

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**RESPUESTA INMUNOLOGICA A LA VACUNA DE LA
HEPATITIS "B"**

Estudio transversal descriptivo con estudiantes de medicina de la Universidad de San Carlos de Guatemala quienes completaron esquema de vacunacion contra la Hepatitis B, que realizan su práctica hospitalaria en el Hospital General San Juan de Dios, en el Hospital Roosevelt y en el HGEC del IGSS durante febrero - mayo de 1999

TESIS

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

POR

LUZ MARIA CABRERA OROZCO

En el acto de Investidura de

MEDICA Y CIRUJANA

Guatemala, junio de 1999

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

HACE CONSTAR QUE :

1 (la) MAESTRA E.P.U. : LUZ MARTA CABRERA OROZCO

carnet universitario No. 93-10506

ha presentado para su Examen General Público, previo a optar al título de Médico y Cirujano,
 el trabajo de tesis titulado:

ESPUESTA INMUNOLOGICA A LA VACUNA DE LA HEPATITIS "B"

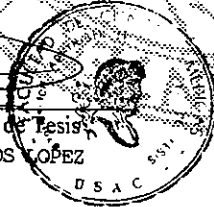
trabajo asesorado por DR. ALFONSO ZEPINA L.

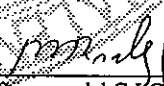
revisado por DR. CARLO A. CAFFARO L.

quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, firman y sellan la presente
 ORDEN DE IMPRESIÓN:

Guatemala, 28 de mayo de 1999


 Coordinador Unidad de Tesis
 DR. ANTONIO PALACIOS LOPEZ



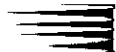

 Director del C.I.C.
 DR. JORGE MARIO ROSALES



IMPRIMASE:

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD


 Dr. Romeo A. Vásquez Vásquez
 DR. ROMEO ARNAL VASQUEZ
 Decano





Guatemala, junio de 1999.

INSTITUTO DE CIENCIAS MEDICAS
1 Universitaria, Zona 12
Guatemala, Centroamérica

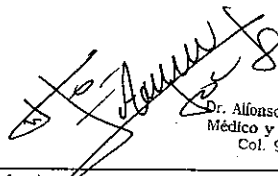
Señores:
Unidad de Tesis
Facultad de Ciencias Médicas
USAC.

Se les informa que El (la)
MAESTRA DE E.P.U. : LUZ MARIA CABRERA OROZCO

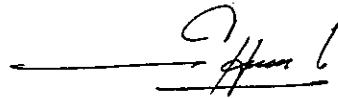
Carnet No.: 93-10506 ha presentado El Informe Final de su trabajo de tesis titulado:
RESPUESTA INMUNOLOGICA A LA VACUNA DE LA HEPATITIS "B"

Del cual autor, asesor (es) y revisor nos hacemos responsables por El contenido, metodología, confiabilidad y validez de los datos y resultados obtenidos, así como de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones expuestas.



Firma del estudiante


Dr. Alfonso Zetina L.
Médico y Cirujano
Col. 9949

Firma de Asesor
Nombre completo y sello profesional



Firma del Revisor
Nombre completo y sello profesional
Registro Personal 11878


Carlo Caffaro L.
Médico Pediatra
Colegiado 2957



Aprobación Informe Final
Of. No. 46/99

Guatemala, 28 de mayo de 1999.

Estimado(a) estudiante:

LUZ MARIA CABRERA OROZCO
CARNET NO. 93-10506
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos.

Hago de su conocimiento que El Informe Final de tesis titulado:

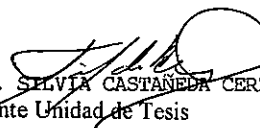
RESPUESTA INMUNOLOGICA A LA VACUNA DE LA HEPATITIS "B"

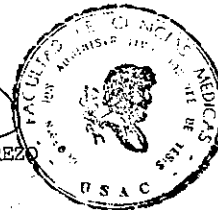
Ha sido **REVISADO**, y al establecer que cumple con los requisitos se **APRUEBA** el mismo y se le autoriza a realizar los trámites correspondientes para continuar El trámite de graduación.

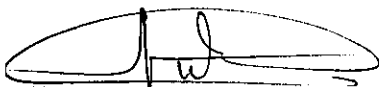
Sin otro particular me suscribo de usted.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


DRA. SILVIA CASTAÑEDA CEREZO
Docente Unidad de Tesis





Vo.Bo. Coordinador de Tesis
DR. ANTONIO E. PALACIOS LOPEZ

Enero, 1999.

RESPUESTA INMUNOLOGICA A LA VACUNA DE LA HEPATITIS "B"

Estudio transversal descriptivo con estudiantes de medicina de la Universidad de San Carlos de Guatemala quienes completaron esquema de vacunación contra Hepatitis B, que realizan su práctica hospitalaria en el Hospital General San Juan de Dios, en el Hospital Roosevelt y en el HGEC del IGSS durante febrero-mayo de 1999

INDICE



	Pag.
I. INTRODUCCION	1
II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
III. JUSTIFICACION	5
IV. OBJETIVOS	6
V. REVISION BIBLIOGRAFICA	7
VI. MATERIAL Y METODOS	26
VII, VIII. PRESENTACION, ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	32
IX. CONCLUSIONES	42
X. RECOMENDACIONES	43
XI. RESUMEN	44
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	45
XIII. ANEXOS	49

I. INTRODUCCION

La hepatitis B es una de las enfermedades infecciosas más comunes tanto en Guatemala como a nivel mundial, se considera la enfermedad ocupacional más frecuente en el personal de salud. Para su prevención se han establecido varias medidas, de ellas la más importante es la vacunación contra el virus de la hepatitis B, la cual se recomienda que debe ser dirigida a los grupos de alto riesgo, parte de este grupo son los estudiantes de medicina quienes idealmente antes de iniciar su práctica hospitalaria deberían de estar totalmente inmunizados. Se consideró importante realizar el presente estudio con el propósito de determinar el porcentaje de estudiantes con esquema completo de vacunación y posteriormente evaluar la respuesta inmunológica a la vacuna.

Fue estudiada la población total de estudiantes de medicina de la USAC en su práctica hospitalaria en los tres hospitales escuela de la ciudad capital. Se determinó que únicamente la mitad presentaba esquema completo de vacunación. A los estudiantes con esquema completo de vacunación que voluntariamente participaron en el estudio, se les extrajo una muestra de sangre para determinar por el método ELISA la presencia de anticuerpos anti-HBs, los resultados obtenidos fueron alarmantes ya que únicamente 47.06% presentó concentraciones de anticuerpos detectables, esto implica que únicamente 20% de la población estudiada se encuentra protegida.

Se concluyó que es muy bajo el porcentaje de estudiantes vacunados y que de los vacunados la respuesta inmunológica ha sido mala, por lo que se recomienda que se organicen campañas de vacunación dentro de la Facultad de Medicina con posterior medición de anticuerpos para evaluar la eficacia de la vacuna, así como establecer como requisito para iniciar la práctica hospitalaria que los estudiantes presenten esquema completo de vacunación así como medición de anticuerpos, a los estudiantes que no respondan adecuadamente con tres dosis de la vacuna es recomendable



administrar una dosis adicional, con el fin de evitar que la enfermedad siga siendo una amenaza para el personal de salud. Otro aspecto importante es controlar la calidad de la vacuna que se utiliza en las jornadas de vacunación y el manejo que se da a la misma, los cuales son factores que pueden afectar la tasa de reacción y títulos de anticuerpos.

II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

La infección por el VHB (virus de la hepatitis B), es un alarmante problema de Salud Pública. Se estima que alrededor de 350 millones de personas en todo el mundo son portadoras crónicas de la enfermedad. La Organización Mundial de la Salud estima que el número de portadores para el año 2000 será de 400 millones. En varios estudios se ha establecido que el VHB causa 80% de los casos de cáncer hepático primario y cirrosis en todo el mundo (20,29).

En Guatemala un estudio epidemiológico realizado en 1997 por Mejía y colaboradores, muestra que la prevalencia de portadores oscila entre un 0.2% a 2% dependiendo de los grupos analizados (19). Un estudio más amplio realizado recientemente por Zetina y colaboradores, en donde se analizaron 51 estudios de prevalencia de HBsAg en poblaciones guatemaltecas en más de 100,000 habitantes, se observó que la prevalencia de HBsAg es menor del 1% de la población (30), dato que es importante para determinar que en nuestro país es necesaria la inmunización únicamente de los grupos de alto riesgo, dentro de los cuales se encuentra el personal de salud, para quienes el riesgo de adquirir la hepatitis B es de cuatro a diez veces mayor que la población general (12).

Tanto en Guatemala como en el resto del mundo, la hepatitis B se considera la enfermedad ocupacional más frecuente, por lo que su prevención a través de precauciones generales y la administración de la vacuna es muy importante. A pesar de las recomendaciones dadas para la prevención de la hepatitis B, en 1995 Gharzouzi y colaboradores, en un estudio realizado determinaron que en Guatemala aproximadamente sólo el 12 % de estudiantes de medicina y médicos residentes se encontraban vacunados (12); en un estudio realizado en 1997 Chinchilla y colaboradores determinaron que, el porcentaje de estudiantes de medicina vacunados fue de 67% (8), lo cual indica que a través del tiempo los estudiantes han tomado conciencia de la importancia de la vacuna, sin embargo aun sigue siendo un porcentaje bajo ya que se desea que el 100% de

los estudiantes esté vacunado para prevenir la hepatitis B y sus posibles consecuencias.

El fundamento de la vacuna contra la hepatitis B es la exposición de un individuo al antígeno de superficie del VHB, que provoca una respuesta de anticuerpos (anti-HBs), que confiere inmunidad. La vacuna se administra vía intramuscular especialmente en el músculo deltoides, en tres dosis con diferentes esquemas, provocando la producción de anti HBs en 90 a 95% de los receptores sanos (5,27,28). Sin embargo existe evidencia de que el personal de salud en general, responde menos a la vacuna que el resto de la población. En un estudio realizado por Mejía y colaboradores para evaluar la respuesta a la vacuna contra la hepatitis B en el personal de salud de Guatemala, se concluyó que al contrario de lo observado en grupos no médicos con respuesta arriba del 92%, el personal de salud responde mal a la vacunación (9).

Tomando en cuenta los antecedentes y teniendo presente el alto riesgo ocupacional que representa esta enfermedad tanto para médicos como para estudiantes de medicina es importante la realización de este estudio, en el cual se evaluó la inmunidad adquirida por los estudiantes después de completar el esquema de vacunación, este dato es muy importante ya que no basta sólo con saber que los estudiantes están vacunados, sino que se consideró necesario confirmar la presencia de anticuerpos anti-HBs en los mismos para saber si estaban realmente protegidos, de no ser así se pueden proponer alternativas de vacunación, como podría ser la administración de una cuarta dosis, ya que se ha comprobado que las personas que no presentan anti-HBs después de las tres dosis usuales, responden adecuadamente después de una dosis adicional. La población estudiada fueron los estudiantes de medicina de la USAC de Guatemala que completaron esquema de vacunación y que se encontraban realizando su práctica hospitalaria en el Hospital General San Juan de Dios, en el Hospital Roosevelt y en el HGEC del IGSS, durante el periodo de marzo a mayo de 1999.

III. JUSTIFICACION

La hepatitis B es un serio problema de Salud Pública, que afecta a personas de todas las edades alrededor del mundo. Constituye la novena causa de mortalidad a nivel mundial, provocando dos millones de muertes anualmente (4).

En Guatemala estudios de seroprevalencia han demostrado que menos del 1% de la población tiene serología positiva para VHB, por lo que se recomienda que la vacunación debe ser dirigida a los grupos de alto riesgo, dentro de los cuales se encuentran los estudiantes de medicina (30).

Existen datos en relación a la poca respuesta inmunológica del personal médico hacia la vacuna de la hepatitis B (9), lo cual es preocupante, por el alto riesgo ocupacional de adquirir la enfermedad; por lo que es de suma importancia que se realice un estudio en donde se demuestre la presencia de anticuerpos circulantes para hepatitis B en este grupo poblacional.

El objetivo del presente trabajo fue analizar el estado inmunológico post vacunación con el propósito de disminuir aún más el riesgo de contagio; es decir si el estudiante de medicina sabe que completó esquema de vacunación, probablemente disminuirá las precauciones generales para la prevención de la infección por el VHB y si la respuesta a la vacuna no fue la esperada, aumentará el riesgo de adquirir la enfermedad. La mayoría de estudiantes vacunados no se preocupan por evaluar la presencia de anticuerpos protectores anti-HBs post vacunación, por lo que considero que la realización de este trabajo es importante para conocer el estado inmunológico actual de los estudiantes de medicina y tener un marco de referencia para futuras recomendaciones.

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la respuesta inmunológica al esquema completo de vacunación contra la hepatitis B en estudiantes de medicina de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar el porcentaje de estudiantes de medicina vacunados con esquema completo de vacunación contra la hepatitis B.
- Relacionar la respuesta inmunitaria de los estudiantes con el tiempo que ha transcurrido después de la administración de la última dosis de la vacuna.

V. REVISION BIBLIOGRAFICA

HEPATITIS VIRAL AGUDA

HEPATITIS VIRAL

La hepatitis viral es un importante problema sanitario en los países desarrollados y en vías de desarrollo. Abarca un espectro de síndromes que van desde la enfermedad subclínica y oculta hasta el padecimiento rápidamente progresivo y letal. En la mayor parte de casos la enfermedad es autolimitada y carece de complicaciones; la frecuencia de manifestaciones extra hepáticas graves y de progreso hacia una hepatopatía crónica es distinta según el virus involucrado (7).

DEFINICION:

Es una enfermedad generalizada que afecta primariamente al hígado. La lesión consiste en degeneración parenquimatosa celular con necrosis de los hepatocitos, colapso celular, edema y degeneración acidófila de los mismos (3).

ETIOLOGIA:

Es causada cuando menos por cinco fagos importantes. La mayoría de los casos se producen por virus de hepatitis A,C,D y E los cuales son virus ARN pertenecientes a cuatro familias distintas, y el virus de la hepatitis B el cual es un virus ADN. Existen otros virus que causan hepatitis aguda entre ellos se encuentran el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de herpes simple, de fiebre amarilla y de rubeola, entre otros (1,7,16).

Es importante mencionar que dentro de los agentes etiológicos de la hepatitis, el virus de la hepatitis B causa la forma más grave de todas las hepatitis víricas. Se caracteriza por ocasionar varias enfermedades hepáticas y extrahepáticas, agudas o crónicas, así

como un estado de portador crónico. Además está relacionado con enfermedades terminales, por lo que su estudio y prevención se ha incrementado en los últimos años.

HEPATITIS B

La hepatitis B es un serio problema de Salud Pública, que afecta a personas de todas las edades alrededor del mundo. Constituye la novena causa de mortalidad a nivel mundial, provocando alrededor de dos millones de muertes anualmente (4). Existen varios grupos de riesgo, dentro de los cuales el personal de salud es uno de los más afectados.

ETIOLOGIA:

El virus de la hepatitis B es un virus de DNA de doble cordón, pertenece a la familia hepadnaviridae, es una partícula esférica que mide 42nm de diámetro (1 nm = 0.000000001 mts.). Está compuesto por diferentes antígenos como el core (parte infectiva) o antígeno central (HBcAg), el antígeno "e" y (HBeAg) y el antígeno de superficie (HBsAg) éste último es el más importante, ya que cubre la nucleocápside la cual mide 27nm y es uno de los primeros marcadores serológicos que aparecen en un sujeto con infección aguda. Estructuralmente el virus posee una envoltura exterior compuesta de varias proteínas conocidas colectivamente como HBs o proteínas de superficie. Esta envoltura rodea a la proteína interna que a su vez se compone de proteína HBc también llamada partícula del centro o cápside por último dicha partícula rodea al HBeAg, al DNA viral y a la enzima DNA polimerasa (13, 16, 26,27).

La primera tarea del virus al ingresar al cuerpo es infectar a las células hepáticas, adhiriéndose inicialmente al hepatocito y luego es transportado al interior de la célula para replicarse. La replicación se produce sobre todo en el hígado, aunque también tiene lugar en los linfocitos, el bazo, el riñón y el páncreas (2,13,26).

El virus ha sido hallado en casi todos los líquidos y excretas corporales y la transmisión de la enfermedad es predominantemente parenteral. Por tanto es necesaria la inoculación o el contacto personal íntimo para la transmisión de la enfermedad.

La estabilidad de HBsAg no siempre coincide con la del agente infectante. Sin embargo, ambos son estables a -20 grados centígrados durante más de 20 años y a la congelación y descongelación repetidas. El virus también es estable a 37 grados por 60 minutos y se conserva viable después de ser desecado y almacenado a 25 grados durante una semana por lo menos. El hipoclorito de sodio al 0.5% destruye la antigenicidad en menos de tres minutos, en soluciones con bajas concentraciones proteínicas, pero las muestras no diluidas del suero requieren concentraciones mayores. El HBsAg no es destruido por la irradiación ultravioleta del plasma o de otros productos sanguíneos y la infecciosidad viral puede también resistir tales tratamientos (2,13).

ANATOMIA PATOLOGICA

La respuesta aguda del hígado al VHB es similar que para el resto de los virus de la hepatitis. Las características histológicas de la infección aguda son degeneración parenquimatosa celular con necrosis de los hepatocitos, inflamación lobulillar difusa y demolición de los cordones de hepatocitos; todo lo anterior va acompañado de hiperplasia de las células reticuloendoteliales, infiltración periportal por células mononucleares y degeneración celular. En los casos más graves, pueden existir áreas extensas de necrosis de hepatocitos dando apariencia de "necrosis en puente". La preservación de la estructura reticular permite la regeneración del hepatocito, de manera que al final se puede lograr una regeneración muy especializada del lobulillo hepático, la cual se restablece habitualmente en 8 a 12 semanas. En los portadores crónicos puede no haber anomalías histopatológicas pero también pueden presentarse varios grados de inflamación hepática que van desde áreas focales diseminadas de necrosis de hepatocitos e infiltrado de

vías portales, hasta una inflamación más grave que da como resultado la ruptura de la placa limitante entre la vía portal y el parénquima (2,3,7,25).

PATOGENIA

La mayor parte de los datos indican que la lesión hepatocelular se debe más a mecanismos inmunológicos que a la citotoxicidad directa del virus. La severidad del daño hepático refleja el vigor de la respuesta inmune; por lo cual es necesario considerar el ciclo de vida del VHB, el cual se presenta en cuatro etapas:

* Primera etapa: se caracteriza por inmunotolerancia. Su periodo de incubación va de 2 a 4 semanas; no hay sintomatología que indique enfermedad alguna.

* Segunda etapa: se desarrolla o aumenta una respuesta inmunológica; hay lisis de las células y un proceso inflamatorio, en esta etapa aparece el HBeAg. Pacientes con infección aguda, presentan un período de hepatitis que dura de 3 a 4 semanas. Pacientes con infección crónica pueden persistir por 10 o más años, desarrollando cirrosis y sus complicaciones.

* Tercera etapa: en esta se concluye la replicación viral activa y se observa una disminución del DNA viral.

* Cuarta etapa: también se llama “estado inmune”. En ésta, los pacientes son negativos para el HBsAg y positivos para el anti HBsAg.

Hay factores que afectan la evolución de estas etapas y además hay predisposición genética del huésped, que incluye: presencia de otro virus, tratamiento con agentes inmunosupresores y sexo (2,3,13,25).

EPIDEMIOLOGIA

La distribución de la enfermedad es mundial, en forma endémica, con pocas variaciones estacionales. En zonas de Africa y Asia, la infección diseminada puede surgir en los lactantes y los niños; en América del Norte la infección es más común en adultos jóvenes. La infección por virus de la hepatitis B es un alarmante problema de salud pública en muchas partes del mundo. Aproximadamente 2000 millones de personas viven en zonas donde la prevalencia de hepatitis crónica es mayor de 2% y donde la enfermedad afecta a cerca de 350 millones de individuos. Estos son un reservorio de la infección y exponen a las personas susceptibles a un gran riesgo de enfermarse (1,20).

La distribución geográfica de la infección por hepatitis B varía según el área endémica mundial. En zonas de alta endemicidad, como es el caso del continente africano, China, Sudeste de Asia, Este de Europa, la cuenca del Amazonas, algunas islas del Caribe, y las Islas del Pacífico, se encuentran marcadores serológicos de infección en el 70 a 95% de la población con 8 a 20% de portadores positivos del HbsAg; en zonas de endemicidad intermedia, los marcadores serológicos se encuentran en 20 a 55% de la población con 2 a 7% de portadores y en zonas de baja endemicidad como lo son Canada, Oeste de Europa, Australia, y la parte meridional de América del Sur, en la mayoría de áreas de Estados Unidos, hay una incidencia de 4 a 6% con marcadores serológicos con una incidencia del 0.5% al 2% de portadores (2, 26,27).

Un factor importante en áreas de alta endemicidad, es el riesgo de ser portador crónico luego de una infección aguda en los neonatos e infantes ya que si una persona se infecta cuando es neonato o niño joven, el riesgo de convertirse en portador crónico del VHB es del 90 a 95%, a diferencia de los adolescentes y adultos quienes tienen un 5-10% de riesgo.

En Guatemala el conocimiento de la enfermedad ha mejorado,

desde que OPS en 1987 estimó un 1.3% de portadores en algunas áreas indígenas, con unos 150,000 portadores en todo el país. Los últimos estudios realizados muestran que la prevalencia de portadores oscila entre un 0.2 a 2%, dependiendo de los grupos analizados. En la ciudad capital, el porcentaje de portadores es de 7 a 10%, lo cual nos indica que la epidemiología guatemalteca es heterogénea y que se requieren estudios representativos para poder evaluar mejor la situación local (4,19).

Se estima que alrededor de 350 millones de personas en todo el mundo son portadoras crónicas de la enfermedad; la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el número de portadores crónicos para el año 2000 será de 400 millones (3,20,26,).

Se ha establecido que el VHB causa 80% de los casos de cáncer hepático primario y cirrosis en todo el mundo. Todos los años mueren por cirrosis o cáncer primario del hígado causado por VHB alrededor de un millón de personas. De ellas 25% son portadoras crónicas del virus (20).

FACTORES DE RIESGO Y MODO DE TRANSMISION

Las personas que son expuestas a sangre o a fluidos corporales de una persona infectada están en riesgo. Existen varios grupos de riesgo dentro de los cuales se pueden mencionar: personas sexualmente promiscuas, homosexuales, pacientes de la unidad de diálisis y personal que labora en ésta, personas que han recibido transfusión de sangre y/o sus derivados, drogadictos IV, lactantes recién nacidos de madres con hepatitis B, personas internas en instituciones para enfermos mentales o cárceles, familias y contactos sexuales de personas portadoras de HBsAg, tratamiento con acupuntura, personal policíaco, odontólogos, personal médico, paramédico, de laboratorio y enfermería (21,22,26,29).

Es importante mencionar que el riesgo ocupacional de los trabajadores en el campo del cuidado de la salud de adquirir Hepatitis tipo B es bien reconocido. Múltiples estudios reportan

una prevalencia de 4 a 10 veces mayor que la población general. Existen estudios que indican que el personal de salud tiene un riesgo de un 17-30% de infectarse con el VHB. En todo el mundo, la hepatitis B se considera la enfermedad ocupacional más frecuente dentro del personal que trabaja dentro del campo de la salud. Se sabe que la prevalencia aumenta con la edad, y es aún mayor en médicos cirujanos (6,12).

En Guatemala se han hecho algunos estudios sobre hepatitis B para evaluar el riesgo en los trabajadores de salud; en un estudio realizado por Ramírez y colaboradores, quienes desarrollaron su trabajo con los pacientes que ingresan a un servicio de emergencia, concluyeron que éstos representan un alto riesgo ocupacional para los trabajadores de salud, pues 1.4% de los pacientes con sangrado activo estudiados fueron seropositivos para VHB o VIH, predominando en su estudio la Hepatitis B con 1% de positividad en el grupo de estudio (24). Dicho estudio fue realizado en el año 1993 por lo que se considera que el riesgo actual podría ser considerablemente mayor. Ceballos y colaboradores en 1996, estudiaron los conocimientos del personal no médico en el Hospital Nacional de Cuilapa sobre el riesgo ocupacional de infección por hepatitis B, encontrando que el mismo se puede calificar de deficiente y observando que es similar entre enfermeras, conserjes y personal de lavandería, lo que los coloca en alto riesgo (6). Otro trabajo fue realizado por Enríquez y colaboradores, quienes estudiaron la exposición del médico y estudiantes de medicina a enfermedades transmisibles por accidentes ocupacionales, encontrando que éstos son frecuentes entre el personal médico de los dos hospitales más grandes del país y que su incidencia aumentaba en sentido inverso al grado de preparación del médico (11).

Se ha identificado HbsAg en casi todas las secreciones y excreciones corporales; sin embargo, solamente se ha demostrado que son infecciosos la sangre y sus derivados, la saliva, el semen y las secreciones vaginales. La transmisión se produce por exposición percutánea (intravenosa, intramuscular, subcutánea o intradérmica) y a través de las mucosas a los líquidos corporales infectantes. La

transmisión del VHB por contacto sexual y perinatal también suele ser consecuencia de exposición de las mucosas a la sangre y líquidos corporales infectados. Dado que el virus es estable en superficies ambientales durante siete días o más, puede producirse inoculación indirecta de él a través de objetos inanimados (1,10,23).

Por sus características y su forma de transmisión, el virus de la hepatitis B es 100 veces más infeccioso que el VIH (27).

MANIFESTACIONES CLINICAS

El período de incubación de la hepatitis B aguda, que se define con base en la aparición de los síntomas clínicos, varía de cuatro semanas a seis meses (50 días promedio). Muchos de los casos de infección por el VHB son asintomáticos, como lo revela la elevada tasa de portadores de marcadores séricos encontrada en personas sin antecedentes de hepatitis aguda. El VHB causa un gran espectro de manifestaciones, las cuales van desde la seroconversión asintomática, enfermedad subaguda con síntomas inespecíficos o extrahepáticos, y hepatitis clínica con ictericia o hepatitis fulminante fatal. Los síntomas tempranos son inespecíficos, constituyendo un síndrome general y/o gastrointestinal. Generalmente hay malestar general, fatiga, anorexia, náuseas, vómitos, artralgias, etc. La fiebre es regularmente leve y dura de 2 a 7 días. Puede haber malestar abdominal como reflejo del hígado aumentado de tamaño e hipersensible. Entre dos semanas y dos meses antes de las manifestaciones clínicas, se puede detectar en el suero HbsAg. El primer signo clínico de la infección es la elevación de ALT (aminotransferasas), que aparece inmediatamente antes del desarrollo de los síntomas generales, aparece alrededor de 6 a 7 semanas después de la exposición; niveles de ALT mayores de 3000 u/l, indican un daño muy severo. Al mismo tiempo que se eleva la aminotransferasa sérica, se puede detectar anti-HBc. Después de un período de una semana, la fase prodrómica termina, iniciando la fase ictericia (3,7,8,21,26).

La ictericia, se encuentra en alrededor del 25% de los afectados, suele iniciarse alrededor de 8 semanas después de la exposición y se mantiene generalmente durante cuatro semanas. La manifestación clínica más temprana del aumento de la concentración sérica de las bilirrubinas, lo constituye la bilirrubinuria, seguida del aclaramiento en el color de las heces, ictericia de las escleras y en sujetos de piel clara, ictericia manifiesta. El aumento de la bilirrubina sérica es sobre todo a expensas de bilirrubina de reacción directa; las concentraciones arriba de 15-20mg/dl, indican lesión grave o hemólisis asociada. Durante esta fase, los síntomas generales suelen disminuir. Aunque los hallazgos físicos son variables, el único hallazgo que se ha encontrado constante durante el período prodrómico es la hepatomegalia asociada hasta en un 20% de los casos con esplenomegalia (2,7, 16,29).

Algunas veces la enfermedad se acompaña de manifestaciones extrahepáticas como urticaria y otros eritemas, artritis y con menos frecuencia de glomerulonefritis y vasculitis, los complejos inmunitarios mediadores de estas manifestaciones consisten de HbsAg, anti HBs y componentes del complemento (7,29).

Luego de la fase icterica, el paciente pasa a la fase de la convalecencia, en la cual hay mejoría gradual tanto clínica como de laboratorio. El proceso de curación requiere de varias semanas, durante este periodo es común la debilidad y el malestar residual. La normalización de las pruebas de laboratorio tarda por lo regular alrededor de cuatro meses (8,26).

Del 90 al 95% de los pacientes adultos sanos con hepatitis B aguda se recuperan totalmente y se negativiza el HbsAg; lo cual indica que 5-10% de los infectados se volverán portadores crónicos. El 5 - 10% de esas personas infectadas cada año progresarán a enfermedad crónica hepática, cirrosis y cáncer hepático. Si persisten las anomalías por más de seis meses a un año, se piensa en un proceso crónico. La hepatitis crónica puede ser de dos tipos: crónica persistente y crónica activa. Clínicamente, es más importante la crónica activa ya que puede evolucionar a cirrosis,

insuficiencia hepática crónica o en hepatocarcinoma, lo que finalmente lleva al enfermo a la muerte (7,26,29).

DIAGNOSTICO

En su presentación clásica, el diagnóstico es sugerido por el interrogatorio y el examen físico, junto con datos de laboratorio de lesión hepatocelular. La exposición a hepatitis B es sugerida por el contacto con personas ictericas o con antecedentes de hepatitis, promiscuidad sexual, transfusiones sanguíneas o de hemoderivados, entre otras.

El diagnóstico de laboratorio puede realizarse por medio de un estudio histopatológico de biopsias hepáticas, pruebas bioquímicas, hematológicas y virológicas, así como a través de inmunofluorescencia y microscopía electrónica (8,16).

El diagnóstico se basa en la detección y positividad de los siguientes marcadores serológicos:

- Antígeno de Superficie de Hepatitis B (HbsAg)
- Antígeno e de Hepatitis (HbeAg)
- Antígeno Core de Hepatitis (HbcAg)

El que se usa con mayor frecuencia es el HbsAg pues este se presenta tanto en infección aguda como en la crónica, por ser de fácil determinación y confiable (3,13,23).

TRATAMIENTO

Actualmente no se cuenta con un tratamiento específico contra la hepatitis viral aguda. Las medidas terapéuticas están orientadas hacia el alivio sintomático, las medidas de sostén y de prevención de la transmisión. La mayoría de pacientes no necesitan ser hospitalizados y pueden tratarse adecuadamente en su casa. Se aconseja el reposo, se prefiere una dieta con abundantes carbohidratos y escasas grasas, se debe evitar el uso de bebidas

alcohólicas y de medicamentos que sean metabolizados a nivel hepático (7).

El único tratamiento que se conoce para la hepatitis crónica es el Interferon Alfa2-b, el cual fue aprobado en 1992. El régimen de tratamiento para adultos más efectivo se considera de 4 a 6 meses de administración a una dosis de 5 millones de unidades diarias ó 10 millones de unidades tres veces a la semana, su administración es por vía subcutánea. Los resultados de una buena terapia se van a observar a través del desaparecimiento de HBV-DNA, HbeAg, y el retorno de aminotransferasas al valor normal. Aproximadamente del 15 al 20% de los tratados tendrán 15-20% una respuesta duradera (7,29).

PREVENCION

Un avance fundamental en el control de la propagación de la hepatitis B es el uso exclusivo de sangre con análisis previos que descartan la presencia de anticuerpos para hepatitis B en los productos sanguíneos.

El uso de medidas generales también es muy importante teniendo mayor precaución en el manejo de equipos parenterales cuidando que sean estériles y descartables. Quien maneja este equipo y está en contacto con muestras de sangre debe hacerlo con equipo de protección.

Tambien debe evitarse la promiscuidad sexual y prácticas sexuales anormales, es importante investigar la infección en madres embarazadas para tomar medidas adecuadas al momento del parto.

Para evitar la infección o exposición al VHB, es importante no compartir jeringas, instrumentos para fumar o inhalar drogas, y objetos de higiene personal como cepillos de dientes y navajas de afeitar. Tambien es importante emplear siempre agujas estériles para la acupuntura, el tatuaje y la perforación corporal. Puesto que el VHB y otros virus pueden ser transmitidos a través del sexo sin

protección, es importante usar profilácticos (condones) y barreras dentales de latex.

Se han diseñado vacunas seguras y eficaces para prevenir la hepatitis B que constan ya sea de HbsAg inactivado triple y altamente purificado que se obtiene del suero de portadores crónicos o bien de una preparación recombinada utilizando HbsAg sintetizado en los microorganismos. La vacuna se administra vía intramuscular, especialmente en el músculo deltoideo, en tres dosis provocando la producción de anti HBs en 90% o más de los receptores sanos. Se recomiendan dos esquemas de inmunización primaria:

1. Un programa corto, con administración en los meses 0, 1 y 2 asegurará una protección más rápida. Con este esquema se recomienda una dosis de refuerzo 12 meses después de la primera aplicación.
2. Un esquema con mayores intervalos entre la segunda y la tercera dosis, por ejemplo en los meses 0, 1 y 6; si bien exige un tiempo mayor para asegurar la protección permite que se alcancen mayores títulos de anticuerpos.

La prevención post-exposición por medio de inmunoglobulina puede ayudar a prevenir el desarrollo de la hepatitis B. Se debe iniciar el tratamiento no más tarde de 72 horas después de la exposición al VHB, empezando con inmunoglobulina y la primera de 3 dosis de la vacuna. Este también ayuda a prevenir la infección crónica de un bebé nacido de una madre portadora del virus de la hepatitis B (5,7,10,28).

VACUNA ANTI-HEPATITIS B Y RESPUESTA INMUNOLOGICA PRODUCIDA EN LOS USUARIOS

Cuatro años después de la identificación del virus de la hepatitis B en 1967, fue desarrollado un prototipo vacunal en

Estados Unidos, al inicio de los años 80, una vacuna preparada con el antígeno de superficie HBs estaba disponible en Francia y en Estados Unidos. La vacuna inicial por tener su origen en el plasma de sujetos portadores crónicos, se vió confrontada a tres problemas principales: su disponibilidad limitada debido al modo de preparación, su precio de venta alto y la emergencia concomitante de la epidemia del SIDA la cual hizo sospechosos todos los productos derivados del plasma humano, aunque en este caso el modo de preparación garantizaba su inocuidad (7,15,17).

Esta vacuna plasmática constituyó un progreso tecnológico notable, ya que se trataba no solo de la prevención de la hepatitis B sino también constituía la primera vacuna "anticáncer", ya que arriba del 80% de carcinomas hepatocelulares son atribuibles a éste virus (31).

Se fabricaron dos vacunas derivadas del plasma: la Hevac B la cual ya no se encuentra disponible, pues su fabricación fue interrumpida y la Heptavax B producida por Merck, Sharp and Dohme. Su concentración es de 20ug HbsAg/ml (17).

En 1986, se produjo la primera vacuna anti-VHB producida por recombinación genética, actualmente son disponibles tres vacunas recombinantes:

- Engérix B: la cual es derivada de una levadura que expresa fielmente el gen HbsAg mediante ingeniería genética, fue producida desde 1989, su presentación es de 20 y 10 mcg de HbsAg recomendadas, respectivamente, para adultos y niños.
- Recombivax: existente desde julio de 1986, producida por *Sacharomyces cerevisiae* (levadura de panadería), su presentación es de 10 ó 40 ug HbsAg/ml.
- Genhevac B: la cual es una vacuna francesa, fabricada por Pasteur-Merieux, es producida con células de ovario de hámster chino, la cual no está disponible en nuestro país (8,17,27).

La producción de las vacunas por ingeniería genética con levaduras, requiere de una serie de pasos. El primero consiste en el aislamiento del antígeno de superficie (HbsAg) del virus de la hepatitis B. Este se inserta posteriormente en una célula de levadura, que se multiplica durante el proceso de fermentación para producir grandes cantidades de HbsAg. La levadura es la misma que se utiliza para fabricar la cerveza y es completamente inocua. Después de la fermentación se extrae el HbsAg de las células de levadura, se purifica y se esteriliza. Posteriormente, se absorbe en hidróxido de aluminio, el cual actúa como coadyuvante para reforzar la respuesta inmunitaria global; luego se vierte en frascos de cristal estériles, quedando así listas para su uso (17,27).

ESQUEMAS DE VACUNACION

De cualquiera de los preparados disponibles en Guatemala, se recomienda la vacunación preexposición, con un esquema de tres dosis administrados vía muscular en el músculo deltoides, la primera dosis se aplica en la fecha elegida, la segunda un mes después y la tercera 6 meses después de la primera, también es aconsejable una dosis de refuerzo, en los casos en que el título de anticuerpos anti-HBs descienda por debajo de 10 UI/l, en particular en todos los pacientes de riesgo, se han realizado varios estudios para determinar el tiempo de protección de la vacuna, algunos de éstos han evaluado pacientes que han sido vacunados, durante siete años e indican la persistencia de la protección contra infecciones de importancia clínica, por lo que no recomiendan dosis de refuerzo, otros estudios indican que generalmente ésta dosis puede ser necesaria de cinco a siete años después de la primera dosis (7,14,15,27).

A continuación se presenta el esquema de vacunación contra la Hepatitis B generalmente recomendado para las vacunas recombinantes usadas en nuestro país, (4):

Grupo Vacunado	Recombivax Dosis		Engerix Dosis	
	ug	ml	ug	ml
Niños nacidos de madres HbsAg negativa y <11 años	2.5	0.25	10	0.5
Niños nacidos de madres HbsAg +, serología desconocida	5	0.5	10	0.5
Niños adolescentes 11-19 años	5	0.5	10	0.5
Adultos mayores de 20 años	10	1	20	1
I.R.C. o inmunosupresión*	40	1	40	2

* presentación especial no disponible en Guatemala

Los programas de vacunación contra la hepatitis B se han conducido mucho tiempo sobre la base de la endemicidad de la enfermedad. En países donde la hepatitis B es endémica se ha recomendado la inmunización temprana de los lactantes como práctica de rutina. La estrategia ideal es la de inmunizar a niños y adolescentes, a la par de los grupos de alto riesgo, ya que reducirá la proporción de portadores de la hepatitis B en más del 90% antes del año 2015(28).

INOCUIDAD DE LA VACUNA

Las diferentes vacunas se caracterizan por tener una excelente tolerancia. Tanto con la vacuna plasmática como la recombinante, las reacciones locales son moderadas y las reacciones generales son raras, moderadas y transitorias; algunas veces se constata una elevación pasajera de las transaminasas. En lo que concierne a la transmisión del VIH a través de la vacuna de derivados plasmáticos humanos, ha sido demostrado que el proceso de fabricación inactiva totalmente a dicho virus (27,28).

RECOMENDACIONES GENERALES DE VACUNACION

En un estudio realizado recientemente por Zetina y colaboradores en donde se analizaron 51 estudios de prevalencia de HBsAg en poblaciones guatemaltecas, con más de 100000 habitantes estudiados se determinó que la prevalencia de HbsAg es menor de 1%, por lo que concluyeron que en Guatemala unicamente debe vacunarse a las poblaciones de alto riesgo y no como se ha venido proponiendo por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) de vacunar a toda la poblacion (30).

Se recomienda la vacunación a los siguientes grupos de personas que presentan un riesgo ocupacional:

1. Personal de salud o servicios, que puede entrar en contacto con sangre, tales como:
 - Médicos y estudiantes de medicina
 - Enfermeras profesionales y auxiliares
 - Personal de laboratorio
 - Personal de limpieza y lavandería de los hospitales o centros de salud
 - Químicos biólogos o farmacéuticos
 - Personal de morgues
 - Personal de unidades de diálisis

2. Personal que labora en servicios de riesgo de exposición a sangre o fluidos corporales, tales como:
 - Bomberos
 - Policías
 - Reclutas del ejercito
 - Personal de centros penales y de detención provisional

Dada la frecuencia con que las personas pertenecientes a estos grupos pueden ser expuestos a sangre, no existen mayores dudas para discutir si requieren o no la vacuna. Para el personal médico, de enfermería o de laboratorio, la vacuna debiera tener carácter obligatoria, así como la determinación de anticuerpos protectores Anti -HBs postvacunación, para evaluar la eficacia de la vacuna(4), hasta el momento se han realizado pocos estudios que evalúen dicha eficacia. A pesar de las recomendaciones dadas para la prevención de la hepatitis B, en 1995 Mejía y colaboradores realizaron un estudio en el que se demostró que únicamente el 12% de estudiantes de medicina y médicos residentes se encontraban vacunados, porcentaje bajísimo para el alto riesgo de adquirir ésta enfermedad (12); en un estudio realizado en 1997 por Chichilla y colaboradores, el porcentaje de estudiantes vacunados aumentó considerablemente, fue reportado un 67% de estudiantes de sexto año medicina inmunizados (8), lo cual indica que a través del tiempo los estudiantes han tomado conciencia de la importancia de la vacuna, sin embargo aun sigue siendo un porcentaje bajo ya que se desea que el 100% de los estudiantes esté vacunado.

RESPUESTA INMUNOLOGICA A LA VACUNA CONTRA LA HEPATITIS B

El fundamento de todas las vacunas contra la hepatitis B es la exposición de un individuo al antígeno de superficie del VHB (HbsAg), que provoca una respuesta de anticuerpos (anti-HBs) que confiere inmunidad contra el VHB. El envoltorio del VHB , contra el cual se dirigen los anticuerpos, se compone de tres proteínas: la proteína S, la proteína media M y la proteína principal. Las vacunas plasmáticas y las recombinantes incluyen casi exclusivamente la proteína S, pues los otros componentes son en gran parte eliminados por el proceso de purificación, además porque ésta es la más antigénica (15,27).

Son muchos los factores que afectan las tasas de reacción y títulos de anticuerpos después de la vacunación contra HBV, como los programas de inmunización, la dosis de la vacuna, la manipulación de la vacuna, cadena fría, el sitio de inyección, obesidad, edad e inmunosuficiencia. La inmunogenicidad de la vacuna se trastorna si ésta se congela.

Aproximadamente un 5% de adultos inmunosuficientes no reaccionan a la vacuna. Hay diversas variables que se relacionan con un aumento del riesgo de la falta de reacción como la edad: la tasa global de reacción decae a 70% en receptores de 50 a 59 años y de 50 a 70% en los mayores de 60 años, aumento de la masa corporal, ser del sexo femenino y el tabaquismo. Se ha identificado que la concomitancia de estos factores reduce la respuesta de un individuo a la vacunación. Se estimó que los trabajadores de salud que eran más viejos, más pesados y/o fumadores, tuvieron un riesgo de no respuesta que fue 30 veces más alto que el riesgo de quienes no pertenecían a hiporrespondedores (17,27).

Estudios realizados con la vacuna Engerix-B y Recombivax HB muestran que existe una respuesta inmunológica similar hacia las mismas y que aproximadamente la mitad de las personas que no presentaron anti-HBs después de las tres dosis usuales, respondieron después de una dosis adicional (28).

Los individuos con trastornos del sistema inmune reaccionan mal a la vacuna. Aproximadamente un 40 % de los pacientes con insuficiencia renal crónica no reaccionan. También se ha observado una reacción inmunológica baja en personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y en pacientes que están en tratamiento con quimioterapia por neoplasias malignas(17).

Luego de la segunda dosis la tasa de seroconversión es del 80%, la reacción de anticuerpos se refuerza por el largo intervalo entre la segunda y la tercera dosis, en ausencia de factores conocidos que reduzcan la reacción a la vacuna. Aproximadamente un 95% de adultos inmunosuficientes producen títulos protectores anti-HBs

después de la administración del esquema completo de vacunación (17,27,28).

En un estudio realizado por Mejía y colaboradores, para evaluar la respuesta a la vacuna contra la hepatitis B en el personal de salud de Guatemala, se concluyó que al contrario de lo observado en grupos no médicos con respuesta arriba del 92%, el personal de salud responde mal a la vacunación. Dentro del grupo estudiado se incluyó un grupo de especialistas de los cuales un 32% no respondió a la vacuna, también se estudió un total de 100 estudiantes de medicina de los cuales únicamente el 60% respondió adecuadamente y 40% de ellos presentaron una baja respuesta (9), lo cual es preocupante, por el alto riesgo ocupacional de adquirir la enfermedad.

Casi 90% de los receptores de vacuna tienen concentraciones identificables de anti-HBs cinco años después de la vacunación. El anti-HBs proporciona protección contra la infección cuando menos por el tiempo que se le encuentre en suero. Entre pacientes que reaccionan a la vacuna, las infecciones por HBV son raras, y aunque pueden suceder en personas con títulos bajos o no identificables de anti-HBs las infecciones son subclínicas y se han diagnosticado sólo por criterios serológicos. La pérdida de anti-HBs después de la vacunación no necesariamente implica pérdida de protección. Las pruebas indican que aun en personas con títulos de anti-HBs que se han hecho no identificables, la exposición a HBsAg produce una elevación anamnesica de anti-HBs. La vacunación con una dosis de refuerzo hasta siete años después de la inmunización primaria, produce un aumento igualmente rápido de los títulos de anti-HBs (17).

Estudios realizados para evaluar la eficacia de la vacuna indican que la inmunización reduce la incidencia de la hepatitis B en un 90% a 95 % en homosexuales y personal de salud que se encuentra frecuentemente expuesto a productos sanguíneos (28).

VI. MATERIAL Y METODOS

A. METODOLOGIA

1. TIPO DE ESTUDIO:

El estudio realizado es de tipo Prospectivo y Descriptivo.

2. SUJETO DE ESTUDIO:

Estudiantes de Medicina de la Universidad de San Carlos de Guatemala con esquema completo de vacunación.

3. POBLACION DE ESTUDIO

Se tomó la población total de estudiantes de Medicina de la Universidad de San Carlos de Guatemala, de cuarto, quinto y sexto año, que se encuentren realizando su práctica hospitalaria en el Hospital General San Juan de Dios, en el Hospital Roosevelt y en el HGEC del IGSS.

4. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION:

CRITERIOS DE INCLUSION

- Ser estudiante de la carrera de Medicina de la Universidad de San Carlos De Guatemala
- Ser estudiante de cuarto, quinto o sexto año de medicina
- Tener esquema completo de vacunación contra la hepatitis B

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Ser estudiante de medicina de otra universidad
- No tener esquema completo de vacunación contra hepatitis B
- Negarse a participar en el estudio

5. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	MEDIDA
Edad	tiempo transcurrido desde nacimiento hasta la actualidad	tiempo que ha vivido el estudiante al momento de realizar el estudio	numérica	años
Sexo	situación arbitraria del género al nacimiento	diferencia de los estudiantes como hombre o mujer	nominal	masculino o femenino
Estudiante de medicina de la USAC	Estar inscrito en los últimos tres años de la carrera de medicina de la USAC	estudiante de medicina de cuarto, quinto o sexto año de la USAC	nominal	cuarto, quinto y sexto año
Esquema completo de vacunación	cumplir con dosis recomendada de la vacuna contra la hepatitis B	estudiantes con tres dosis de la vacuna contra la hepatitis B	nominal	si no
Inmunidad contra la Hepatitis "B"	mecanismo por el cual el organismo crea resistencia frente al VHB	Estudiantes con anticuerpos serológicos anti-HBs	nominal	presentes ausentes

6. INSTRUMENTOS DE RECOLECCION Y MEDICION DE VARIABLES O DATOS

Para la realización de este trabajo se pasó una boleta de recolección de datos a todos los estudiantes de cuarto, quinto y sexto año de medicina de la USAC, que se encontraban realizando su práctica de externado o internado, en el Hospital General San Juan de Dios, en el Hospital Roosevelt y en el HGE del IGSS, durante los meses de marzo y abril. Se les contactó en sus aulas, a la hora de clases programadas por la USAC o en las programadas por el jefe de residentes en cada uno de los departamentos en que se encontraban realizando su práctica, previa autorización del jefe de residentes y/o del catedrático de fase encargado; se les explicó en qué consistía el estudio y que tendrían el beneficio personal de saber si estaban o no inmunes a la Hepatitis B. Luego de esto se seleccionó a los estudiantes que cumplían con el requisito de tener esquema completo de vacunación contra la hepatitis B y que voluntariamente decidieron participar en el estudio, luego se les buscó en sus servicios para extraerles 3 cc de sangre la cual fue depositada en tubos de ensayo para transporte y almacenamiento, la sangre fue centrifugada para separar el plasma y luego éste fue congelado a -4 grados C para ser analizado posteriormente por el método ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) para demostrar la presencia de anticuerpos anti-HBs en el suero de los estudiantes. Dicho procedimiento fue realizado en el departamento de Inmunología del laboratorio clínico del HGSJDD. Al concluir el estudio fueron entregados los resultados de laboratorio personalmente y por escrito a los estudiantes evaluados.

TECNICA PARA EL PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA

1. Permitir que todos los reactivos alcancen la temperatura ambiente antes de su uso.
2. Distribuir 50 ul de suero o plasma y una gota (50ul) de control positivo así como del control negativo en los pozos respectivos.

3. Agregar una gota (50ul) de la enzima conjugada a cada pozo, mezclarlo suavemente en forma circular en los pozos que se encuentran sobre la bandeja plana por 2 min.
4. Poner la bandeja plana de los pozos en una caja humidificadora e incubar a 37 grados C por 60 min.
5. Lavar cada pozo 6 veces llenando cada uno con el buffer diluido, después invertir el plato vigorosamente para poner toda el agua fuera y colocar el borde de los pozos sobre papel absorbente por unos segundos.
6. Agregar 1 gota (50ul) de Solución de Substrato A y 1 gota (50ul) de Solución de Substrato B a cada pozo. Mezclar suavemente e incubar a temperatura ambiente por 15 min.
7. Inspeccionar visualmente la reacción del color en cada pozo o agregar 1 gota (50 ul) de la solución que detiene el proceso a cada pozo para detener la reacción de color. El lector de EIA debe ser evaluado con un control blanco y luego leer todos los valores O.D.de las muestras a 450 nm.

INTERPRETACION DE RESULTADOS

Inspección visual:

1. Inspeccionar el color de cada muestra y los controles positivos y negativos visualmente.
2. Si la muestra no tiene ningún color o es azul de igual o menor intensidad que el control negativo, esto debe ser considerado un resultado negativo.

Lector de EIA A 450 nm

Positivo: el valor de P/N es igual o mayor de 2



Negativo: El valor de P/N es menor de 2

$$\text{Valor P/N} = \frac{\text{OD valor de la muestra}}{\text{OD valor de control negativo}}$$

Si el valor OD del control negativo es menor de 0.05, use 0.05 como valor del control Negativo.

La diferencia entre el control positivo y el control negativo (P-N) debe ser 0.3 o mayor. Si el valor de P-N es menor de 0.3, el deterioro de los reactivos puede ser sospechoso.

7. PRESENTACION DE LOS RESULTADOS Y TIPO DE TRATAMIENTO ESTADISTICO

Luego de recolectar la información se analizaron los datos de la siguiente manera:

Se procedió al ordenamiento de los datos y a la elaboración de cuadros y gráficas los cuales fueron analizados en términos de estadística descriptiva.

B. RECURSOS

1. RECURSOS MATERIALES

- Computadora personal
- Impresora
- Material de escritorio
- Fotocopias de boleta de recolección de datos
- Jeringas y agujas hipodérmicas descartables
- Algodón y alcohol
- Tubos de ensayo
- Reactivos para detección de anti-HBs por el método ELISA
- Equipo de laboratorio para la realización de las pruebas

2. RECURSOS HUMANOS

- Estudiantes de cuarto, quinto y sexto año de medicina de la USAC que realizan su práctica hospitalaria en el HGSJDD, en el Hospital Roosevelt y en el HGEC del IGSS durante los meses de marzo y abril de 1999
- Personal del Depto. de Inmunología del Laboratorio Clínico del HGSJDD

3. RECURSOS INSTITUCIONALES

- Biblioteca de la Facultad de Medicina- USAC
- Biblioteca de la OPS
- Biblioteca del HGSJDD
- ANALYT de Centro América
- Laboratorio Clínico HGSJDD

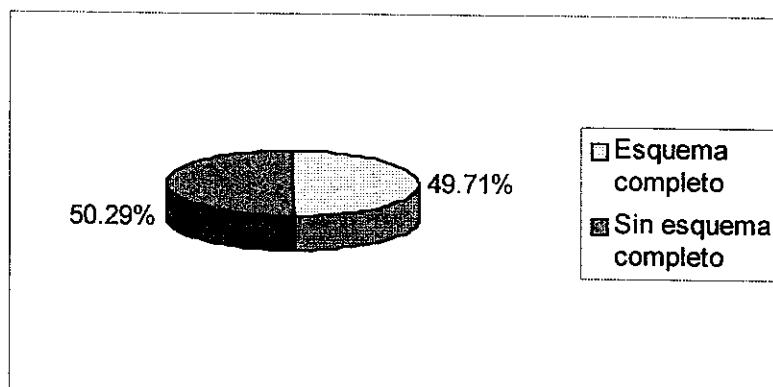
VII, VIII. PRESENTACION, ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

TABLA Y GRAFICA No. 1

DISTRIBUCION DE ESTUDIANTES SEGUN ESQUEMA DE VACUNACION.

Estudio realizado con estudiantes de medicina de la USAC en su práctica hospitalaria, HGSJDD, ROOSEVELT Y HGEC del IGSS, marzo-mayo 1,999.

ESQUEMA DE VACUNACION	TOTAL	%
Con esquema completo	172	49.71
Sin esquema completo	174	50.29
Total	346	100.00



Fuente: Boleta de recolección de datos.

ANALISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS

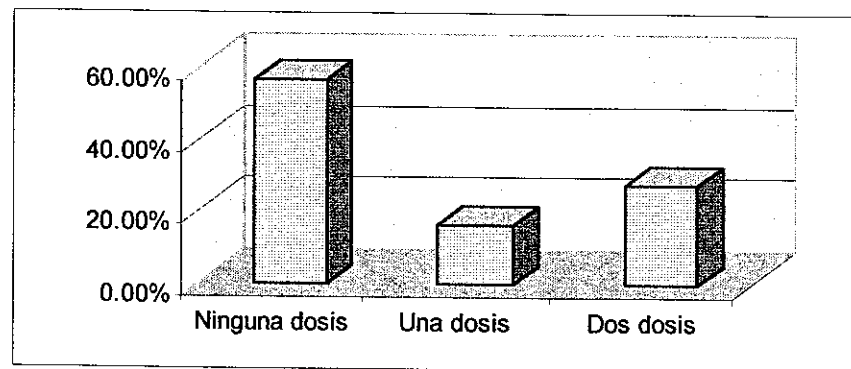
Podemos observar que a pesar de las amplias recomendaciones en cuanto a la vacunación contra la Hepatitis B, solo la mitad de la población de estudiantes cumple con tener el esquema completo de vacunación. Los estudiantes son un grupo de alto riesgo que se encuentra constantemente expuesto a la infección, por lo que es fácil deducir el potencial de peligro que esto conlleva para quienes no se encuentran inmunizados.

TABLA Y GRAFICA No. 2

**DISTRIBUCION DE ESTUDIANTES SIN ESQUEMA
COMPLETO DE VACUNACION SEGUN NUMERO DE
DOSIS ADMINISTRADAS**

Estudio realizado con estudiantes de medicina de la USAC en su práctica hospitalaria, HGSJDD, ROOSEVELT Y HGEC del IGSS, marzo-mayo 1,999.

No. DE DOSIS	TOTAL	%
Ninguna dosis	98	56.32
Una dosis	28	16.09
Dos dosis	48	27.59
Total	174	100.00



Fuente: Boleta de recolección de datos.

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Se puede observar que la mayoría de estudiantes no cuenta con al menos una dosis, es decir no se han preocupado por obtenerla o no poseen los medios económicos para adquirirla. El uso de la vacuna es la medida más importante para prevenir la Hepatitis B y sus posibles consecuencias; siendo estudiantes de medicina de los últimos tres años de la carrera, están informados de la importancia de la inmunización, sin embargo solo han dejado en la teoría estos conocimientos.

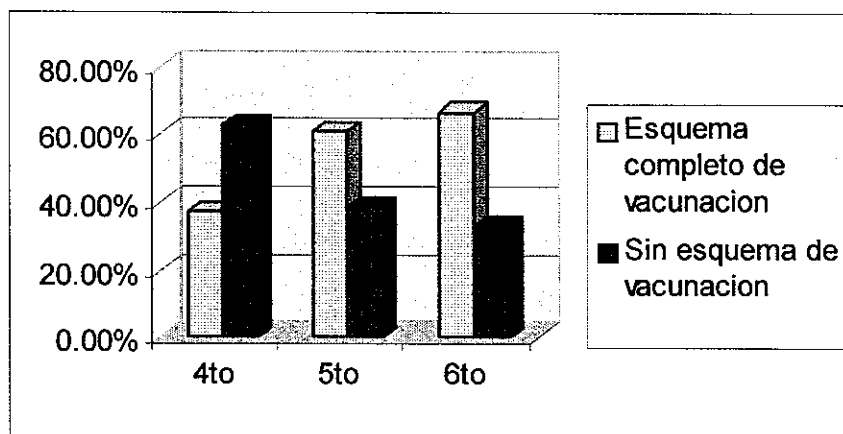
De los estudiantes que se han vacunado parcialmente, la mayoría se encuentran con dos dosis. Luego de la segunda dosis la tasa de seroconversión es del 80%, la reacción de anticuerpos se refuerza por el largo intervalo entre la segunda y tercera dosis, sin embargo la mayoría de estudiantes no se administró esta última, siendo únicamente un 27.08% los estudiantes con dos dosis que se encuentran en el intervalo de espera entre la segunda y la tercera dosis.

TABLA Y GRAFICA No. 3

COMPARACION DE ESTUDIANTES SEGUN ESQUEMA DE VACUNACION POR GRADO ACADEMICO

Estudio realizado con estudiantes de medicina de la USAC en su práctica hospitalaria, HGSJDD, ROOSEVELT Y HGEC del IGSS, marzo-mayo 1,999.

GRADO	VACUNADOS		NO VACUNADOS		TOTAL
	TOTAL	%	TOTAL	%	
4to	67	37.02	114	62.98	181
5to	55	61.11	35	38.89	90
6to	50	66.67	25	33.33	75
TOTALES	172		174		346



Fuente: Boleta de recolección de datos.

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS:

Se ha recomendado que el 100% de estudiantes tenga esquema completo de vacunación antes de iniciar su práctica hospitalaria; sin embargo se puede apreciar un bajo porcentaje que han cumplido con ella, siendo en cuarto año en donde se encuentra el menor porcentaje, y es en este grado en donde el estudiante se encuentra mayormente expuesto a lesiones punzocortantes con objetos potencialmente contaminados y en constante contacto con sangre y otros fluidos corporales. Es importante notar que el índice de vacunados va en aumento proporcional al grado cursado, es decir a más tiempo de práctica hospitalaria mayor es el porcentaje de vacunación, probablemente por el mayor conocimiento de los peligros o riesgos de no poseer la debida protección.

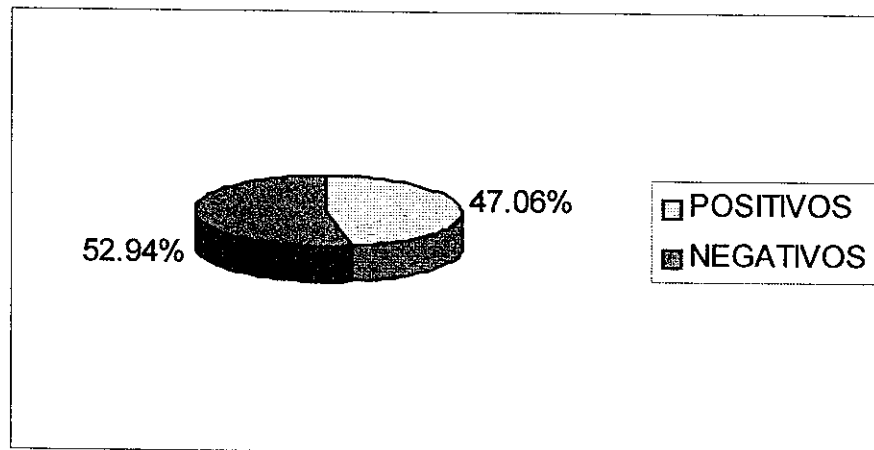
TABLA Y GRAFICA No. 4

**RESPUESTA INMUNOLOGICA AL ESQUEMA COMPLETO
DE VACUNACION CONTRA LA HEPATITIS B**

Estudio realizado con estudiantes de medicina de la USAC en su práctica hospitalaria, HGSJDD, ROOSEVELT Y HGEC del IGSS, marzo-mayo 1,999.

ANTICUERPOS HBs Ag	TOTAL	%
POSITIVOS	72	47.06%
NEGATIVOS	81	52.94%
TOTAL	*153	100.00%

*De los 172 estudiantes vacunados, unicamente 153 aceptaron participar en el estudio.



Fuente: Boleta de recolección de datos y resultados de laboratorio.

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

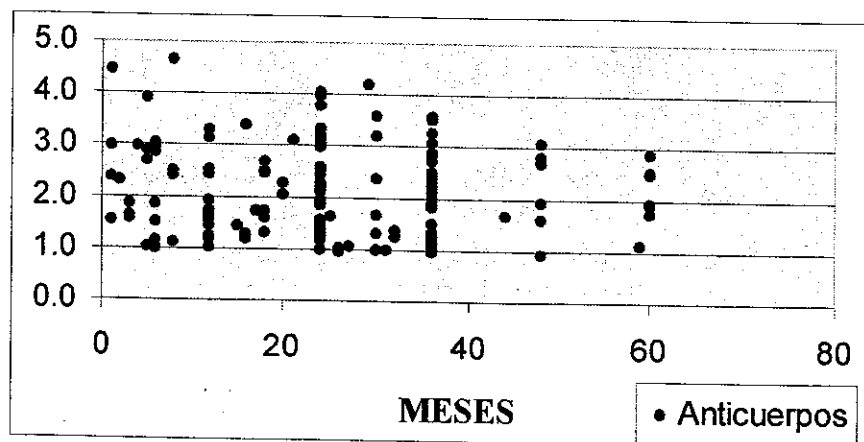
Se sabe que aproximadamente un 95% de adultos inmunosuficientes, producen titulos protectores de anti-HBs despues de la administración del esquema completo de vacunación (17,27). Sin embargo se puede observar que menos del 50% de la población estudiada presenta anticuerpos protectores, esto es preocupante pues causa mayor riesgo ya que la población con esquema completo puede considerar que cuenta con anticuerpos protectores los cuales en ciertos casos se encuentran ausentes. Recientemente, Mejía y colaboradores, evaluaron la respuesta inmunológica a la vacuna contra la hepatitis B del personal de salud de Guatemala, concluyendo que el mismo responde mal a la vacunación (9), dato que es similar a los resultados obtenidos en el presente estudio.

Son varios los factores por los cuales se puede explicar el hecho de la baja respuesta de los estudiantes a la vacuna, se considera que la mayoría, se ha puesto la vacuna en campañas de vacunación, en donde probablemente se perdió la cadena de frío, las vacunas eran de mala calidad o se encontraban vencidas, los cuales son factores importantes para su eficacia, algunos han obtenido la vacuna en donaciones hechas a los hospitales y centros asistenciales. Tambien es importante recordar que aproximadamente un 5% de adultos inmunosuficientes no reaccionan a la vacuna siendo algunas de las variables que influyen en dicha reacción la edad, aumento de la masa corporal, ser del sexo femenino y el tabaquismo.

GRAFICA No. 5

**RESPUESTA INMUNOLOGICA SEGUN TIEMPO
TRANSCURRIDO A PARTIR DE COMPLETAR ESQUEMA
DE VACUNACION**

Estudio realizado con estudiantes de medicina de la USAC en su
práctica hospitalaria, HGSJDD, ROOSEVELT Y HGEC del IGSS,
marzo-mayo 1,999.



Interpretacion de resultados: Positivo > 2, Negativo < 2.

Fuente: Boleta de recolección de datos y resultados de laboratorio

ANALISIS E INTEPRETACION DE RESULTADOS

Se observa que a menor tiempo transcurrido a partir de la administración de la última dosis de la vacuna, es mayor la concentración de anticuerpos. Es interesante mencionar que hay un buen número de estudiantes que recientemente completaron esquema y no obtuvieron la respuesta esperada, de donde es necesario revisar los aspectos que intervienen en la eficacia de la vacuna.

Estudios realizados han indicado que casi 90% de los receptores de vacuna tienen concentraciones identificables de anti-HBs cinco años después de la vacunación (17), sin embargo lo observado en los estudiantes con cinco años de vacunación, es que únicamente el 50% presenta concentraciones de anticuerpos detectables, es por ello que se recomienda administrar una dosis de refuerzo a partir los cinco años de la primera dosis.

IX. CONCLUSIONES

1. Unicamente 49.71% de los estudiantes que realizan su práctica hospitalaria tienen esquema completo de vacunación contra la Hepatitis "B".
2. De la totalidad de estudiantes con esquema completo unicamente 47.06% presentaron anticuerpos anti-HBs protectores, esto implica que de la población total de estudiantes en su práctica hospitalaria solamente 20.8% está realmente protegida de adquirir la enfermedad.
3. A menor tiempo transcurrido a partir de la administración de la última dosis de la vacuna, mayor es la concentración de anticuerpos encontrada. De los estudiantes a quienes les fue administrada la última dosis hace 5 o más años unicamente el 50% presentaron concentraciones de anticuerpos detectables.
4. De los estudiantes que durante este año iniciaron su práctica hospitalaria el 62.98% no se encuentra vacunado siendo este grupo el que se encuentra más propenso al contacto con sangre y objetos potencialmente contaminados.

X. RECOMENDACIONES

1. Promover campañas de vacunación contra la hepatitis B en la Facultad de Medicina, teniendo como metas disminuir los costos para facilitar a los estudiantes el acceso a la vacuna y alcanzar que el 100% de estudiantes complete el esquema de vacunación incluyendo los refuerzos necesarios.
2. Velar cuidadosamente de que las campañas de vacunación cumplan adecuadamente con la calidad y manejo de la vacuna, factores que pueden afectar las tasas de reacción y títulos de anticuerpos después de la vacunación contra VHB.
3. Establecer como prerrequisito para el inicio de la práctica hospitalaria, que todos los estudiantes tengan esquema completo de vacunación así como determinación de anticuerpos anti-HBs post vacunación, para evaluar la eficacia de la vacuna.
4. Implementar el uso de una dosis adicional para los estudiantes que no reaccionen adecuadamente con tres dosis de la vacuna.

XI. RESUMEN

El presente estudio se efectuó con estudiantes de los últimos tres años de la carrera de medicina de la USAC, con el objetivo primordial de evaluar la respuesta inmunológica a la vacuna de la Hepatitis B.

Para la ejecución de la investigación se tomó la población total de estudiantes en su práctica hospitalaria en el área capitalina, siendo un total de 346 estudiantes. A todos los estudiantes se les pasó la boleta de recolección de datos, encontrando que únicamente 172 (49.7% de la población), tenían esquema completo de vacunación, de los cuales 153 aceptaron participar en el estudio. Se les extrajo 3CC de sangre para determinar la presencia de anticuerpos anti-HBs por el método ELISA.

Los resultados obtenidos señalan que la respuesta inmunológica a la vacuna ha sido mala, ya que únicamente el 47.06% de los estudiantes con esquema completo de vacunación presentaron títulos de anticuerpos detectables. Tomando el total de la población únicamente 20.8% de estudiantes se encuentra protegido de adquirir la enfermedad de la Hepatitis B y sus posibles consecuencias.

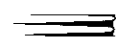
Se recomienda promover campañas de vacunación en las que el estudiante tenga fácil acceso al costo de la vacuna, y en donde se controle cuidadosamente la calidad y manejo de la misma, además establecer como requisito para el inicio de la práctica hospitalaria que los estudiantes tengan esquema completo con medición de anticuerpos anti-HBsAg post vacunación.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Abram S. Berrenson. Manual para el control de las enfermedades transmisibles: 17 Ed. Organizacion mundial de la salud.
2. Alvarez Castañeda, Ana Lorena. Prevalencia de anticuerpos plasmáticos para Hepatitis B en una población en edad escolar de la ciudad de Guatemala. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas Guatemala 1998. 35p.
3. Archila Marroquin, Lorena Judith. Incidencia de portadores de antígenos de superficie del virus de Hepatitis B en mujeres de la consulta prenatal del Hospital Nacional de El Progreso Guastatoya. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas Guatemala, 1998. 6-20p.
4. Asociación Guatemalteca de Especialistas en enfermedades infecciosas. Recomendaciones Generales de vacunación contra la Hepatitis B. Revista del Colegio Médico (Guatemala) 1998 enero-junio; 8 (1 y 2): 22-23
5. Canto, Elsa. Hepatitis: La prevención tiene mayor importancia. [Http://www.staf.org/treatment/nphepatitis.html](http://www.staf.org/treatment/nphepatitis.html)
6. Ceballos Salguero, Omar. Conocimientos sobre la inmunización en contra de Hepatitis B en trabajadores hospitalarios. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas Guatemala, octubre 1996. 60p.
7. Cecil, Tratado de Medicina Interna. I Claude Benett y Fred Plum editores, 2 tomos. 20 ed. México D.F.: Interamericana 1997 Vol. I.

8. Chinchilla Santiago, Jose Marco. Prevalencia de portadores del virus de la Hepatitis B en estudiantes de medicina. Tesis (Médico y Cirujano)-_Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas Guatemala, 1997. 41p.
9. Congreso Nacional de Medicina Interna, 6th.: 1999 Guatemala, Guatemala. Respuesta a la vacuna para Hepatitis B en el personal de salud de Guatemala. 26-29 de enero de 1999.
10. Download Brochure. Prevención contra Hepatitis B. [Http://www.cdc.gov/ncidod/publications/brochures/spanish/hepb.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/publications/brochures/spanish/hepb.htm)
11. Enriquez Ruiz, Francisco Javier. Exposición del médico y el estudiante de medicina a enfermedades transmisibles a través de accidentes ocupacionales con objetos punzo cortantes. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas Guatemala, marzo 1993. 85p.
12. Gharzouzi B. E. et al. "Hepatitis B como riesgo ocupacional en médicos y estudiantes de medicina". Revista del Colegio de Médicos (Guatemala) 1995 oct-dic; 5 (1): 21-31
13. Hepatitis B Immunology and Virology
http://www.hepatitis_central.com/hvc/virologyandinmunology/hbv.html
14. Hepatitis B Vaccination.
http://www.hepatitis_central.com/hcv/vaccines/hbvaccine.html
15. Hepatitis B Vaccine
http://www.hepatitis_central.com/hcv/vaccines/hbv2.html
16. Jawetz et al. Microbiología Médica. 14a ed. México D.F.: Manual Moderno, 1992. 700p.

17. Katkov N., W. Vacunas contra la Hepatitis. Clinicas Médicas Norteamérica 1996 ; 5: 1149 - 1155
18. Koziol, D.F. y Henderson D.K. Análisis de riesgo y exposición ocupacional al VIH y VHB. Current opinion in infectious diseases 1994 : 6 : 506 - 510
19. Mejía C.R. Hepatitis viral en Guatemala, “consideraciones clínicas y epidemiológicas”. Revista del Colegio de Médicos (Guatemala) 1997 en-jun; 7 (1): 4-8
20. Organización Mundial de la Salud. Avances en la lucha contra la hepatitis B. Revista Panam Salud Publica 1997 1 (4) abril: 333 - 334
21. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis Vírica. Informe de un Grupo de Científicos de la OMS Ginebra 1973. 47p. (serie de informes técnicos OMS No. 512).
22. Ortiz A., et al. Hepatitis B Virus Infection. N Engl J. Med 1998 abr 30 : 338 (18): 1311 - 1313
23. Rabinal Ramos, René Salazar. Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas Guatemala, julio 1993. 43p.
24. Ramirez Hernandez, Indira Lucitana. Frecuencia de hepatitis B, virus de inmunodeficiencia humana en pacientes de un servicio de emergencia. Tesis (Médico y Cifujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas Guatemala, julio 1993.
25. Robbins C.K. Patología Estructural y Funcional. 4a ed. Madrid: Interamericana, 1990. Vol. II.



26. Sievert, Bill. The Natural history and treatment of Hepatitis B Infection.
http://www.hna.ffh.vic.gov.au/comm_dis/hep/hepbs/hepbbs1.html
27. SmithKline Beecham. Hacia un mundo sin hepatitis B. San José, Costa Rica: 1994 40p.
28. Stanley M.L., and Thomas D.L., Vaccines to prevent viral Hepatitis. N Engl J Med 1997 Jan 16: 336 (3): 196 - 200
29. The American Liver Foundation. Hepatitis B.
<http://www.hepatitis-central.com/hcv-hbv/1.html>.
30. Zetina, Alfonso et al. Hepatitis B en Guatemala. Análisis de 51 estudios de prevalencia de HbsAg en poblaciones guatemaltecas. Artículo en prensa para IX Congreso Panamericano de Infectología. Guatemala mayo 1999.
31. Zuckerman, A.J. Prevention of primary liver cancer by immunization. N Engl J Med 1997 jun 26: 336 (26) : 1906 - 1908

XIII. ANEXOS

Universidad de San Carlos De Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas, Unidad de Tesis

RESPUESTA INMUNOLOGICA A LA VACUNA DE LA HEPATITIS B

Responsable: Luz María Cabrera

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: M F

Area de práctica: _____ Servicio: _____

Hace cuánto tiempo inició su práctica hospitalaria? _____

Cargo que desempeña dentro del hospital: Externo Interno

Está Ud. vacunado con la vacuna contra la Hepatitis B? SI NO

Indique cuantas dosis de la vacuna le fueron administradas:

Una dosis Dos dosis Tres dosis

Hace cuánto tiempo le fue administrada la última dosis de la
vacuna? _____

Desea ser parte de este estudio y saber si su organismo desarrolló
anticuerpos anti-HBs luego de completar el esquema de vacunación
contra la hepatitis B?

SI

NO

GRACIAS!!

**RESPUESTA INMUNOLOGICA RELACIONADA CON EL
TIEMPO DE INICIO DE PRACTICA HOSPITALARIA Y
ADMINISTRACION DE LA ULTIMA DOSIS DE LA
VACUNA**

Estudio realizado en estudiantes de medicina de la USAC en su
práctica hospitalaria, HGSJDD, ROOSEVELT Y HGEC del IGSS,
marzo-mayo 1,999.

# boleta	Inicio de práctica (en meses)	Tiempo trans. desde la última dosis (en meses)	Concentración de anticuerpos
1	12	24	2.14
2	12	24	2.53
3	12	24	3.99
4	12	18	2.5
5	24	24	1.89
6	14	24	1.48
7	12	24	1.94
8	36	60	1.93
9	24	36	1.1
10	24	2	2.3
11	24	24	3.06
12	27	36	1.82
13	28	20	2.04
14	26	30	3.22
15	14	24	1.4
16	24	60	2.52
17	24	48	2.74
18	24	36	2.72
19	36	32	1.26
20	36	24	2.98
21	14	24	3.77
22	14	12	1.25
23	36	36	2.01
24	2	8	2.5

25	2	30	1.66
26	6	36	2.5
27	12	36	2.32
28	6	30	1.33
29	3	12	3.14
30	2	24	4.05
31	2	1	4.47
32	2	24	2.13
33	2	6	1.51
34	2	12	1.61
35	36	60	1.74
36	24	8	4.64
37	24	36	1.96
38	24	36	2.45
39	24	24	3.33
40	24	29	4.21
41	6	24	1.33
42	36	36	1.25
43	12	12	2.44
44	15	24	2.57
45	14	30	2.36
46	12	24	1.85
47	36	36	1.51
48	2	12	3.31
49	10	15	1.43
50	6	25	1.64
51	2	5	2.9
52	33	48	1.92
53	3	6	3.06
54	2	48	2.81
55	2	26	1.03
56	2	12	1.73
57	2	12	1.93



58	2	3	1.63
59	2	12	1.67
60	8	31	1
61	2	24	3.15
62	2	6	1.14
63	2	36	1.26
64	2	1	2.38
65	3	16	1.28
66	3	2	2.31
67	2	24	1.2
68	14	6	1.85
69	15	3	1.85
70	15	48	0.94
71	14	6	1.04
72	12	24	1.57
73	15	24	2.15
74	12	36	1.19
75	15	36	2.1
76	16	12	1.2
77	36	36	3.09
78	24	36	3.6
79	24	24	2.26
80	12	24	1.51
81	12	48	1.61
82	24	36	3.26
83	12	24	1.25
84	15	20	2.26
85	14	12	1.55
86	24	36	1.87
87	24	30	3.6
88	12	24	2.26
89	36	36	1.32
90	12	24	2.6

91	13	24	2.55
92	13	36	1.93
93	12	36	1.35
94	24	24	1.38
95	14	16	3.4
96	24	36	2.82
97	36	48	2.82
98	36	36	1.14
99	26	36	1.11
100	14	36	2.9
101	24	30	1.3
102	24	60	2.5
103	24	60	1.9
104	2	5	3.9
105	2	24	2.42
106	2	18	1.6
107	2	36	2.32
108	2	59	1.13
109	2	8	1.11
110	3	36	1.89
111	3	1	1.54
112	2	3	1.58
113	2	8	2.4
114	2	5	2.7
115	6	36	0.96
116	2	18	1.32
117	2	12	2.54
118	3	17	1.74
119	3	12	1.02
120	2	60	2.9
121	2	6	2.85
122	2	24	1.26
123	2	12	1.6



124	24	16	1.17
125	2	21	3.1
126	2	24	1.36
127	27	18	2.7
128	36	36	3.51
129	2	24	1.27
130	26	26	0.97
131	24	24	2.2
132	28	36	2.4
133	28	24	1.94
134	26	4	2.97
135	12	6	2.95
136	12	32	1.37
137	16	6	0.98
138	36	12	1.44
139	3	48	3.09
140	26	30	1
141	3	36	1.36
142	26	24	1.37
143	26	48	2.7
144	36	44	1.66
145	15	36	2.23
146	15	24	3.22
147	24	5	1.04
148	4	1	2.99
149	16	18	2.48
150	12	18	1.74
151	36	24	0.99
152	36	27	1.05
153	36	36	1.06

Resultado Positivo: Mayor o igual que 2
Resultado Negativo: Menor de 2