



## **EFFECTOS DEL INTERFERON ALFA- 2B RECOMBINANTE EN COLABORADORES. CENTRO, DIAGNOSTICO INTEGRAL SAN CARLOS, ARAGUA, 2020**

**Autores:** Dr. Yoel Uliser Urquiza Pérez<sup>1</sup>, Dr. Leonard Chacón del Toro<sup>2</sup>, Dra. Marian Isabel Díaz Pérez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Doctor en Estomatología .Residente de Segundo año de Estomatología General Integral

<sup>2</sup> Doctor Especialista en Primer Grado en Medicina General Integral. Médico Diplomado en Terapia Intensiva y Emergencia. Diplomado en Gerencia en Dirección.

<sup>3</sup> Doctora Medico General Básico. Diplomado en Oftalmología.

Misión Médica Cubana en Venezuela. CDI José Gregorio Hernández San Carlos, Girardot, Maracay, Venezuela

### **Resumen**

**Introducción:** El empleo del Interferon Alfa 2B recombinante puede ocasionar reacciones adversas que deben ser de intereses del personal de la salud.

**Objetivo:** Caracterizar los efectos del Interferon Alfa 2B en los colaboradores del CDI José Gregorio Hernández, Maracay estado Aragua, en el año 2020.

**Diseño metodológico:** Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal en los colaboradores del CDI San Carlos del municipio Girardot, en el periodo comprendido desde octubre hasta diciembre de 2020. El universo fue de 33 y la muestra de 23. Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión..

**Resultados:** Los pacientes más afectados fueron los de 25 a 30 años de edad (34.7%) y el sexo se mantuvo similar entre uno y otro el femenino con un 52.2 % y el masculino en 47,8 %. El grupo epidemiológico más afectado fue grupo III (65.2%). Los principales efectos adversos fueron la Cefalea con un 73.9% seguido de la mialgias con un 69.6 % y luego las artralgias con un 65.2 %. El paracetamol fu el medicamento de elección con un 70 % de elección. La primera dosis le causo efectos adversos al 100% de la población.



**Conclusiones:** El grupo etario más representativo es el de 25 a 30 años de edad. El sexo se comportó de manera similar. El grupo de la clasificación epidemiológica más representativo es el grupo III. Los principales efectos adversos fueron la cefalea, mialgias y artralgias. El paracetamol fue el medicamento de elección. La dosis que mas síntomas y signos provocó fue la 1ra dosis

**Palabras clave:** Interferón alfa 2B recombinante, Covid 19, dosis, reacciones adversas, tratamiento

## INTRODUCCIÓN

El uso de los medicamentos permite una mejora satisfactoria para el paciente, proporcionando un tratamiento, cura o uso en el diagnóstico de alguna patología además de otras aplicaciones, sin embargo, su uso se ve amenazado debido a la presencia de eventos que pueden afectar la salud del mismo paciente, como la aparición de reacciones adversas; que se definen como cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que es producida a dosis normalmente usadas por el hombre para profilaxis, diagnóstico o tratamiento, explica la OMS.

Las reacciones adversas pueden estar relacionadas con diferentes aspectos del medicamento y cada vez se hacen más frecuentes, motivo por el cual se hace necesario la implementación de un programa que permita registrar y notificar cualquier efecto adversos inesperado o esperado que pueda conllevar por medio del estudio a la detección de problemas futuros y así generar fuentes de información para determinar un uso más responsable del mismo.<sup>1</sup>

El sistema inmune media numerosas patologías cuando se encuentra expuesto a diferentes microorganismos y agentes externos, ejerce funciones como inmunovigilancia contra la emergencia de tumores y de enfermedades autoinmunes y alérgicas además de la defensa contra microorganismos. 1 Los interferones son glicoproteínas que distintos tipos de células producen como respuesta a estímulos de organismos infecciosos (virus, bacterias, hongos y parásitos) y por células tumorales. 2



Los IFN pueden ser producidos por células del sistema inmune innato y adaptativo y por células no inmunes como fibroblastos y células epiteliales.

#### Antiviral

No es una característica constitutiva de los mismos, sino más bien el resultado de la inducción y expresión de numerosos genes con actividad antiviral, uno de los principales efectos inhibitorios para muchos virus es el bloqueo de la síntesis proteica por medio de la inducción de diversas proteínas con capacidad para segmentar tARN de una hélice, tanto celulares como víricos, impidiendo la elongación del péptido. De la misma manera, los interferones logran la inactivación de proteínas que participan en la síntesis proteica e inducen apoptosis, inhibiendo la replicación viral en diversas etapas 3

#### Inmunorreguladora

Los IFN estimulan la activación de linfocitos T citotóxicos e incrementan su sobrevivencia, en tanto que en los linfocitos B disminuyen su umbral de activación, aumentan su diferenciación, su producción de anticuerpos y favorecen el cambio de isotipo de inmunoglobulinas. Estimula la expresión de TLR1, TLR2, TLR3 y TLR7, 4 incrementa su actividad microbicida y estimula la expresión de óxido nítrico

#### Antiproliferativa

La propiedad de inhibir el crecimiento de las células tumorales a diferentes niveles del ciclo celular, así como sus efectos proapoptóticos a través de la inducción de componentes intracelulares que promueven la muerte celular programada (caspasas). 5 De los mecanismos indirectos se menciona que los IFNs tienen la propiedad de activar linfocitos T citotóxicos, células NK y monocitos y a través de ello contribuir a la destrucción de células tumorales.

#### Antiinflamatoria

La administración de IFN  $\beta$  favorece a la infiltración de leucocitos polimorfonucleares y disminución de la ruptura de la barrera hematoencefálica. Interferencia de la cascada de adhesión leucocitaria, disminución de la encefalitis autoinmune con la administración de interferones de Tipo I. 6



Los cuadros pseudogripales están caracterizados por fiebre, cefaleas, mialgias, escalofríos y artralgias, que entre 2 y 6 horas tras la administración y remiten espontáneamente a las 24 horas. Esta reacción puede prevenirse con la administración de AINEs o paracetamol. 6

Dada la importancia que tiene para el personal de salud conocer e identificar las principales efectos adversos que presentan algunos medicamentos en especial el Interferon Alfa 2 B por su probada efectividad en la prevención y tratamiento contra la Covid 19 los autores nos planteamos como **problema científico**: ¿Cuáles son las principales efectos adversos que ocasiona el Interferon Alfa 2B en los colaboradores del CDI José Gregorio Hernández que se le suministro este medicamento en el año 2020?

### **Objetivo General**

- ✓ Caracterizar los efectos del Interferon Alfa 2B en los colaboradores del CDI José Gregorio Hernández, Maracay estado Aragua, en el año 2020.

### **Específicos**

- ✓ Identificar la distribución de la población estudiada según sexo y edad.
- ✓ Identificar el grupo de la Clasificación epidemiológica más afectado.
- ✓ Identificar los principales efectos adversos más representativos en la muestra estudiada.
- ✓ Identificar la dosis que mas síntomas y signos provoco en la población estudiada.

### **MATERIAL Y MÉTODO**

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal en los colaboradores del CDI San Carlos del municipio Girardot, en el periodo comprendido desde octubre hasta diciembre de 2020

#### **Universo**

El universo estuvo constituido por 33 colaboradores pertenecientes al CDI San Carlos en el periodo comprendido desde octubre a diciembre de 2020

#### **Muestra**

Se realizo un muestreo aleatorio simple donde se selecciono la muestra de 23 colaboradores menores de 55 años a los que se le realizo la aplicación del medicamento y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.



### **Criterios de inclusión**

- ❖ Pacientes a los que se les realizó la aplicación de las dosis del medicamento en este periodo antes señalado
- ❖ Pacientes menores de 55 años.

### **Criterios de exclusión**

- ❖ Pacientes a los que no se les realizó la aplicación de toda las dosis

### **Métodos e instrumentos**

El instrumento de trabajo fue una planilla recolectora de datos (**Anexo 1**) donde se recogió la información de los x pacientes incluidos en el estudio.

### **Procesamiento de la información:**

Los datos obtenidos fueron procesados en una computadora Pentium IV con sistema Windows 7, paquete Office y mediante la utilidad Microsoft Excel 2007 se conformó la base de datos necesaria para la investigación.

Se utilizaron medidas de estadística descriptiva para el resumen de la información las cuales fueron número y porcentaje. Los resultados obtenidos fueron agrupados y presentados en tablas de distribución de frecuencias absolutas y relativas, donde se resumió la información con el fin de abordar los objetivos planteados, realizándose posteriormente un análisis del fenómeno estudiado que permitió, a través del proceso de síntesis y generalización, arribar a conclusiones.

### **Operacionalización de las variables**

**Edad** Cuantitativa discreta 20-25, 26-30, 31-35, 36-40, 41-45, 46-50, 51-56. Edad en años según carné de identidad Porcentaje de cada una de las respuestas

**Sexo** Cualitativo nominal dicotómico Femenino, Masculino Según sexo biológico Porcentaje de cada una de las respuestas

### **Clasificación epidemiológica:**

**Grupo I:** personas que aparentemente no poseen ninguna enfermedad, ni estas sometidos a ningún factor de riesgo.

**Grupo II:** personas que aparentemente no poseen ninguna enfermedad, pero están sometidos a factor de riesgo.

**Grupo III:** personas que poseen alguna enfermedad



## **Efectos adversos**

**Artralgia:** significa literalmente dolor en las articulaciones, es un síntoma de lesión, infección, y algunas enfermedades, reacción alérgica o a medicamentos.

**Mialgia:** conocida también como dolor musculares consisten en dolores o molestias que pueden afectar a uno o varios músculos del cuerpo pueden estar implicados ligamentos, tendones y fascias.

**Fiebre:** es un síndrome que se manifiesta generalmente cuando la temperatura corporal mayor de 37 grados

**Cefalea:** dolores o molestias localizadas en cualquier parte de la cabeza, afectando diferentes tejidos de la cavidad craneana.

**Temblores:** movimiento involuntario algo rítmico, contracciones que involucran oscilaciones o espasmos de una o más partes del cuerpo

**Dolor retrocular:** sensación urente, pulsátil, dolorosa, o lacerante en o alrededor del ojo.

**Inapetencia:** es la pérdida del deseo psicológico de ingerir alimentos.

**Vómitos:** es una expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca.

**Diarreas:** heces pastosas o líquidas cuyas evacuaciones ocurren 3 o más veces al día

### **Medicamento empleados para aliviar los efectos.**

**Paracetamol o Acetaminofen:** medicamento utilizado para reducir fiebre y aliviar el dolor.

**Dipirona:** fármaco antiinflamatorio no esteroide utilizado para tratar el dolor  
Dosis

**Secuencia de la dosis:** es el orden en que le fue suministrada la dosis , considerándose: 1ra , 2da, 3ra, 4ta, 5ta, 6ta



## RESULTADOS

**Tabla 1.** Distribución de colaboradores según edad y sexo. CDI San Carlos. 2020.

Sexo	Grupos etarios										Total			
	26-30		31-35		36-40		41-45		46-50		51-55		No	%
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%		
<b>Femenino</b>	5	62.5	1	25.02	66.6	1	25.0	2	100	1	50.0	12	52.2	
<b>Masculino</b>	3	37.5	3	75.01	33.4	3	75.0	0	0	1	50.0	11	47.8	
<b>Total</b>	8	34,7	4	17.43	13.0	4	17.4	2	8.7	2	8.7	23	100	

Clasificación Epidemiológica	Grupos etarios										Total			
	26-30		31-35		36-40		41-45		46-50		51-55		No	%
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%		
<b>Grupo I</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Grupo II</b>	5	62.5	2	50.0	1	33,4	0	0	0	0	0	0	8	34.8
<b>Grupo III</b>	3	37.5	2	50.0	2	66.4	100	2	100	2	100	15	65.2	
<b>Total</b>	8	34.7	4	17.4	3	13.0	4	17.4	2	8.7	2	8.7	23	100

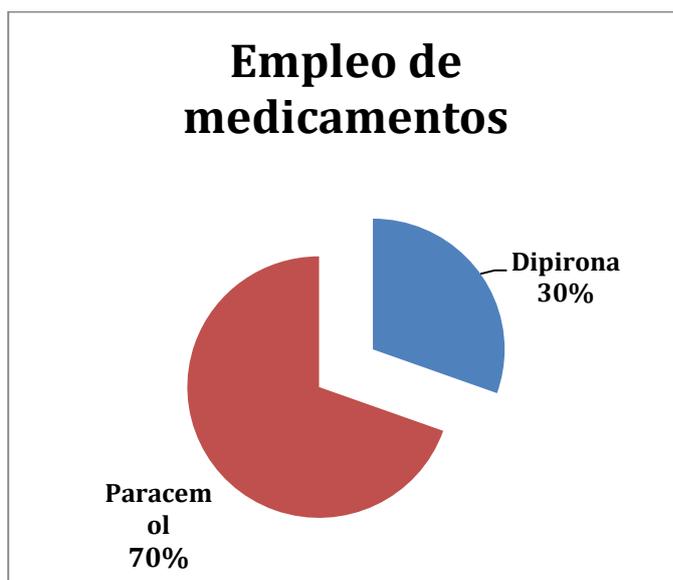
**Tabla 2.** Distribución de colaboradores según edad y Clasificación epidemiológica. CDI San Carlos. 2020



**Tabla 3.** Distribución de colaboradores según edad y efectos Adversos. CDI San Carlos. 2020

Reacciones adversas	Grupos etarios												Total	
	26-30		31-35		36-40		41-45		46-50		51-55		N o	%
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%		
Artralgia	4	50.0	3	75.0	2	66.	3	75.	2	100	2	100	16	69.6
Mialgia	4	50.0	2	50.0	2	66.	3	75.	2	100	2	100	15	65.2
Fiebre	3	37.5	2	50.0	1	33.	2	50.	1	50	1	50	10	43.5
Cefalea	5	62,5	2	50.0	3	100	3	75.	2	100	2	100	17	73.9
Temblores	3	37,5	1	25.0	1	33.	1	25.	1	50	1	50	8	34.8
Dolor retrocular	2	25.0	1	25.0	0	0	0	0	1	50	0	0	4	17.4
Inapetencia	1	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.3
Vómitos	1	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.3
Diarreas	1	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4.3
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>34.7</b>	<b>4</b>	<b>17.</b>	<b>3</b>	<b>13.</b>	<b>4</b>	<b>17.</b>	<b>2</b>	<b>8.7</b>	<b>2</b>	<b>8.7</b>	<b>23</b>	<b>100</b>
				<b>4</b>		<b>4</b>		<b>4</b>						

**Figura No 1** Medicamentos empleados para aliviar los efectos



**Tabla 4.** Aparición de los efectos Adversos según la secuencia de la dosis. CDI José Gregorio. 2020

Dosis	Aparición de Efectos adversos		Total
	Si	No	%
<b>1ra</b>	23	0	100
<b>2da</b>	15	8	65.2
<b>3ra</b>	6	17	26.1
<b>4ta</b>	5	18	21.7
<b>5ta</b>	3	20	13.0
<b>6ta</b>	2	21	8,7



## DISCUSIÓN

En la tabla no 1 se observa la Distribución de colaboradores según edad y sexo donde hay un predominio en cuanto a la edad por el grupo etario de 25 a 30, demostrando que es un grupo joven el que predomina en la brigada, no coincidiendo con algunos estudios realizados en la región en el año 2018, donde la mayoría de los colaboradores eran mayores de 40 años, después de 2019 por decisión de la UCCM en Cuba se decidió inyectar las filas de la misión médica cubana con colaboradores más jóvenes, con poca experiencia laboral pero aptos y capacitados para la prestación de sus servicios en cuanto al sexo no hay predominio entre un sexo y el otro pues ambos sexos se representan de manera similar con un 52.2 % y 47.8 &%. En la tabla No 2 se hace una distribución de los colaboradores entre la edad y la clasificación epidemiológica, existiendo un predominio del grupo III con un 65.2 % Pese a todo el esfuerzo que se realiza por tener una brigada sana o aparentemente sana, aunque existen colaboradores con patologías, recalcar que pese a sus patologías estos colaboradores se encuentran medicados y bajo tratamiento, y lo mas importantes se encuentran compensados.

En la Tabla 3 se hace una representación de las principales reacciones adversas que presentaron los colaboradores donde las más representativas fueron Cefalea, Artralgias y Mialgias, con valores superiores al 60 % de frecuencia por colaboradores.

Los principales efectos adversos asociados a la administración de IFN beta son la aparición de cuadros pseudogripales, malestar, molestias gastrointestinales, elevación de las transaminasas, leucopenia o reacciones locales en el punto de administración. Las reacciones en el punto de administración son más frecuentes en el caso del IFN beta 1b y con el empleo de la vía SC. 7

El Interferón alfa 2b debe ser administrado con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca severa, alteraciones renales o hepáticas severas convulsiones u otra alteración funcional del sistema nervioso central y enfermedades autoinmunes o alérgicas. 8



Como uno de los efectos tóxicos asociados con el uso de IFN alfa 2b Hu-r puede ser leucopenia, se debe ser muy cuidadoso al administrarlo a pacientes con mielosupresión. 9

Se han reportado reacciones adversas del sistema nervioso central en algunos pacientes que han recibido diferentes preparaciones de interferón alfa a dosis relativamente altas. 9 Estas reacciones incluyen disminución de la agilidad mental, función exagerada del sistema nervioso central y obnubilación. Muchas de estas anomalías fueron ligeras y reversibles después de reducir la dosis o discontinuar la terapia con interferón. 10

Debe administrarse bajo la supervisión de un médico especialista. El tratamiento puede provocar reacciones adversas de intensidad moderada o grave que obliguen a reducir la dosis, retirar de forma pasajera el tratamiento o suspenderlo de forma definitiva. 11

Los efectos colaterales principales encontrados en el uso de Heberon Alfa R son similares a los reportados para otras preparaciones de IFN alfa. Estas reacciones adversas son dependientes de la dosis y reversibles. Su intensidad es generalmente leve (no requiere tratamiento) o moderada (responde al tratamiento sintomático). 12 Los pacientes que reciben dosis  $\square$   $6 \times 10^6$  UI pueden tener reacciones adversas severas que requieren medidas adicionales, hospitalización, prolongación de la hospitalización o suspensión del tratamiento. 13 En estudios realizados se ha detectado que las principales reacciones son la cefalea, fiebre, malestar general, mialgias y artralgias, coincidiendo con nuestros resultados

Alteraciones específicas como Cefalea, fiebre, dolor articular, náuseas, mareos y síndrome Pseudogripal en cual se acentúa un cuadro clínico caracterizado por la aparición de fiebre, escalofríos, artromialgias y cefalea son las que se presentan con mayor frecuencia en los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la SDS de Bogotá D.C por uso de interferones entre 2008-2017 y son considerados alteraciones específicas de efectos adversos generados en el tratamiento con Interferones de tipo IFN  $\alpha$ , IFN  $\beta$  y IFN pegilados **14**

En la figura No 1 se observa que los medicamentos empleados por los colaboradores fueron el Paracetamol y la Dipirona donde hubo una mayor



aceptación por la Dipirona con un 69.6 5%, se recomienda el empleo de estos medicamentos en especial de la Dipirona para poder tratar los síntomas adversos una vez que aparecen pues se emplea para aliviar el dolor. 15

En la tabla no 4 se observa la frecuencia de aparición de los efectos según las dosis aplicadas a cada colaborador donde en las primeras dosis se observa una mayor frecuencia de síntomas

Los interferones alfa basándose en reacciones reportadas y estudios realizados con amplios intervalos de dosis de aplicación de estos productos, desde 6 MUI/m<sup>2</sup>/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m<sup>2</sup>/semana en melanoma los efectos nocivos más prevalentes fueron pirexia, fatiga, cefalea y mialgias. La pirexia y la fatiga generalmente desaparecen dentro de las 72 horas después de la interrupción o suspensión del tratamiento<sup>16</sup>

## **CONCLUSIONES**

- ✓ El grupo etario más representativo es el de 25 a 30 años de edad.
- ✓ El sexo se comporto de manera similar en la población estudiada.
- ✓ El grupo de la clasificación epidemiológica más representativo es el grupo III
- ✓ Los principales efectos adversos mas presentados fueron la cefalea, mialgias y artralgias
- ✓ El medicamento de elección para el tratamiento de los efectos adversos presentados fue el paracetamol
- ✓ la dosis que mas síntomas y signos provoco en la población estudiada fue la 1ra dosis.



## RECOMENDACIONES

- Extender la investigación al resto de los CDI.
- Propiciar otro estudio donde se pueda identificar si a los colaboradores que se le aplicó el medicamento fue efectivo o no en la prevención del Covid 19

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Naranjo CA, Shear NH, Busto U. Adverse drug reactions. En: Kalant H, Roschlau WHE, eds. Principles of medical pharmacology. 6 ed. New York: Oxford University Press; 2016. p. 791-800.
2. Betancourt BY, Valenzuela C, López-Saura P. Adverse reactions associated with Heberon alpha R. *Biología Aplicada*. 2017;18(número especial):E87.
3. 5. Stadler R. Interferon in dermatology. Present-day standart. *Dermatol Clin*. 1998;16(2):377-98.
4. 6. Dinarello. Thermoregulation and the pathogenesis of fever. *Infect Dis Clin North Am*. 1996;10 (2):433-9.
5. 7. Fontana RJ. Neuropsychiatric toxicity of antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Dig Dis*. 2016;18(3):107-16.
6. Dieperink E, Willenbring M, Ho S. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *Am J Psych*. 2017;157(6):867-76.
7. . Malaguarnera M, Di Fazio I, Restuccia S. Interferon alpha-induced depression in chronic hepatitis C patients: comparison between different types of interferon alpha. *Neuropsychobiology*. 1998;37:93-97.
8. Nesic Z, Delic D, Prostran M. Psychiatric adverse effects induced by recombinant interferon alpha in patients with chronic hepatitis C. *Med Pregl*. 2014 May- Jun;57(5-6):219-26.
9. Rebetrón (combination therapy containing rebetol [Ribavirin, USP] capsules and Intron A [interferon alpha-2b, recombinant injection]) prescribing information. Kenilworth: Shering; 2015.



10. García Samaniego, J. Manejo de los efectos adversos del tratamiento antiviral en la hepatitis c crónica. *Gastroenterol Hepatol*, (2016). 29(1), 31-36.
11. Vaca González , C. P., Martínez , R. P., López Gutiérrez , J. J., Sánchez Pedraza , R., & Figueras , a. Algorithm for the evaluation of therapeutic failure reports--proposal and pilot analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, (2015). 22(2), 199-206. doi:10.1002/pds.3355
12. • Monserrat Sanz, J., Gómez Lahoz, A. M., & Sosa Rei, M. D. (2017). Introducción al sistema inmune. Componentes celulares del sistema inmune innato. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(24), 1369-1378. doi:10.1016/j.med.2016.12.006
13. • Muller, F. Overview of clinical applications of type i interferons. En a. Meager, *the interferons: characterization and application* 2006 (págs. 277-308). doi:10.1002/3527608206.ch10
14. • OPS,OMS. (2016). Buenas prácticas de farmacovigilancia para las américas. Obtenido de Red PARF Documento Técnico No. 5: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>
15. • OPS,OMS. (2012). Farmacovigilancia. Obtenido de <http://www.paho.org/hq/index.php?option=content&view=article&id=7895%3A2012-pharmacovigilance&catid=1268%3Arational-use-medicines-health-technologies&Itemid=0&lang=es>
16. Prieto Martín, A., Barbarroja Escudero, J., & Haro , S. (2017). Respuesta inmune adaptativa y sus implicaciones fisiopatológicas. *Medicine – Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(24), 1398-1407. doi:10.1016/j.med.2016.12.008



Anexos

Anexo 1. Planilla recolectora de datos de la investigación

1) Paciente:

---

2) Grupo etario: 20-25\_\_ 26-30\_\_ 31-35\_\_ 36-40\_\_ 41-45\_\_ 46-50\_\_ 51-55\_\_

3) Sexo: Femenino \_\_ Masculino \_\_

4) Clasificación epidemiológica al q pertenece:  
\_\_ Grupo I \_\_ grupo II \_\_ Grupo III

5) Se colocó el Interferón. Si \_\_ No\_\_

6) Presentó efectos adversos? Si\_\_ No\_\_

En caso positivo marque los que presento.

\_\_ Artralgia \_\_ Mialgia \_\_ fiebre \_\_ cefalea \_\_ temblores\_\_  
dolor retrocular\_\_ Inapetencia \_\_ vómitos \_\_ diarreas\_\_

7) Suministró algún medicamento para contrarrestar los efectos? Si\_\_ No\_\_

En caso positivo especifique cual o cuales empleo

---

8) En que dosis comenzaron a aparecer los efectos  
\_\_ 1ra \_\_ 2da \_\_ 3ra \_\_ 4ta \_\_ 5ta \_\_ 6ta