBc, HBsAg and anti-DV were determined by competitive enzyme immunoassay (EIA). Anti-HIV-1 were determined by sandwich EIA; negativity of results with high absorbancy but below the cut-off point was confirmed by Western-blot.

**Results:** None of the sampled patients had circulating anti-HIV-1 antibodies. Four cases showing high absorbancy (below the «cut-off» point) were ruled out by Western-blot. Overall, the prevalence of anti-HBc was 52.8 % (54.4 % in long-term wards, 35.0 % in mid-term wards, and 13.8 % in short-term wards). The prevalence of HBsAg was 2.3 %, of anti-DV 1.5 %, and of HDAG 0 %.

\* Este trabajo fue financiado parcialmente por la Diputación de Barcelona y presentado a la XII Reunión Científica de la Asociación Internacional de Epidemiología (Los Ángeles, EE UU, 5-9 de agosto de 1990).

Correspondencia: M. Porta Serra. Instituto Municipal de Investigación Médica. Universidad Autónoma de Barcelona. Paseo Marítimo, 25-29. 08003 BARCELONA.

Este artículo fue recibido el 12 de diciembre de 1989 y fue aceptado, tras revisión, el 18 de junio de 1990.

**Conclusiones:** La prevalencia de pacientes seropositivos para el VIH-1 es nula en esta institución psiquiátrica. Las medidas higiénico-preventivas ya existentes deben mantenerse. Se recomienda la implantación inmediata de un programa de vacunación contra la hepatitis B.

**Palabras clave:** SIDA. VIH. Hepatitis B. Hepatitis D. Epidemiología. Hospital psiquiátrico. Salud mental. Infecciones hospitalarias.

**Conclusions:** Prevalence of anti-HIV is null in the studied institution. Current efforts to prevent HIV infection must continue; a hepatitis B vaccination program is highly warranted among patients and professionals of the studied hospital.

**Key words:** AIDS. HIV. Hepatitis B. Hepatitis D. Epidemiology. Psychiatric hospital. Mental health. Hospital infections.

## Introducción

En la actualidad es bien conocida la presencia de síndromes «psicoorgánicos» como expresión de las afecciones encefálicas que puede producir el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)<sup>1-3</sup>. Tales síndromes psicoorgánicos se producen, aproximadamente, en uno de cada tres pacientes afectados de SIDA<sup>1</sup> aunque más del 80 % de enfermos puede llegar a recibir algún diagnóstico psiquiátrico<sup>3</sup>.

Hallazgos como los anteriores contrastan con una notable ausencia de datos sobre la prevalencia del SIDA en el medio hospitalario psiquiátrico, tanto en el Estado español como a nivel internacional<sup>4-6</sup>. Y ello a pesar de la presencia en dicho ámbito asistencial de personas pertenecientes a grupos de población en riesgo, tales como adictos a drogas por vía parenteral, promiscuos sexuales, excarcelados, etc.

Por otra parte, la prevalencia de la hepatitis en las instituciones mentales constituye un objeto de preocupación notable para los profesionales de la salud españoles, a pesar de que no son excesivos los trabajos de investigación publicados sobre la cuestión en España<sup>7-9</sup>.

Así pues, la escasez de información y el carácter expansivo que presenta el SIDA en nuestro medio<sup>10-13</sup>, fueron los factores determinantes que nos condujeron a realizar un estudio epidemiológico transversal.

Su objetivo principal fue estimar la prevalencia de portadores de anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en un hospital psiquiátrico del área barcelonesa. El segundo objetivo del estudio fue estimar la prevalencia de los marcadores

serológicos de la hepatitis B (Ac-HBc, Ag-HBs) y de la hepatitis Delta (Ac-HD) en dicha población.

## Material y métodos

### Contexto asistencial

El estudio se desarrolló en una institución psiquiátrica hospitalaria, el Hospital Psiquiátrico Nuestra Señora de Montserrat de Sant Boi (Barcelona). Este centro atiende en espacios arquitectónicos diferenciados y mediante programas asistenciales específicos una variada gama de situaciones psicopatológicas, de tal modo que la oferta asistencial del centro se concreta en una área de psiquiatría con una unidad de corta estancia, una de rehabilitación de media estancia, y dos unidades de larga estancia, así como un área que atiende a deficientes mentales adultos en dos estancias, y una tercera área que alberga, en dos unidades, a psicóticos ancianos. Se definen como pacientes de larga estancia aquellos que reciben un programa de rehabilitación que se prolonga en sus objetivos más allá de los dos años. Se consideran pacientes de media estancia los que están recibiendo un tratamiento rehabilitador con objetivos definidos para alcanzar sus logros en un período comprendido entre dos meses y dos años. La corta estancia estructura sus programas terapéuticos para lograr sus objetivos en un tiempo inferior a dos meses. El hospital recibe al año unos 650 ingresos en la unidad de corta estancia y unos 20 en las unidades de rehabilitación, aproximadamente. Practica una política de puertas abiertas, por lo que el contacto de los pacientes residenciales con la comunidad es fluido e intenso.

### Selección de los pacientes

Los sujetos estudiados se seleccionaron mediante un muestreo aleatorio no proporcional, estratificado según el tiempo de estancia. Específicamente, las fracciones muestrales diseñadas fueron del 100 % para los pacientes con estancias cortas, del 100 % para los pacientes con estancias medias, y del 14 % para los pacientes con estancias largas. Atendiendo a los recursos de investigación disponibles, se optó por estudiar la totalidad de los pacientes con unas mayores posibilidades de contacto con el exterior del hospital y hacer el muestreo únicamente con la fracción ya citada de aquellos pacientes de larga estancia, considerando, por añadidura, que difícilmente resultaría ético realizar las extracciones sanguíneas en la totalidad de este subgrupo. El listado de números aleatorios para cada estrato se generó mediante el subprograma de selección aleatoria de muestras del paquete Epistat<sup>14</sup>, y se aplicó al listado informatizado de pacientes ingresados el 30 de septiembre de 1988, cuyo número era de 690. Las extracciones de sangre fueron efectuadas durante el período del 10 de octubre al 10 de noviembre por un ATS con amplia experiencia en el trato con los enfermos. Durante el mismo período en el que este investigador (J.M.G.) realizó las extracciones de sangre, cumplimentó un impreso estructurado de recogida de datos sociodemográficos, clínicos y epidemiológicos a partir de las historias clínicas del propio hospital.

### Análisis de laboratorio

A partir de sangre periférica obtenida mediante sistema de tubo de vacío (Vacutainer SST) se determinaron anti-

**Tabla 1. Características de la población estudiada**

Variable	Tiempo de estancia			Total muestra	Total*
	Larga	Media	Corta		
Nº (%) total pacientes ingresados	640 (92,8)	21 (3,0)	29 (4,2)	—	690 (100)
Nº (%) pacientes de la muestra	90 (14,1)	20 (95,2)	29 (100)	139 (20,1)	—
Sexo (% varones)	94,4	65,0	44,8	79,9	91,4
Edad (años) media	55,8	50,8	40,2	51,8	54,9
Edad (años) intervalo	25-80	26-86	19-63	19-86	—
Lugar de nacimiento (%)					
Barcelona ciudad	40,4	25,0	24,1	34,8	39,2
Barcelona provincia	19,2	10,0	6,9	15,2	18,4
Resto de España	40,5	65,0	69,0	50,0	42,4
Estado civil (%)					
soltero	82,2	55,0	41,4	69,8	79,7
casado	12,2	20,0	37,9	18,7	13,5
otros	5,6	25,0	20,6	11,5	6,8
Pertenencia a algún grupo de riesgo (%)					
No	91,1	75,0	72,4	83,5	89,8
Si	8,9	25,0	27,6	16,5	10,2
ADVP	0,0	5,0	10,3	1,4	0,6
Transfusiones	1,1	0,0	0,0	0,7	1,0
Centro penitenciario	2,2	5,0	6,9	3,6	2,5
Prostitución	0,0	0,0	6,9	2,2	0,3
Promiscuidad sexual	1,1	5,0	10,3	3,6	1,6
Homosexualidad	3,3	0,0	0,0	2,2	3,1
Bisexualidad	3,3	5,0	3,4	3,6	3,3
Otros	0,0	10,0	0,0	1,4	0,3
Reingresos					
mediana	1	1	2	2	1
0 (1er ingreso) (%)	25,6	40,0	20,7	26,6	25,8
≥ 5 (%)	26,7	30,0	17,2	25,2	26,4
Tiempo desde el último ingreso (años)					
media	13,8	0,49	0,06	9,0	12,8
intervalo	0,1-51	0,2-1	0-0,03	0-51	—

(\* Datos ajustados para ponderar las distintas fracciones muestrales)

**Tabla 2. Prevalencia de Ac-HBc**

	Tiempo de estancia			Total
	Larga	Media	Corta	
Nº pacientes + prevalencia (%)*	49	7	4	60
LIIC95 %	54,4	35,0	13,8	52,8
LSIC95 %	44,1	14,1	1,24	44,5
LSIC95 %	64,6	55,9	26,3	61,1

\*  $\chi^2_{(1)}$  de tendencia = 15,2 (p = 0,000092)

LIIC95 %: límite inferior del intervalo de confianza al 95 %

LSIC95 %: límite superior del intervalo de confianza al 95 %

cuerpos frente al antígeno «core» del VHB (Ac-HBc), antígeno de superficie del VHB (Ag-HBs), anticuerpos frente al virus «delta» VHD (Ac-HD) mediante la técnica de enzoinmunoensayo (EIA) tipo competitivo (lab. Abbott) y los anticuerpos frente al virus VIH-1 (Ac-VIH-1) por la técnica EIA tipo sandwich (Genetic Systems); la negatividad de los resultados con absorbancia alta, pero por debajo del *cut-off*, fue confirmada mediante la técnica del Western-blot.

#### Análisis cuantitativo

Los datos totales para el conjunto de la población institucionalizada se presentan ajustados para ponderar las distintas fracciones muestrales (sumatorio del producto de los datos para cada estrato por sus respectivas fracciones muestrales). Cuando se consideró adecuado se calcularon los intervalos de confianza<sup>15</sup> y la prueba de tendencia del Chi-cuadrado<sup>4</sup>.

#### Resultados

Las características sociodemográficas y clínicas de la población estudiada se presentan en la tabla 1. El 91,4 % eran varones, y su edad media de 54,9 años. El 10,2 % de los ingresados pertenecía a alguno de los grupos con prácticas de riesgo generalmente aceptados como marcadores de riesgo en los que destaca la homosexualidad, la bisexualidad y la procedencia de un centro penitenciario. Más de tres cuartas partes de los sujetos habían reingresado tras una estancia en el exterior del hospital, con el correspondiente aumento en las posibilidades de contagio. Existía asimismo una amplia variabilidad en el tiempo de hospitalización desde el último ingreso en la institución, variable cuya media ponderada era cercana a los trece años (tabla 1). Las alteraciones psiquiátricas más frecuentes en esta población son trastornos esquizofrénicos (46,98 %), trastornos de inicio en la infancia (36,53 %), trastornos mentales orgánicos (7,39 %), trastornos por uso de sustancias (1,94 %), trastornos paranoides (1,92 %) y otros (5,24 %). Menos del 1 % de los ingresados está afecto del síndrome de Down.

No se detectó en ningún caso seropositividad al virus VIH-1 (Ac-VIH-1). En las cuatro personas que presentaron absorbencias altas (por debajo del *cut-off*), la seronegatividad fue confirmada mediante el Western-blot.

En cuanto a la hepatitis B, el 52,8 % (intervalo de confianza al 95 %: 44,5 % - 61,1 %) de la población estudiada fue positiva para los anticuerpos frente al antígeno «core» del VHB (Ac-HBc). Este parámetro presenta un marcado gradiente en función del tiempo de estancia en el hospital ( $X^2_{(1)}$  de tendencia=15,29;  $p < 0,0001$ ) (tabla 2). La prevalencia de pacientes con Ac-HBc fue del 60 % en las unidades de hospitalización de deficientes leves, de deficientes profundos y de geriatría.

Globalmente, el antígeno de superficie del VHB (Ag-HBs) fue positivo en el 2,3 % de individuos, con dos individuos positivos entre los de estancia larga y uno en cada una de las otras categorías de hospitalización; no obstante, dado el bajo número de casos observados, no pueden realizarse afirmaciones concluyentes acerca de las diferencias según el tiempo de estancia en la prevalencia del Ag-HBs.

Tan sólo uno de los pacientes estudiados fue positivo para Ac-HD; su tiempo de estancia era intermedio, lo que supone una prevalencia del 5,0 % en este subgrupo, y una prevalencia global del 1,5 %. Ninguno de los pacientes estudiados resultó positivo para Ag-HD.

## Discusión

El hallazgo más relevante del presente trabajo es la ausencia de casos de seropositividad al virus VIH-1 entre las personas ingresadas en las unidades de corta, media y larga estancia del hospital psiquiátrico estudiado. Aunque el muestreo, la recogida de los datos y su análisis se efectuaron con el máximo cuidado, es de prudencia señalar que las peculiaridades de la cuestión y de la población estudiadas no permiten descartar con absoluta certeza que algún hecho haya conducido a una subestimación de la prevalencia de seropositividad al VIH. Consideramos, no

obstante, que la información recogida (por ejemplo, acerca de las prácticas de riesgo) tiene un grado alto de validez, atendiéndonos al estrecho conocimiento que de los individuos institucionalizados tienen los autores de este trabajo, a cuyo cargo aquellos se encuentran; dicho conocimiento probablemente es superior al de otros investigadores que sólo disponen de la información recogida mediante una entrevista concreta. Pensamos, asimismo, que la validez de este estudio debe situarse en el marco de las bien conocidas dificultades inherentes a la estimación de la prevalencia del VIH.

La relativa escasez de otros estudios dificulta situar nuestros hallazgos en un contexto más amplio de conocimientos. En efecto, aunque en España se ha descrito una alta frecuencia y atipicidad de trastornos psiquiátricos en pacientes con SIDA hospitalizados<sup>2</sup>, existen pocos estudios sobre la prevalencia del síndrome en enfermos psiquiátricos. En 1986, Buti *et al.*<sup>5</sup> publicaron los resultados de un análisis de muestras serológicas recogidas en el mismo Hospital Psiquiátrico Nuestra Señora de Montserrat estudiado en el presente trabajo, y no hallaron ningún caso de positividad al VIH. Dicho trabajo<sup>5</sup> no especifica cómo se seleccionaron los 102 sujetos estudiados, por lo que la comparación con el nuestro resulta algo incierta. No obstante, los resultados aquí expuestos vendrían a corroborar que, transcurridos más de dos años tras la realización del anterior estudio<sup>5</sup>, la infección sigue ausente de la institución.

Contrastando con lo anterior, Leyes *et al.*<sup>6</sup> notificaron en 1988 unas prevalencias del 11 % (en varones) y del 16 % (en mujeres) en las unidades de enfermos agudos de un hospital psiquiátrico mallorquín. La distinta composición de los pacientes ingresados en ambas instituciones podría explicar la importante diferencia hallada. Por otra parte, al igual que nosotros, también Mondelli *et al.*<sup>4</sup> hallaron una prevalencia de positividad al VIH del cero por ciento en una institución psiquiátrica del norte de Italia.

La ausencia de pacientes infectados contrasta con lo que podría temerse si se considera que en el hospital estudia-

do existe un número no despreciable de individuos con prácticas de riesgo para el SIDA (tabla 1), y debido al régimen abierto que la institución practica con parte de sus pacientes. Posiblemente exista un importante efecto de cohorte, en el sentido de que la mayor parte de las poblaciones analizadas por Mondelli *et al.*<sup>4</sup> y por nosotros no han tenido todavía más que una probabilidad muy baja de estar en contacto con el virus. Parece razonable apuntar que tal probabilidad esté aumentando notablemente en los numerosos pacientes que mantienen contactos regulares con el exterior. Dadas las condiciones de relativo hacinamiento y promiscuidad sexual existentes en algunos hospitales mentales, ello podría, a su vez, facilitar una rápida diseminación intrahospitalaria del virus.

Respecto a la hepatitis B, el estudio detectó que más de la mitad de los pacientes había experimentado la infección (prevalencia del 53 % de Ac-HBc). Esta cifra es muy superior a la observada en la población general, que suele oscilar entre el 2 % y el 18 %<sup>5,16</sup>. Merece subrayarse que el riesgo de infección parece guardar una estrecha relación con el tiempo de estancia en la institución (tabla 2). Este hallazgo también fue obtenido por el estudio anteriormente realizado en el mismo hospital<sup>5</sup>. En un estudio de cuatro instituciones cerradas para deficientes mentales medios y profundos de Vizcaya<sup>7</sup>, las prevalencias de AcHBc oscilaron entre el 18 % y el 63 %.

En cuanto a los portadores del VHB (AgHBs positivo), la prevalencia del 2,3 % observada en este estudio es inferior a la del 9,8 % obtenida en el estudio de 1984<sup>5</sup> y, asimismo, algo inferior a la del 5,8 % observada por García Bengoechea *et al.*<sup>8</sup> en deficientes mentales no hospitalizados del área de San Sebastián (10,7 % en los afectos del síndrome de Down y 4,9 % en los no afectos). La prevalencia observada contrasta, no obstante, con la del 23,9 % observada en el Sanatorio de Villablanca (Tarragona)<sup>9</sup>, que incluye un grupo de mujeres. En el estudio de las cuatro instituciones cerradas vizcaínas, las prevalencias de AgHBs oscilaron entre el 3,7 % y el 21,7 %<sup>7</sup>. En estudios lleva-

dos a cabo en otros países, la frecuencia de portadores del VHB osciló por lo general entre el 3,6 % y el 26 %<sup>17,18</sup>.

Tan sólo en un caso se detectaron anticuerpos de la hepatitis Delta, caso que además tenía el AgHBs positivo, lo que representaría una prevalencia del 25 % en el grupo de portadores crónicos. Esta cifra sería inferior a la del 70 % descrita en deficientes mentales por Marinucci<sup>19</sup>, y superior a las halladas por Buti<sup>5</sup> y por Lohiya<sup>20</sup>, quienes no encontraron prevalencia alguna en este subgrupo.

Del análisis de la frecuencia de marcadores del VHB parece desprenderse la necesidad de implantar un programa de vacunación contra la hepatitis B<sup>7</sup>, tanto para los pacientes como para los profesionales sanitarios responsables de su cuidado.

#### Bibliografía

1. Nollet D. Les affections encephaliques au cours du SIDA. *L'Information Psychiatrique* 1987; 63 (2): 161-72.
2. Lluch J, Salvador L, Gatell JM, Cirera E. Diagnóstico psiquiátrico en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida ingresados en un hospital general. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 277-8.
3. Fautisch ME. Psychiatric aspects of AIDS. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 551-6.
4. Mondelli MU, Barbarini G, Carugno B, Rondanelli EG. Absence of antibodies to HIV in long term institutionalized psychiatric patients. *Eur J Epidemiol* 1989; 5: 263-4.
5. Buti M, Esteban R, Sanjosé R et al. Prevalencia de marcadores de infección de los virus de la hepatitis B, Delta y HTLV-III en deficientes mentales. *Rev Clin Esp* 1986; 179: 175-7.
6. Leyes M, García Mas A, Fortuny R, Lluch M, Pol F, de la Rosa R. Infecció per VIH en malalts psiquiàtrics aguts (resumen). *Ann Med (Barc)* 1988; 74: 35-6.
7. Aristegui Fernández J, Cisterna R, Muñoz J et al. Prevalencia infección por el virus de la hepatitis B en instituciones de deficientes mentales. Características epidemiológicas en la provincia de Vizcaya. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 323-7.
8. García Bengoechea M, Legarda JJ, Cortés A, Enríquez I, Arriola JA, Arenas JI. Los deficientes mentales y la infección por el virus de la hepatitis B. Prevalencia en nuestro medio. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 10-3.
9. Jové J, Bermúdez A, Alaban E et al. Prevalencia de los marcadores de infección por virus de la hepatitis A y B en pacientes y personal sanitario de una institución para deficientes mentales. *Gastroenter Hepatol* 1985; 8: 495-9.
10. Anónimo. Vigilancia del SIDA en España. Situación a 21 de junio de 1988. *Boletín Epidemiológico Semanal* 1988, 1.809 (5 oct).
11. Anónimo. Vigilancia epidemiológica de la SIDA. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya* 1989; 10 (5): 27-34.
12. Casabona J, Salas T, Segura A. Evolución de la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida en Cataluña. Análisis descriptivo del registro de casos. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 441-6.
13. Segura A. SIDA: una aproximación epidemiológica. *Revisiones Salud Pública* 1989; 1: 175-95.
14. Gustafson TL. *Epistat*. Round Rock, Texas, 1984.
15. Pardell H, Cobo E, Canela J. *Manual de Bioestadística*. Barcelona: Masson, 1986.
16. Vargas V, Pedreira JD, Esteban R, Hernández JM, Piqueras J, Guardia J. Marcadores serológicos de virus de la hepatitis B en población sana. *Med Clin (Barc)* 1982; 78: 265-7.
17. Clarke SKR, Caul EO, Jancar J, Gordon-Rusell JB. Hepatitis in seven hospitals for mentally handicapped. *Infection* 1984; 8: 34-43.
18. Chaudhary RK, Perry E, Cleary TE. Prevalence of hepatitis B infection among residents of an institution for mentally retarded. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 123-6.
19. Marinucci G, DiGiacomo G, Morgani D et al. Delta agent diffusion in institutionalized Down's syndrome patients. *Ital J Gastroenterol* 1983; 15: 69.
20. Lohiya G, Govindarajan S, Hoefs J et al. Prevalence of hepatitis B associated Delta agent among mentally retarded carriers of HBsAg. *J Infect Dis* 1985; 151: 192-3.

