



ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD

XXXI Reunión

Washington, D.C.
Septiembre-Octubre 1985

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

XXXVII Reunión



INDEXED

Tema 34 del programa provisional

CD31/16 (Esp.)
2 agosto 1985
ORIGINAL: INGLES

HEPATITIS B

El presente documento se presenta en respuesta a un pedido de la 95ª Reunión del Comité Ejecutivo de la Organización Panamericana de la Salud, celebrada en la Sede de ésta en Washington, D.C., del 24 al 28 de junio de 1985, de que se incluya un tema sobre el control de la hepatitis en el programa provisional de la XXXI Reunión del Consejo Directivo de la OPS.

La hepatitis vírica constituye un grave problema de salud pública y es un factor importante de morbilidad y mortalidad en muchas regiones. Las mayores tasas de incidencia de hepatitis vírica aguda se registran en las zonas templadas de América del Sur, donde representan el doble o el triple de las observadas en los Estados Unidos de América y el Canadá. Las tasas notificadas en América Central son también superiores a las de los Estados Unidos, y las del Caribe suelen variar, registrándose las más bajas en los países más pequeños. La mayoría de los casos notificados corresponden a niños menores de 15 años y de éstos, entre 78 y 85% son causados por el virus de la hepatitis A (VHA); el virus de la hepatitis B (VHB) y el agente patógeno de la que no es del grupo A ni B (NANB) son causas menos frecuentes de la forma aguda de la enfermedad. En los adultos, no se observa claramente que predomine ninguno de estos tres tipos.

El control de la hepatitis B se ha basado en la prevención de la transmisión y la preparación de una vacuna hasta ahora producida sólo en los Estados Unidos de América.

El control de la hepatitis A se realiza principalmente por medio de saneamiento y de la administración de inmunoglobulinas normales que confieren protección por un período relativamente corto, pero con la tecnología existente es posible preparar y emplear una vacuna y ya se han iniciado varios ensayos al respecto.

En los últimos 30 años, la OMS ha celebrado varias reuniones de expertos para examinar los adelantos relativos al diagnóstico y control, impartido enseñanzas sobre técnicas de laboratorio, apoyado las investigaciones prácticas y establecido una red de centros colaboradores y centros nacionales de referencia. En época más reciente, lanzó un programa de lucha contra la hepatitis vírica, cuyo trabajo se concentra en la producción y distribución regionales de vacunas contra la hepatitis B y reactivos de diagnóstico de bajo costo, investigaciones operativas sobre la epidemiología de la hepatitis B y estrategias apropiadas para la utilización de vacunas, además del establecimiento de programas nacionales de control de la hepatitis B e investigaciones básicas sobre hepatitis vírica en general.

La OPS colabora también con los países de la Región en el fomento de esas actividades, ha establecido centros especializados en el estudio de la hepatitis y coopera en la producción y distribución de reactivos. En el futuro se prestará atención principalmente a las actividades de laboratorio y al trabajo de epidemiología que comprenderá, entre otras cosas, la aplicación de medidas generales de salud pública para el control de las diferentes clases de hepatitis y estrategias de vacunación contra la hepatitis B, inclusive producción de vacunas y creación de programas nacionales de control para aplicación de las mismas.

Se solicita al Consejo Directivo que examine el problema creado por la hepatitis vírica y considere las medidas apropiadas que conviene tomar.

PERSPECTIVAS PARA EL CONTROL DE LA HEPATITIS
EN LAS AMERICAS

Introducción

La hepatitis vírica es actualmente una de las principales causas de enfermedades agudas y crónicas y de mortalidad en todo el mundo. Se han clasificado varios agentes causales, entre ellos el virus de la hepatitis A (VHA), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus delta, y se estudian actualmente al menos otros tres clasificados como agentes patógenos que no pertenecen al tipo A ni al tipo B (dos relacionados con las transfusiones sanguíneas y otro que es una forma epidémica). Aunque se sabe que la hepatitis A causa sólo una forma aguda de la enfermedad, principalmente en los niños de todo el mundo, los agentes patógenos de la hepatitis B y los que no pertenecen al grupo A ni B pero se presentan con posterioridad a las transfusiones sanguíneas guardan cierta relación con el estado de los portadores crónicos y las consecuencias a largo plazo, tales como la hepatitis crónica y la cirrosis. Además, la infección con el VHB está estrechamente vinculada con el cáncer hepatocelular primario (CHP) y es la principal causa de éste en todo el mundo. El virus de la hepatitis B puede detectarse en el suero sanguíneo de la mayoría de los casos de CHP y el ADN de ese virus puede estar integrado en el tejido hepático; en estudios exploratorios efectuados en Taiwán y Japón se ha estimado que el riesgo relativo que tienen los portadores del VHB de contraer cáncer hepatocelular primario es 200 veces mayor que el de otras personas.

La reciente preparación de vacunas inocuas y eficaces contra la hepatitis B constituye un instrumento de importancia crítica para el control de este problema de salud mundial y ofrece posibilidades de erradicar la hepatitis B como flagelo del hombre. La Organización Mundial de la Salud ha establecido un programa mundial de control de la hepatitis B y ha recomendado encarecidamente que se instituyan programas regionales con varios núcleos importantes de actividades, inclusive producción y distribución regionales de vacunas contra la hepatitis B y reactivos de diagnóstico de bajo costo, investigaciones operativas sobre la epidemiología de la hepatitis B y estrategias acertadas de utilización de la vacuna, creación de programas nacionales de control de la hepatitis B e investigaciones básicas sobre hepatitis vírica.

Los países que tienen una elevada endemicidad de hepatitis B han decidido emprender amplios programas de control. En esos países el trabajo se concentra en la prevención de la infección perinatal y de la primaria infancia, que incrementa el riesgo de que las personas afectadas se conviertan en portadoras de hepatitis B y mueran luego a causa de afecciones hepáticas crónicas y cáncer. En esas regiones, se estima que un 25% de las personas infectadas en los primeros años de vida pueden morir de cirrosis o de carcinoma hepatocelular primario.

Epidemiología de la hepatitis en las Américas

La hepatitis vírica constituye un grave problema de salud pública en las Américas y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en muchas zonas. Sin embargo, todavía no se han determinado los efectos de esa enfermedad en muchos países de la Región. Entre los factores que agravan la falta de conocimientos están los siguientes: 1) la deficiencia de la información epidemiológica por fallas en el trabajo de vigilancia realizado en algunos países; 2) las dificultades para emitir un diagnóstico clínico correcto por falta de medios apropiados de diagnóstico laboratorial, y 3) las fallas en la determinación apropiada de la incidencia y las causas de la hepatitis crónica, la cirrosis y el cáncer hepático primario. Los datos seroepidemiológicos relativos a las hepatitis A y B son limitados y no permiten definir con precisión la verdadera gravedad de estos problemas. No obstante, la información existente permite formular ciertas observaciones generales sobre la epidemiología de las hepatitis A y B y derivar algunas conclusiones sobre la causada por el virus delta y sobre la que no es del tipo A ni B (NANB).

Incidencia de hepatitis aguda

La hepatitis vírica aguda es una enfermedad notificable a las autoridades nacionales de salud en la mayoría de los países de las Américas. Existen estadísticas nacionales casi en todos los países de América del Sur, América Central, la región del Caribe y América del Norte. En épocas pasadas, han sido pocos los países fuera de los Estados Unidos de América y el Canadá que han diferenciado los casos según el tipo (A, B, NANB), ya que no se han realizado pruebas serológicas para determinarlo con precisión. Además, cabe suponer que es elevado el índice de notificación insuficiente de las enfermedades en todas las zonas.

En términos generales, las tasas de incidencia de la hepatitis vírica aguda son muy elevadas en América del Sur, oscilando entre 24 casos anuales por cada 100.000 habitantes en Venezuela y 93 por cada 100.000 habitantes en el Uruguay (Cuadro 1). Las mayores tasas se registran en las zonas templadas de América del Sur, que son de 2 a 4 veces superiores a las de Estados Unidos de América y el Canadá; en esas zonas, la mayoría de los casos notificados (50-85%) corresponden a niños menores de 15 años. Entre las zonas que han notificado las tasas más bajas están algunos países de escasa población, como Bolivia, Paraguay, Ecuador y Guyana; es posible que allá sea menos precisa la notificación de la enfermedad. Las tasas notificadas en América Central suelen ser superiores a las de los Estados Unidos de América, excepto en Guatemala cuya tasa es muy baja; al igual que en América del Sur, la mayoría de los casos ocurren en niños menores de 15 años. Por último, las tasas notificadas en los países del Caribe varían mucho, registrándose las más elevadas en Cuba y la República Dominicana y las más bajas en la mayoría de los países más pequeños del Caribe.

Se han realizado exámenes serológicos de los casos de hepatitis aguda para detectar marcadores de los virus A y B en las grandes ciudades

de ciertos países como Chile, Argentina, Brasil, Costa Rica, Colombia y los Estados Unidos de América (Cuadro 2). Los datos son razonablemente compatibles. Casi todos los casos de hepatitis en menores de 15 años son causados por el virus A (78-85%). El virus B (1-16%) y el que no es del tipo A ni B (5-20%) son las causas menos frecuentes de la forma aguda de la enfermedad. En adultos, la frecuencia de las diversas clases de hepatitis es todavía más variable y está mejor equilibrada entre los tres tipos, representando el virus A, 27-71%; el B, 7-67%, y el NANB, 5-25% de los casos agudos.

Hepatitis A

Los estudios de prevalencia serológica indican que la hepatitis A es una infección de la infancia en toda la Región, excepto en los Estados Unidos de América, el Canadá y quizás las islas más pequeñas del Caribe. En un estudio se observó que la prevalencia de antígenos anti-VHA en donantes de sangre adultos era superior a 95% en la mayoría de los países. Aunque la falta de datos correspondientes a la enfermedad en los niños está muy generalizada, los estudios efectuados en grupos infantiles de México y Chile indican que las clases socioeconómicas bajas contraen la infección a temprana edad, llegando a un índice de infección del 95% en los años preescolares, que sólo se observa posteriormente en las clases media y alta. No es posible obtener directamente las tasas de incidencia de la hepatitis A; sin embargo, puesto que la mayoría de los casos de hepatitis de la Región ocurren en niños menores de 15 años y son causados por el virus A, cabe afirmar que casi todos los casos de hepatitis vírica aguda sintomática son causados por el virus A. Empleando las cifras de los casos notificados y los datos serológicos de estudios sobre hepatitis aguda en Chile, estimamos que 80% de los casos de hepatitis registrados en ese país han sido causados por el virus A y que la tasa de incidencia de hepatitis A notificada actualmente es de 40 casos anuales por cada 100.000 habitantes, lo que equivale al triple de la observada en los Estados Unidos de América. Es posible que esta forma de razonamiento pueda aplicarse a la mayoría de los demás países y que la incidencia de hepatitis A aguda en la Región sea muy superior a la de los Estados Unidos de América y el Canadá. Se han notificado brotes de hepatitis A en varios países de la Región (Argentina, Brasil, Costa Rica y Panamá), algunos de los cuales se deben quizá a transmisión por medio del agua.

Hepatitis B

La prevalencia del antígeno superficial contra la hepatitis B (HBsAg) en donantes en los que se emplearon valoraciones sensibles (RPHA, RIA o ELISA) oscila entre poca (0.3%) y muy elevada (10%) en la Región. En casi todas partes, la prevalencia oscila entre baja y moderada (0,5-3,0%) pero en algunas zonas es bastante elevada (Cuadro 3).

En América del Sur, la prevalencia de HBsAg aumenta de sur a norte, de 0,5-1,1% en las zonas templadas (Chile, Argentina, Uruguay y el sur del Brasil) a tasas moderadas (1,53-3,0%) en el centro y el nordeste del Brasil y en las ciudades de los países andinos, excepto Chile. Se ha observado una prevalencia sumamente elevada (5-15%) de HBsAg en toda la

región amazónica del Brasil y en algunas regiones de Colombia, Perú y Venezuela. En América Central, la prevalencia de la hepatitis B es baja (México) o moderada (1,0-3,0%), y lo mismo sucede en el Caribe (1,0-2,0%), excepto en Hispaniola--en Haití y la República Dominicana-- es muy elevada. Recientemente se documentó una elevada prevalencia de hepatitis B en San Cristóbal y Nieves. La prevalencia de HBsAg en los Estados Unidos de América y el Canadá es muy baja (0,3%), especialmente en grupos específicos muy expuestos.

Los datos disponibles se limitan a menudo a estudios de donantes de sangre de una o dos ciudades importantes de cada país. Casi no existen datos sobre la prevalencia de la hepatitis B por edad, raza, zona rural o urbana o nivel socioeconómico en países fuera de los Estados Unidos de América y el Canadá. En América del Sur, sólo la Argentina y el Brasil han notificado datos obtenidos mediante pruebas de sensibilidad en algunas localidades. Los datos provenientes del Brasil indican que la prevalencia es mayor en las clases socioeconómicas bajas y en personas de raza negra o mestiza en comparación con las de raza blanca. Los estudios de las poblaciones indígenas del Brasil, Colombia, Panamá y Venezuela indican generalmente una elevada prevalencia de HBsAg. En términos geográficos, la mayor variación de la prevalencia se ha observado en el Brasil. Sin embargo, en varias regiones de Colombia (Santa Marta), Venezuela (indios nativos) y Perú (cuenca amazónica) es sumamente elevada y es posible que los puntos situados en el extremo norte de Chile y Argentina acusen una mayor prevalencia que las regiones centrales y meridionales de esos países.

Parece que, al igual que en los Estados Unidos de América y el Canadá, en América del Sur existen grupos muy expuestos al riesgo de contraer hepatitis B. Los estudios realizados entre los auxiliares de salud (Brasil, Chile y Argentina) indican que para éstos el riesgo de contraer hepatitis es de 1,5 a 2 veces superior al de las poblaciones locales. Los pacientes que deben someterse a hemodiálisis (Brasil, Argentina y Colombia), los homosexuales (Brasil y Chile) y los niños con retardo mental (Brasil), parecen estar sumamente expuestos al riesgo de la enfermedad. Además, las prostitutas y las personas diabéticas pueden correr un riesgo muy superior al de la población en general.

Son pocos los estudios sobre la transmisión del VHB que se han concluido en la Región. Se supone que la transmisión ocurre por las mismas vías citadas en otras partes del mundo--por exposición percutánea o permucosa a la sangre infectada o a otras secreciones del cuerpo. En los adultos, las vías predominantes de transmisión podrían ser el contacto sexual (heterosexual u homosexual) y el contacto con agujas contaminadas (ya sea por administración de drogas ilícitas o esterilización deficiente). En las zonas de elevada endemicidad, donde la enfermedad es común entre los niños, la transmisión puede ocurrir en la época perinatal, por contaminación de heridas abiertas o por medio de agujas o aún de insectos contaminados. Es preciso determinar la importancia de esas rutas y particularmente la función de la transmisión perinatal en esas zonas. En el Brasil se han notificado casos de hepatitis B causados por inmunoglobulina contaminada.

Se han determinado las consecuencias de la hepatitis B como causa de hepatitis aguda, hepatitis activa crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular primario (CHP) registrando la proporción de casos de cada enfermedad causados por hepatitis B. Los estudios efectuados en las grandes ciudades de varios países han indicado que la hepatitis B representa sólo de 1 a 16% de los casos de hepatitis vírica aguda en los niños; sin embargo, en adultos, esa infección representa una gran parte (25-67%) de los casos de hepatitis de todas las zonas estudiadas, excepto Chile (7%) (Cuadro 2). En otros estudios se ha demostrado que de 15 a 63% de los casos de hepatitis activa crónica y de cirrosis y de 12 a 70% de los casos de CHP han sufrido una infección con el VHB. La notificación de la cirrosis como causa de defunción en la Región indica que las tasas varían mucho, desde porcentajes similares a los de Estados Unidos de América hasta cifras que son 3 ó 4 veces superiores a esos (Chile y Colombia). La cirrosis hepática es la principal causa de defunción en un hospital de Manaus, una de las grandes ciudades de la región amazónica del Brasil. Los estudios demográficos de la incidencia de CHP sólo cubren a siete zonas, todas con una endemidad de hepatitis B que oscila entre baja y moderada y muestran tasas similares a las de los Estados Unidos de América y Europa y mucho más bajas que las del sudeste de Asia y las del Africa al sur del Sahara. Sin embargo, hoy en día no se dispone de datos de estudios demográficos sobre cirrosis y CHP en las zonas donde la prevalencia de la hepatitis B es elevada.

Infección con el virus delta y hepatitis fulminante

En tres localidades de la Región se ha documentado la incidencia de un tipo poco común de hepatitis fulminante (hepatitis grave que produce encefalopatía u otras señales de insuficiencia hepática). En la región de Santa Marta en Colombia y en la cuenca amazónica ha predominado la hepatitis grave por más de 40 años y se conocen distintas formas como la hepatitis de Santa Marta y la hepatitis de Labrea, respectivamente. Además, entre 1979 y 1981 ocurrió una grave epidemia de hepatitis entre las tribus de indios Yucpa de la parte occidental de Venezuela. En estudios recientes se ha documentado que todos ocurrieron en zonas donde la endemidad de hepatitis B es elevada, donde de 5 a 15% de la población es portadora de HBsAg y en las que la infección con el VHB ocurre durante la infancia. Los estudios efectuados en Venezuela indican que el brote se debe a la infección con el virus delta de los portadores de hepatitis B. En otros estudios se ha demostrado que la infección con el virus delta es sumamente endémica en la Región de Santa Marta y en la cuenca amazónica, y actualmente se sospecha que el virus delta es la causa parcial o total de la hepatitis de Santa Marta y de Labrea.

Se observó en varios estudios que en Chile y los Estados Unidos de América, 5% de los portadores de hepatitis B acusaron resultados positivos en las pruebas de detección del virus delta; sin embargo en Río de Janeiro no se encontraron casos positivos entre los 200 portadores de hepatitis B. En la Argentina, cerca del 15% de los casos de hepatitis activa crónica con HBsAg positivo acusaron resultados positivos en la prueba de detección del virus delta. En cambio, los estudios efectuados en las regiones donde la hepatitis B tiene una elevada endemidad indican que la prevalencia de la infección con el virus delta es mayor.

En la cuenca amazónica se ha identificado el virus delta al menos en 15 localidades, inclusive en Manaus. En general, se detectó positividad en 20-30% de los portadores del VHB y en los casos de hepatitis aguda, en 85-90% de los casos de hepatitis activa crónica y cirrosis y en 30-50% de los casos de hepatitis B fulminante en la región. Los estudios efectuados en Venezuela indican que el virus delta sigue propagándose entre los indios Yucpa que son portadores del VHB y que anualmente contraen la infección entre 5 y 10% de los portadores susceptibles del VHB. La infección con el virus delta es común también en la región de Santa Marta en Colombia, particularmente en las aldeas afectadas por la hepatitis fulminante de Santa Marta.

Hepatitis que no es del tipo A ni B

En varios estudios de casos agudos se ha identificado una clase de hepatitis que no es del tipo A ni B (NANB) y que representa de 5 a 20% de los casos que afectan a los niños y de 20 a 30% de los que sufren los adultos estudiados en investigaciones locales (Cuadro 1). En la mayoría de los estudios, esa clase de hepatitis está vinculada a transfusiones de sangre previas o a exposición a agujas contaminadas; sin embargo, las pruebas obtenidas en Costa Rica y Argentina indican que puede ocurrir transmisión directa de una persona a otra o por medio del agua. Concluimos que los agentes patógenos de la hepatitis que no es del tipo A ni B y que es transmitida por la sangre existen en la Región y causan una elevada tasa de morbilidad entre los adultos; el agente patógeno de la hepatitis que no es del tipo A ni B se puede transmitir por vía fecal u oral pero esto no se ha documentado claramente hasta la fecha.

PERSPECTIVAS PARA EL CONTROL DE LA HEPATITIS VIRICA

Hepatitis B

En épocas pasadas, el control de la hepatitis B ha dependido de varias medidas como la detección de HBsAg en sangre donada para prevenir la hepatitis causada por transfusiones sanguíneas, la esterilización de agujas e instrumentos reutilizables y/o el empleo de agujas desechables, el control ambiental de lugares como los servicios de hemodiálisis y el uso de inmunoglobulinas específicas para profilaxis con posterioridad a la exposición. Esas medidas siguen siendo eficaces e importantes para prevenir la hepatitis B.

La preparación de la vacuna contra la hepatitis B ofrece el instrumento más eficaz de prevención de la enfermedad. La inmunización activa con la vacuna contra la hepatitis B no sólo puede reducir la frecuencia de la enfermedad manifiesta sino que es el único método que permite erradicarla.

Se ha demostrado que las vacunas contra la hepatitis B preparadas de plasma de los portadores crónicos de HBsAg son inocuas, inmunógenas y muy eficaces. Cuando se administran antes de la exposición, son eficaces en más de un 95% para prevenir la infección. Cuando se administran

inmediatamente después de la infección, su eficacia es de 75%, como mínimo, para prevenirla o evitar que la persona expuesta se convierta en portador crónico. La inminente aprobación de otras vacunas derivadas del plasma así como de las preparadas por medio de tecnologías de recombinación de ADN indica que en los próximos años el público dispondrá de esa vacuna a un precio módico.

1. Inmunización activa

En un principio, las autoridades nacionales tendrán que decidir si deben importar vacunas, comenzar a producirlas localmente, suscribir un acuerdo con un fabricante extranjero para el suministro de plasma a cambio del producto acabado o producir la vacuna localmente después de obtener la debida licencia. Aunque las decisiones de esa clase exigen una evaluación de las estructuras y prioridades económicas y técnicas del país, ciertos principios quedan claramente definidos. A fin de producir localmente la vacuna contra la hepatitis B, los países deberán tener la capacidad de elaborar complejos productos biológicos y disponer de una autoridad nacional de control que pueda determinar la potencia de la vacuna y supervisar el cumplimiento con las normas de producción.

En las Américas, la única vacuna contra la hepatitis B producida actualmente proviene de los Estados Unidos de América. En América del Sur, varios factores económicos han impedido que las autoridades nacionales de salud emprendan programas de control, y es poco probable que se incrementen las actividades de los ya existentes hasta que no se produzca la vacuna a niveles nacional o regional. Hoy en día, varios países de América del Sur están en condiciones de producir la vacuna contra la hepatitis B. Argentina ha preparado ya un lote experimental y en Brasil se han emprendido estudios sobre métodos de purificación de HBsAg indispensables para producir la vacuna.

Las vacunas contra la hepatitis B producidas con la debida licencia se fabrican de plasma humano; sin embargo, en los próximos años será posible prepararlas con las nuevas técnicas de recombinación del ADN. Varios países han demorado la introducción de programas de control de la hepatitis B hasta cuando dispongan de esas nuevas vacunas, afirmando que desean utilizar la tecnología más moderna. No deben fomentarse esas demoras y convendría proceder lo más rápido posible a establecer programas en los que se utilicen vacunas derivadas del plasma.

Los países que importan la vacuna del exterior o la producen localmente deben valerse de sistemas apropiados para determinar si la vacuna satisface los requisitos de inocuidad y eficacia.

2. Estrategias de inmunización

Se han recomendado varias estrategias según la prevalencia de la hepatitis B. Canadá, Estados Unidos de América, Argentina y Chile son países donde la prevalencia de la infección es generalmente baja, mientras que varios países de América Central y del Sur pertenecen a una categoría intermedia. En algunas regiones de América del Sur,

particularmente en la cuenca amazónica, la prevalencia de la hepatitis B es tan elevada como en el sudeste de Asia o en las zonas tropicales de Africa. Es posible que las estrategias de vacunación adoptadas por las autoridades nacionales de salud varíen mucho y comprendan desde una administración limitada a grupos específicos muy expuestos al riesgo de contraer la enfermedad hasta una inmunización generalizada en la infancia y la niñez. En los países o regiones donde la hepatitis B es hiperendémica, la forma más eficaz de controlar la infección y de reducir la incidencia de las secuelas a largo plazo es la inmunización de todos los recién nacidos en los primeros días de vida.

Los datos que exigen las autoridades nacionales antes de iniciar un programa de control comprenden:

- la prevalencia de HBsAg y de antígenos anti-HBs en grupos de edad específica;
- la prevalencia de HBsAg y de HBeAg en mujeres de edad fecunda;
- el número anual de nacimientos y la proporción de partos atendidos en instituciones médicas;
- el estado de los programas de inmunización infantil en marcha, especialmente la eficacia de la cobertura del Programa Ampliado de Inmunización (PAI).

Se considera que existen otros elementos indispensables para establecer un programa nacional de control de la hepatitis B, entre otros:

- un sistema de vigilancia que permita supervisar la incidencia de casos agudos de hepatitis B y, de ser posible, de hepatitis activa crónica, cirrosis y cáncer hepático en la población;
- una autoridad de control que pueda asegurar la debida fiscalización de la calidad de las vacunas contra la hepatitis B;
- un laboratorio de referencia en el que se pueda evaluar la reacción inmunitaria y la persistencia de la inmunidad en las poblaciones vacunadas;
- un sistema apropiado de vacunación que permita inmunizar a los niños lactantes de una forma eficaz, de preferencia como parte del PAI.

Hepatitis A

Ha quedado comprobada la eficacia de las inmunoglobulinas comunes (Ig) para prevenir la hepatitis A. Al administrar esas inmunoglobulinas antes de la exposición o una o dos semanas después, se puede prevenir o modificar la gravedad de la infección con el virus de la hepatitis A.

Sin embargo, la protección dura muy poco en términos relativos y en la mayoría de los casos la exposición al VHA pasa inadvertida. Por tanto, la Ig tiene un valor limitado en los programas de control de la hepatitis A.

Aunque todavía no se dispone de una vacuna contra la hepatitis A producida con la debida licencia, se considera que hoy en día es posible preparar y emplear esas vacunas, y algunas ya están en vía de experimentación.

Las vacunas contra la hepatitis A preparadas de virus vivos atenuados serían particularmente útiles en las regiones en desarrollo del mundo. Las vacunas de virus vivos serían relativamente baratas y tal vez sólo habría que administrar una dosis por vía oral, que conferiría no sólo protección sistemática sino también inmunidad entérica. Sin embargo, nunca se ha identificado ningún sitio entérico de replicación del virus de la hepatitis A y, por ello, la importancia de la inmunidad entérica es netamente especulativa.

También se trabaja actualmente en la preparación de vacunas de virus enteros muertos. La ventaja de esas vacunas sería un mayor margen de inocuidad, puesto que la inactivación impediría la regresión a la virulencia de la cepa del VHA y la infección con posibles contaminantes. Los inconvenientes serían el elevado costo a consecuencia del crecimiento relativamente deficiente del virus en cultivos tisulares y la necesidad de aplicar dosis múltiples de la vacuna para conferir la debida inmunidad. Además, habría que administrar esa vacuna por vía percutánea. Ya se están preparando vacunas de virus muertos contra la hepatitis A y se ha procedido a evaluarlas en su etapa preclínica.

La tecnología de recombinación del ADN ha abierto nuevas posibilidades para preparación de vacunas. Sin embargo, esas técnicas apenas comienzan a desarrollarse.

Reactivos de diagnóstico

La continua disponibilidad de reactivos de alta calidad es indispensable para acopiar datos fiables sobre la prevalencia de la hepatitis, estudiar la epidemiología y la forma de transmisión de las enfermedades y establecer y vigilar los programas de control. Las pruebas laboratoriales específicas y sensibles que existen hoy en día permiten determinar la función que desempeñan los virus de la hepatitis A y B, los de la que no es del grupo A ni B y el virus delta en las enfermedades hepáticas, agudas y crónicas. En la Región se dispone hoy en día de varios medios de valoración para detectar esas infecciones, importados principalmente de Europa, Asia y América del Norte donde son distribuidos por compañías comerciales. Los costos de esas pruebas son superiores a los que pueden pagar la mayoría de los países de la Región.

La OPS ya ha establecido centros especializados en el estudio de la hepatitis y coopera en la producción y distribución de reactivos en todos los países de la Región. Cada país debería entrar a considerar las

diversas posibilidades que existen para realizar pruebas de diagnóstico, por ejemplo: a) compra de estuches y reactivos fuera del país; b) plena producción por parte de las instituciones oficiales; c) establecimiento de sociedades constituidas por representantes de los sectores público y privado; d) trabajo de la industria privada en el país con incentivos oficiales, y e) establecimiento de programas interpaíses.

Existen dos asuntos que es preciso abordar junto con la preparación de reactivos: las diversas prioridades para la introducción de pruebas específicas y las normas de sensibilidad y especificidad para esas pruebas. Se necesita con urgencia y para aplicación general, una prueba sensible de detección de HBsAg para emplearla en exámenes de sangre efectuados antes de la transfusión y en el reconocimiento médico de ciertas mujeres para prevenir la transmisión de la hepatitis B en la época perinatal. De las pruebas de tercera generación para detección de HBsAg, la hemaglutinación pasiva inversa (RPHA) permite detectar cerca de 5 ug/ml de HBsAg, mientras que la inmunovaloración enzimática (EIA) permitirá detectar menos de 1 ug/ml. Se estima que la sangre que acusa la mayor positividad en la prueba de detección del VHB tendrá concentraciones de HBsAg superiores a 10 ug/ml y, por tanto, detectables con la prueba RPHA.

Otras pruebas de importancia para los estudios epidemiológicos, la evaluación de la inmunización y el diagnóstico de la hepatitis aguda comprenden las de detección de antígenos anti-HBs, anti-HBc, IgM anti-VHA y anticuerpos contra el virus delta. Los laboratorios de la Región deberían tener como prioridades secundarias la introducción de pruebas de diagnóstico de alta sensibilidad que fueran equivalentes a la inmunovaloración enzimática (EIA) realizada en América del Norte.

La elección de sistemas particulares de prueba se regirá por factores tales como la disponibilidad de plásticos de buena calidad, las dificultades para eliminar los radioisótopos y las preferencias del personal de laboratorio de la localidad. Las pruebas de laboratorio escogidas deberán ser sensibles, específicas, sencillas, baratas y fáciles de realizar para los auxiliares de laboratorio que tienen poca capacitación y medios limitados.

Si un país decide producir sus propios reactivos, la calidad de estos debe someterse a verificación por medio de estudios organizados en la red de la OPS con la debida colaboración. Convendría además establecer programas de control de la calidad para cerciorarse de que las pruebas sean siempre de excelente calidad y se realicen con la debida precisión en todo el país.

ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN Y EL CONTROL DE LA HEPATITIS EN LAS AMERICAS

Por casi 30 años, la OMS viene trabajando activamente en el campo de la hepatitis vírica. Algunos grupos de expertos formados con una

finalidad específica han examinado periódicamente los adelantos logrados sobre el terreno, sobre todo en materia de diagnóstico y control, y han preparado publicaciones pertinentes. Además, la OMS ha fomentado la enseñanza de técnicas de laboratorio para el diagnóstico de enfermedades, prestado apoyo a las investigaciones prácticas y establecido una red de centros colaboradores y de centros nacionales de referencia.

En vista de la magnitud del problema y de los actuales y futuros adelantos tecnológicos en materia de control de la hepatitis vírica, la OMS ha decidido lanzar un programa en ese campo. En julio de 1983, un Grupo Asesor para el desarrollo de ese programa se reunió en Ginebra y propuso los siguientes objetivos generales:

- 1) Definir la historia natural de la hepatitis vírica en todas las regiones del mundo y, en particular, determinar la forma en que se propagan los agentes patógenos y los mecanismos que producen la enfermedad.
- 2) Ayudar a encontrar y evaluar medios inocuos, eficaces y baratos de prevenir la enfermedad y tratar sus secuelas a largo plazo, inclusive el carcinoma hepatocelular.
- 3) Fomentar la aplicación de esos métodos en los países en que la hepatitis vírica constituye un problema de salud pública y prestar ayuda al respecto.

Además, el Grupo definió las metas y las actividades. Se han fijado dos metas principales: fortalecer la capacidad de diagnóstico, por ejemplo, vigilancia epidemiológica y determinación de los grupos más expuestos a la infección, y reforzar los sistemas generales de saneamiento y de salud ambiental, inmunización, tratamiento y otras actividades de control. Se identificaron seis actividades principales: sistemas de vigilancia y supervisión; intercambio y difusión de información; capacitación; producción de reactivos; realización de ensayos prácticos para fines de inmunización, y normalización de las inmunoglobulinas y vacunas.

Por varios años, la OPS ha prestado asistencia a los países de la Región en el fomento de algunas de estas actividades, pero quizá ha llegado la hora de promover de una manera más vigorosa y mejor programada las actividades necesarias para la prevención y el control de la hepatitis.

El trabajo sobre hepatitis vírica en la Región debería concentrarse en tres clases de actividad: a) actividades basadas en el laboratorio; b) actividades epidemiológicas, inclusive aplicación práctica de medidas de salud pública para el control de las diversas clases de hepatitis, y c) vacunación contra la hepatitis B, incluidos la producción de vacunas y el establecimiento de programas nacionales de control de su empleo. Al citar estas actividades en orden de prioridad es preciso tener en cuenta que las hepatitis A y B constituyen un grave problema de salud pública en la mayor parte de la Región, que hoy en día existe una vacuna inocua y eficaz contra la hepatitis B, que ya pronto

se dispondrá de la tecnología necesaria para producir vacunas a un precio más módico y que la vacuna contra la hepatitis A podrá obtenerse muy probablemente en un futuro próximo. Dada la actual disponibilidad de la vacuna contra la hepatitis B y las consecuencias agudas y crónicas demostrables de la infección con el virus correspondiente, se ha hecho cada vez mayor hincapié en las actividades de control de la hepatitis B en todos los sectores. Sin embargo, no debe hacerse caso omiso de las actividades que se concentran en otras clases de hepatitis, principalmente la del tipo A.

a) Actividades de laboratorio

Por varios años se ha realizado un programa para desarrollar la capacidad laboratorial, consistente en la celebración de cursos regionales de capacitación sobre metodologías baratas de inmunovaloración enzimática y consulta directa con grupos particulares sobre la preparación de reactivos y la introducción de pruebas. Esos programas son de importancia crítica porque el elevado costo de las pruebas comerciales ideadas en los Estados Unidos de América y Europa occidental impiden su uso generalizado en la Región y crea la necesidad de introducir pruebas de alta sensibilidad para determinar con precisión la epidemiología de esas enfermedades. Hasta la fecha, según la recomendación del Comité de Expertos de la OMS en Diagnóstico Vírico Rápido, el programa se ha concentrado en la realización de inmunovaloraciones enzimáticas genéricas para la detección de HBsAg; esa prueba es la más empleada en el establecimiento de bancos de sangre, los programas de vacunación y los estudios epidemiológicos sobre el virus de la hepatitis B. Recientemente se publicó un resumen de las dificultades específicas de este programa, entre las que cabe citar la falta de ultracentrífugas para preparar reactivos en algunos lugares, la falta de conocimientos prácticos de laboratorio en algunos campos y la escasez de plásticos de alta calidad a bajo costo para fines de examen. A manera de solución, se propone concentrar la producción de reactivos de alta calidad en varias instalaciones regionales y trabajar con diversos fabricantes para elaborar localmente productos plásticos apropiados.

Otras consideraciones relativas a los programas de laboratorio comprenden el establecimiento de estrategias apropiadas de apoyo laboratorial para los países pequeños de la Región, especialmente de América Latina, y la evaluación de las posibles funciones de los laboratorios patrocinados por el gobierno y de las compañías privadas en la producción de reactivos en gran escala. No se puede esperar a que los países pequeños tengan el equipo necesario (ultracentrífugas) para producir reactivos de alta calidad y, por ello, quizá sea preciso iniciar la producción de reactivos y las pruebas en países más extensos que tengan instalaciones apropiadas. Aunque es posible que en estos los laboratorios apoyados por el gobierno desempeñen una función directiva en la introducción de pruebas, la producción de reactivos en pequeña escala y el control de la calidad, hay que considerar la necesidad que tienen las compañías privadas de participar en la producción de reactivos en gran escala. Otras actividades de los programas laboratoriales podrían incluir la evaluación de los medios existentes en los laboratorios de investigación y los bancos de sangre para efectuar pruebas de detección

de HBsAg, evaluar las metodologías empleadas, el control de la calidad y los recursos y la capacidad futuro. Es también importante idear otras pruebas para empleo en trabajo epidemiológico y de diagnóstico. Las pruebas de sensibilidad (EIA o RIA) para detección de anti-HBs o anti-HBc son necesarias en los estudios epidemiológicos de hepatitis y en los programas de detección para fines de vacunación; esas pruebas facilitarían los estudios epidemiológicos al reducir el tamaño de la muestra necesaria para demostrar y diferenciar los distintos grados de endemicidad de la enfermedad. Las pruebas para detección de marcadores de la infección con el virus delta son indispensables para determinar la importancia de ese agente patógeno como causa de la hepatitis fulminante y crónica en la Región, especialmente en las regiones de América del Sur en que la hepatitis B es muy endémica. Se necesita introducir una prueba de detección de IgM anti-VHA a fin de definir mejor la importancia de la hepatitis A y de la que no es del tipo A ni B como causas de hepatitis aguda en la Región. La introducción de esas pruebas debe ser un asunto de la mayor prioridad. La introducción de otras pruebas tales como las de detección de IgG anti-VHA, HBeAg, anti-HBe y HgM anti-HBc puede ser importante para los estudios epidemiológicos futuros pero en la actualidad revisten poca prioridad.

b) Epidemiología

En segundo lugar, las actividades deben concentrarse en asuntos epidemiológicos y de salud pública. Como se dijo anteriormente, los estudios epidemiológicos precisos son una base indispensable para establecer programas de control de la enfermedad; en la actualidad, los datos se limitan a información sobre donantes de sangre en las grandes ciudades y tal vez no pueden aplicarse a toda la población de un país.

Entre las prioridades están los estudios a nivel nacional sobre la prevalencia de la hepatitis B que ofrezcan datos por edad, origen étnico, región geográfica, zonas urbanas y rurales y estado socioeconómico y los estudios especiales sobre los grupos muy expuestos (homosexuales, auxiliares de salud, etc.). Además se necesita hacer estudios detallados en las zonas donde la hepatitis B es muy endémica, a fin de determinar la edad típica de infección, la importancia de la transmisión de madres a hijos y la morbilidad y mortalidad por la forma crónica de la enfermedad. Este último trabajo debe realizarse junto con los estudios sobre la infección con el virus delta para definir más claramente la importancia de esta enfermedad. Conviene efectuar esos estudios en muestras de portadores de la hepatitis B, casos crónicos de hepatitis B y casos de hepatitis B aguda y fulminante, en zonas donde la endemicidad es baja y alta. Por último, es preciso efectuar estudios serológicos de casos de hepatitis aguda para definir la naturaleza y la importancia de la hepatitis que no es del tipo A ni B en la Región.

El trabajo epidemiológico debería concentrarse también en los programas nacionales de vigilancia, prevención y control de la hepatitis. La creación de nuevos sistemas de notificación o la mejora de los existentes será un asunto muy importante para determinar los efectos

de la hepatitis aguda en la Región, especialmente para sentar la base de los programas de control de la hepatitis A, cuando se disponga de la vacuna. Convendría iniciar actividades de evaluación y fortalecimiento de los actuales programas de control de la hepatitis A (saneamiento, etc.) y B (inclusive detección de HBsAg en la sangre y sus derivados y esterilización o uso de materiales desechables en los hospitales, dispensarios y laboratorios).

c) Producción de vacuna

En tercer lugar, el programa debería concentrarse en el establecimiento de programas de vacunación para reducir la hepatitis B. Hoy en día se dispone de una vacuna eficaz y es de esperar que los programas nacionales de vacunación reduzcan bastante la carga de la enfermedad. El principal reservorio de infección son los portadores de hepatitis B y, puesto que hoy en día no existen medios de corregir esa situación, se prevé que el reservorio de infección y la intensidad de la que produce la hepatitis B se mantendrán constantes en los años inmediatamente posteriores a la iniciación de los programas de vacunación. Por ello, será preciso emplear intensivamente la vacuna en una o más generaciones para que pueda surtir el efecto deseado en el control de la enfermedad. Se espera que los programas destinados a grupos específicos muy expuestos tengan un efecto más inmediato. Por esa razón, es preciso comenzar a controlar la enfermedad en todas partes, especialmente en las zonas donde existe un riesgo de infección moderado o alto. Desde el punto de vista estratégico, es conveniente iniciar con rapidez las actividades de control a fin de reducir la carga que representan los portadores de hepatitis B y la forma crónica de la enfermedad.

Un asunto de suma importancia es la necesidad de disponer de vacunas menos costosas. Se espera que con la regionalización de la producción de vacunas derivadas del plasma y con la inminente fabricación de vacunas de ADN recombinante se reducirá el costo de la dosis en los próximos años. Esta reducción ya ha comenzado a observarse en el costo de las vacunas derivadas del plasma en algunas partes del mundo. Por ejemplo, un fabricante europeo suministra la vacuna a granel a Taiwán a un costo de \$4,00 la dosis, y una vacuna preparada con la debida licencia se vende a menos de \$12,00 la dosis en Corea del Sur. Un fabricante de los Estados Unidos de América ha proporcionado existencias de vacuna al Gobierno de Hong Kong por menos de la mitad del precio vigente en el mercado de los Estados Unidos. Es enorme el potencial de producir la vacuna en la Región de las Américas, especialmente en América Central y del Sur, y la necesidad que existe al respecto. Entre los asuntos que es preciso abordar está la disponibilidad de personas que cuenten con los conocimientos técnicos necesarios para preparar y producir vacunas de alta calidad, los posibles ahorros de costos de producción de una vacuna derivada del suero sanguíneo en sectores donde la endemicidad de la enfermedad sea moderada (donde de 2 a 4% de las personas sean portadoras de hepatitis B), los posibles cronogramas de preparación y producción de la vacuna y la influencia que puede tener en esos programas una vacuna menos costosa obtenible en otras partes del mundo.

d) Programas de vacunación

Otro aspecto sumamente importante de la política relativa a la vacuna contra la hepatitis B en las Américas es la formulación y el establecimiento de programas de vacunación que sean específicos para la Región. Por causa de los diversos grados de endemidad de la enfermedad, los programas se habrán de establecer teniendo en cuenta la epidemiología de la enfermedad en cada localidad específica. Un requisito previo para el establecimiento de un programa en ese campo serán los conocimientos detallados de la epidemiología de la enfermedad en la población y en grupos específicos muy expuestos al riesgo de contraerla. Otro requisito será el asunto del costo de la prevención de la enfermedad no sólo respecto de los gastos del programa sino desde el punto de vista de otras prioridades relativas a las enfermedades que afectan a la Región.

Las estrategias iniciales de los programas de vacunación se basarán en la estrategia de vacunación del grupo más expuesto, empleada en zonas de baja endemidad, junto con los aspectos de los programas incipientes en zonas de alta endemidad, por ejemplo, vacunación de los recién nacidos. Dados los actuales costos y la endemidad moderada de la enfermedad en la Región, en un principio, los programas pueden concentrarse en la vacunación de los lactantes cuyas madres son portadoras del virus de la hepatitis B. Sin embargo, los programas de vacunación en gran escala destinados a grupos de zonas hiperendémicas selectas deben evaluarse dentro del contexto de los programas nacionales de control. Por ejemplo, en los Estados Unidos de América ya se han formulado planes para la inmunización general de grupos étnicos específicos en Alaska, donde la enfermedad es hiperendémica. Conviene evaluar esas opciones en poblaciones similares de América Latina tales como las de la cuenca amazónica o de Venezuela.

Cuadro 1

TASAS DE HEPATITIS NOTIFICADAS EN LAS AMERICAS (1977-1980)*
TODAS LAS CLASES EN CONJUNTO

País	Tasa		Proporción de casos infantiles (% <15 años) (Promedio)
	Por 10 ⁵ Promedio	Anual (Escala)	
1. <u>América Central</u>			
Costa Rica	44.8	(24.4 - 73.6)	53
El Salvador	47.9	(44.1 - 51.6)	-
Guatemala	15.6	(5.3 - 22.1)	71
Honduras	42	(32.8 - 50.2)	41
Nicaragua	19.4	(7.7 - 39)	49
Panamá	28	(22.4 - 33.9)	66.1
2. <u>Caribe</u>			
Bahamas	8.8	(6.4 - 10)	40.5
Barbados	6	(4 - 8)	10.5
Cuba	170.5	(144.7 -190.9)	65.5
Rep. Dominicana	51.3	(48.6 - 54)	-
Granada	13	(12.2 - 13.8)	12
Haití	1.9	(1.7 - 2)	26.5
Jamaica	2.1	(1.7 - 2.4)	44
Puerto Rico	16.6	(12.4 - 20.3)	-
Trinidad y Tabago	6.8	(3.4 - 10.5)	-
3. <u>América del Sur</u>			
Argentina	58.6	(44.3 - 67.3)	-
Bolivia	12.4	-	-
Chile	47.7	(37.4 - 52.2)	85.3
Colombia	40	(33.9 -436)	73
Ecuador	9.4	-	-
Guyana	3.3	(2.4 - 4.2)	21.5
Paraguay	9.5	(7.1 - 11.3)	50.3
Perú	33.8	(30 - 35.5)	54.3
Uruguay	93.3	(72.9 -116.3)	68
Venezuela	23.7	(23.2 - 24.1)	-
4. <u>América del Norte</u>			
Canadá	9.4		34
México	6.4	(5.7- 7.1)	77
Estados Unidos	14.5		15

*Informes estadísticos de la OMS (1980-1983)

Cuadro 2

FRECUENCIA DE LA HEPATITIS A Y B Y DE LA QUE NO ES DEL TIPO A NI B
 COMO CAUSAS DE LA FORMA AGUDA DE LA ENFERMEDAD EN LOS NIÑOS Y
 ADULTOS EN PAISES SELECCIONADOS DE LAS AMERICAS

País	Ref.	Niños (14 años)			Adultos		
		Tipo de hepatitis			Tipo de hepatitis		
		A	B	NANB	A	B	NANB
Argentina	12,13	85*	4	5	43	35	17
Brasil (II)	14,15	85	5-10	8	27	49	24
Brasil (III)	54	-	16	-	-	54	-
Brasil (IV)+	16	-	-	-	70	25	5
Chile	10,11	78-83	1-2	16-20	71	7	22
Colombia	18	81	-	19	50	25	25
Costa Rica+	17	-	-	-	-	-	12
Honduras	56	-	-	-	-	67	-
México	55	-	13	-	-	-	-
Perú	33	-	-	-	-	42	-
Estados Unidos	19,20	78	5	16	38	35	27

* % de casos por el agente patógeno presente en el grupo
 + Adultos y niños

Cuadro 3

PREVALENCIA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN DONANTES DE SANGRE ADULTOS

País	Ref.	Tasa (%)		Número estimado [#] de portadores del VHB (10 ³)
		HBsAg (+)	Marcadores del VHB	
1. AMERICA CENTRAL				
Costa Rica	24	0.6	20.6	12.7
El Salvador	§	1.2	-	52.2
Guatemala	§	2.2 (1.4 - 3)	-	145.6
Honduras	§	3	-	103.2
México	24,30	1 (0.33- 1.6)	16.8	669.4
Nicaragua	§	1.1	-	26.4
Panamá	§	1 (0.7 - 1.4)	-	18.3
			TOTAL 1:	1027.8
2. CARIBE				
Bahamas	§	1.4	-	3.2
Barbados	24	1.4	13.1	3.7
Cuba	§	0.8	-	77.8
República Dominicana	24	4.1	82.8	209.9
Granada	§	2.1	-	2.0
Haití	35,§	2.7 (1.4 - 4)	61	130.4
Jamaica	§	1.6	-	3.4
Puerto Rico	24	0.2	11.1	6.7
Trinidad	37,§	1.4	-	15.8
			TOTAL 2:	452.9
3. AMERICA DEL SUR				
Argentina	24	1.1 (0.7 - 2.1)	18.6	290.3
Bolivia	34,§	1.6	-	84.6
Brasil				
I. Sur	25	1 (0.2 - 1.8)	-	187.7
II. Central*	24,25	2 (1.2 - 2.8)	34	1186.2
III. Nordeste+	24	2.5 (1.2 - 3.9)	-	890.5
IV. Amazonas**	24,26,27	8 (5 -13)	-	411.2
Chile	24,29	0.5 (0.4 - 0.6)	6.7	54.3
Colombia	24	1.3 (1 - 1.6)	29.3	333.5
Ecuador	24	2	35.3	156.2
Paraguay	§	0.9	-	26.0
Perú	24,31-33	1.4 (0.8 - 3.5)	27.3	235.5
Suriname	24,36	2.3	41	8.6
Uruguay	§	0.9	-	2.6
Venezuela	24	2 (1.5 - 2.8)	18	262.4
			TOTAL 3:	4129.6
4. AMERICA DEL NORTE				
Estados Unidos de América	§	0.3 (0.1 - 0.5)	5	654.3
Canadá	§	0.3 (0.1 - 0.5)	5	71.5
			TOTAL 4:	725.8
			TOTAL ESTIMADO:	6336.1

Empleando estimaciones de población correspondientes a 1978

* Central - São Paulo, S. Santo, Minas Gerais, Río de Janeiro, Mato Grosso, Brasilia/

+ Nordeste - Salvador, Bahía y Belén

** Amazonas y Pará (excluido Belén)

§ Comunicación personal