



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MORELOS
FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE INVESTIGACION - COORDINACION GENERAL DE POSGRADO
HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE**

TÍTULO

**TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE
PRIMARIA EN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER
NIVEL DEL PERIODO ENERO DEL 2016 A
DICIEMBRE DEL 2019**

**TESINA
PARA OBTENER EL GRADO DE LA:**

ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA

**PRESENTA
DRA. KAREN TOMASINI PADILLA**

**DIRECTORA
DRA. NYDIA CAROL BAILON FRANCO**

**CO-DIRECTORA
DRA. BEATRIZ ADRIANA LLAMAS GUILLEN**

Cuernavaca, Morelos; 14 de agosto del 2022.



Universidad Autónoma del Estado de Morelos
Facultad de Medicina

**TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA EN
HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL DEL PERIODO DE
ENERO 2016 A DICIEMBRE 2019**

Presenta:

Dra. Karen Tomasini Padilla

SINODALES

Dra. Nydia Carol Bailón Franco

Presidente

Firma

Dra. Beatriz Adriana Llamas Guillen

Secretario

Firma

Dr. Luis Cañedo Dorantes

Vocal

Firma

Dr. Mario Cruz Muñoz

Suplente

Firma

Dra. Vera Lucia Petricevich

Directora de Facultad de Medicina UAEM

Firma

Cuernavaca, Morelos; 14 de agosto del 2022.

ÍNDICE

RESUMEN	6
1. INTRODUCCIÓN	7
2. JUSTIFICACIÓN	23
3. OBJETIVOS	24
4. METODOLOGÍA.....	25
a) <i>Diseño</i>	
b) <i>Población</i>	
c) <i>Sitio</i>	
d) <i>Período</i>	
e) <i>Definición operacional de variables</i>	
f) <i>Descripción general del estudio</i>	
g) <i>Viabilidad del proyecto</i>	
h) <i>Análisis estadístico</i>	
i) <i>Consideraciones éticas</i>	
5. RESULTADOS	30
6. DISCUSIÓN	42
7. CONCLUSIONES	44
8. BIBLIOGRAFÍA	44

DEDICATORIA

A mi hermana Marifer, por ser mi mayor ejemplo, mi mejor amiga, por demostrarme el significado de la palabra perseverancia con todos sus actos. Y que no hay tesis que no se pueda terminar.

A mi mamá por todo el esfuerzo que ha hecho por mí a lo largo de los años, a mi papá por todo el cariño que me ha dado.

A Giovanni por acompañarme en este camino y apoyarme en cada decisión que tomo y motivarme a siempre ser mejor.

A mis compañeros de generación Andy, Pau, Edel y Eder porque sin ellos estos 3 años no hubieran sido igual.

AGRADECIMIENTOS

A mis asesores, la Dra Nydia e Irais por los consejos y la tolerancia para que pudiéramos completar este proyecto.

A los médicos de hospital del niño que están ahí por amor a la medicina y que toman un momento de su tiempo para compartir conocimiento, consejos y vivencias a los residentes.

Al Hospital del Niño Morelense por estos 3 años llenos de aprendizaje, de crecimiento personal y profesional.

RESUMEN

OBJETIVO: Analizar la respuesta a tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y esteroides en pacientes con diagnóstico confirmado de trombocitopenia inmune primaria de acuerdo a tiempo de respuesta, complicaciones y evolución.

MÉTODO: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo para conocer la respuesta a tratamiento de trombocitopenia inmune primaria en niños menores de 18 años atendidos en el Hospital del Niño Morelense en el periodo de 01 de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2018

RESULTADOS: Se incluyeron en el estudio 48 pacientes, 30 hombres y 18 mujeres con una edad promedio de 1 a 5 años. El 60% del total de los pacientes presentaron un evento de infección 4 semanas previas al inicio de sintomatología. A su ingreso hospitalario el 68.7% presentó un recuento plaquetario menor a 10×10^9 , y el 50% presentó un riesgo moderado de sangrado de acuerdo a la escala de Buchanan y Adix. Con respecto al tratamiento el 20.8% recibieron prednisona, el 47.9% de los pacientes recibieron metilprednisolona, 27% recibieron inmunoglobulina intravenosa y el 4.1% no recibieron tratamiento. El promedio de días de estancia hospitalaria, así como las dosis aplicadas fue mayor en aquellos pacientes en los cuales se inicio manejo con metilprednisolona. De todos los pacientes incluidos el 39.5% presentaron respuesta completa, 50% pacientes presentaron respuestaparcial y 10.4% no lograron respuesta. En el seguimiento de los pacientes con prednisona solo el 10% evolucionó a cronicidad, en cuanto aquellos con manejo a base de metilprednisolona el 17.3% evolucionó a cronicidad, se requirió el uso de azatioprina sumado al esteroide y el 21.7% de los pacientes continuo con manejo de esteroide hasta los 6 meses. En los pacientes con inmunoglobulina intravenosa como tratamiento de primera línea el 7.6% evolucionó a cronicidad, mismo que ameritó tratamiento complementario a base de azatioprina, sin embargo el 92.3% de estospacientes se logró suspender manejo con esteroide antes de los 6 meses.

CONCLUSIONES: De acuerdo a los resultados de nuestro estudio, observamos que la epidemiología de trombocitopenia inmune es similar a la reportada en la literatura. Encontramos que predomina en sexo masculino, con una edad promedio de presentación de 1 a 5 años, el antecedente de mayor importancia fueron las infecciones de vías respiratorias. De acuerdo a los resultados obtenidos se observó que el tratamiento con Inmunoglobulina intravenosa permite una menor estancia hospitalaria de los pacientes, logrando elevación del conteo plaquetario en menor tiempo, manteniendo niveles de respuesta en el seguimiento por consulta a la semana al mes y a los 6 meses con menor necesidad de esteroides y menor porcentaje de cronicidad

1. ANTECEDENTES

Se define cómo trombocitopenia inmune (TI) a la enfermedad autoinmune que se presenta en adultos y niños caracterizada por un descenso transitorio o persistente en el conteo plaquetario ⁽¹⁾

De acuerdo al consenso de The International Working Group (IWG), la trombocitopenia inmune es un desorden autoinmune adquirido caracterizado por un conteo plaquetario bajo como resultado de destrucción plaquetaria periférica y una producción de plaquetas deteriorada. Se considera como valor diagnóstico, un recuento plaquetario menor de 100,000/mm³ sin otra causa que justifique la trombocitopenia.⁽²⁾

Historia

La purpura trombocitopénica fue conocida antiguamente con el epónimo de la “enfermedad de Werlhof”, el cual hace referencia a Paul Gottlieb Werlhof (1669 - 1767) , quien en 1735 describe por primera vez el caso de una adolescente de 16 años con presencia de sangrado en piel y mucosas posterior a un proceso infeccioso. Más tarde en 1802 Robert William (1757-1812) fundador de la dermatología, describe la relación simultánea de púrpura cutánea con sangrado en mucosa las cuales son típicas de la trombocitopenia inmune. Pero no fue hasta 1883 cuando Eduard Krauss atribuyó estos síntomas hemorrágicos como consecuencia de un estado de trombocitopenia.⁽³⁾

En 1996 la sociedad Americana de Hematología publica la primer guía de TI estableciendo los estándares para el tratamiento. Pero fue hasta el 2009 cuando “The International Working Group (IWG)” desarrolló un consenso de estudios en adultos y niños, donde se unifica la definición operacional, tipos y fases de la TI.

En 2007 en Vienna, Italia ante la necesidad de armonización de criterios se convocó a expertos entre a ellos hematólogos pediatras y adultos, con la finalidad de establecer la unificación en cuanto a definición operacional, tipos y fases de la TI. En este consenso se estableció los siguientes puntos. ⁽⁴⁾

- Eliminar el término idiopático por el “inmune” con el fin de enfatizar el mecanismo mediado inmunológicamente de la enfermedad, así como la elección de primaria para indicar la ausencia de una causa subyacente, acuñándose el término trombocitopenia inmune primaria, en lugar de púrpura trombocitopénica idiopática.

- Se estableció como criterio diagnóstico un conteo plaquetario inferior a $100 \times 10^9/L$
- El término trombocitopenia inmune secundaria se propuso con la finalidad de incluir todas las formas de trombocitopenia inmunes a excepción de la primaria. La importancia clínica de esta decisión se debe a la historia natural y los distintos tratamientos. Así como la necesidad de transfusión de concentrados plaquetarios.
- Se modifica las fases de la enfermedad, eliminando el término agudo el cual hacía énfasis a la evolución autolimitada de la enfermedad. Modificando este término a recién diagnóstico, se introduce nueva categoría llamada “TI Persistente” la cual integra a todos los pacientes con TI con duración entre 3 a 12 meses. El término TI crónico se reserva para pacientes con duración mayor a 12 meses.
- Antiguamente la clasificación de severidad (media, moderada y grave) se elimina, permaneciendo sólo el término grave el cual se reserva a aquellos pacientes con alto riesgo de sangrado.

Tabla 1. Modificación histórica de trombocitopenia inmune.

Crterios históricos
Conteo plaquetario de diagnóstico $<150\ 000 / uL$
Tipos de TI
TI Primaria: Trombocitopenia mediada inmunologicamente en ausencia de una causa subyacente
TI Secundario: Trombocitopenia mediada inmunologicamente asociada a una condición subyacente
Fases de TI
Aguda: Duración de trombocitopenia <6 meses
Crónica: Duración de trombocitopenia >6 meses
Severa: Conteo plaquetario $<20\ 000 u/L$

Crterios de International Working Group
Conteo plaquetario diagnóstico de $<1000\ 000/uL$
Tipos de TI
TI Primaria: trombocitopenia mediada por respuesta inmune en ausencia de otra causa
TI Secundaria: Trombocitopenia mediada inmunologicamente asociada a una condición subyacente
Fases de TI
Recién diagnóstico: duración de trombocitopenia menor de 3 meses
Persistente: Duración trombocitopenia 3-12 meses
Crónica: Duración de trombocitopenia >12 meses

Fuente : Grace RF, Long M, Kalish LA, Neufeld EJ. Applicability of 2009 international consensus terminology and criteria for immune thrombocytopenia to a clinical pediatric population. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Feb;58(2):216-20. doi: 10.1002/pbc.23112

Epidemiología

La trombocitopenia inmune es un desorden autoinmune que se presenta con una incidencia mundial en población pediátrica de 3 a 5 de cada 100, 000, ⁽⁵⁾ de estos casos se estima que solo un tercio cursa con evolución crónica. ⁽⁶⁾ La TI afecta a cualquier grupo etario, con un pico máximo en la edad pediátrica entre 1 a 6 años de edad.⁽⁷⁾

Se estima una prevalencia mundial de 0.4 a 0.5 por cada 10 000. En cuanto al género los hombres se ven mas frecuentemente afectados en la población pediátrica, con inversión de esta relación en la adolescencia. Se ha encontrado asociación estacional, con una incidencia del doble de los casos en primavera que en verano. (8)

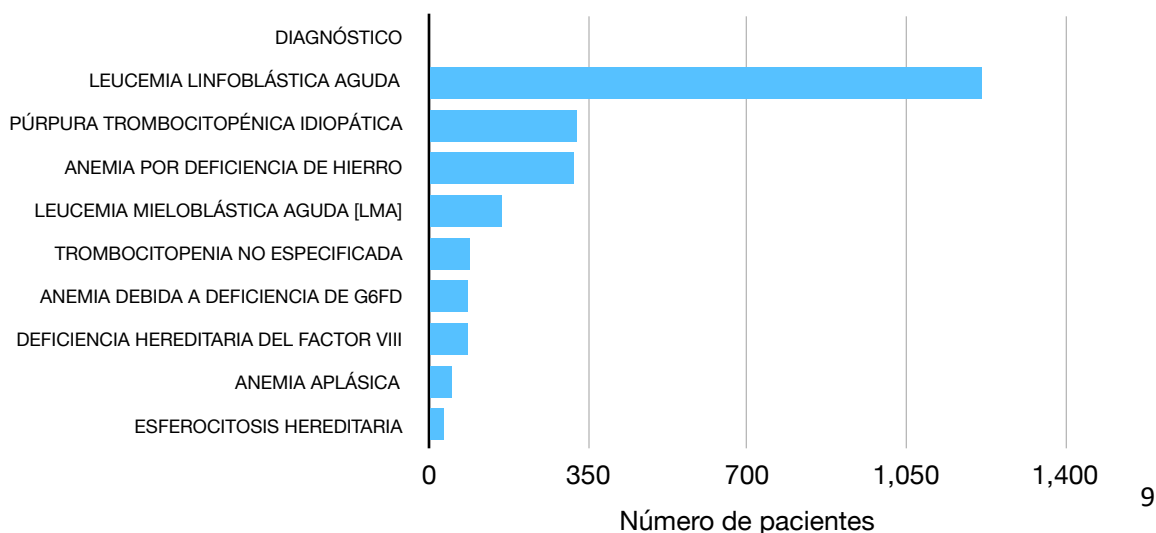
México

En cuanto a la epidemiología de TI en México de acuerdo a las cifras obtenidas a través de la herramienta estadística cubos dinámicos de la Dirección General de Información en Salud (DGIS) los egresos hospitalarios a nivel nacional del año 2019 en población menor de 19 años con diagnóstico de acuerdo a la clasificación de CIE-10 (púrpura trombocitopénica idiopática (D693), Trombocitopenia no especificada (D696), trombocitopenia en estudio (D473), representan 1.4 casos por cada 1000 egresos hospitalarios a nivel nacional, y en cuanto al estado de Morelos se presentan 2,5 casos por cada 1000 egresos hospitalarios.

Hospital del Niño Morelense

En el Hospital del niño morelense la trombocitopenia inmune es una de las principales causas de consulta al servicio de hematología pediátrica. De acuerdo con la información proporcionada por el servicio de estadística en el periodo del 2016 al 2018. La principal causa de consulta de acuerdo a la clasificación de CIE-10 a este servicio fue leucemia linfoblástica aguda, sin embargo la trombocitopenia inmune establecida por el cie-10 como purpura trombocitopénica ocupó el tercer lugar, y la trombocitopenia no especificada se encuentra en los 10 primeras causas de consulta. En la gráfica se ejemplifica los principales motivos de consulta al servicio de hematología del Hospital del Niño Morelense.

Grafica 1. Principales Causas de consulta en la especialidad de hematología del HNM en el periodo 2016 a 2018



Fuente: Hospital del niño morelense. Área de estadística

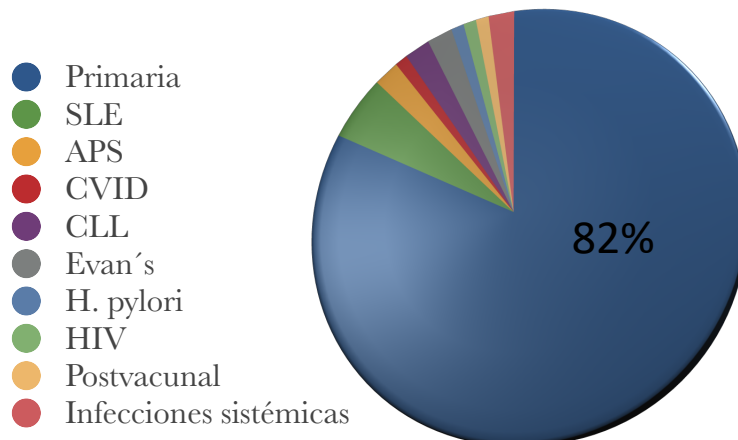
Etiología

De acuerdo a su etiología podemos clasificar la trombocitopenia inmune en: primaria y secundaria. La trombocitopenia inmune primaria (TIP) se origina debido a la presencia de autoanticuerpos antiplaquetarios, con subsecuente destrucción de plaquetas mediada por células T y función de megacariocitos alterada. (10)

En cambio la TI secundaria se desencadena por enfermedades predisponentes ya sean heredadas o adquiridas como; infecciones crónicas, en las que resaltan *Helicobacter pylori*, infección por VIH o enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide, por mimetismo molecular que da lugar a autoanticuerpos antiplaquetarios de reacción cruzada. La trombocitopenia inmune primaria constituye el 80% de los casos el 20% remanente corresponde a trombocitopenia inmune secundaria.(9)

Como ocurre con la mayoría de las enfermedades inmunitarias adquiridas, se propone que una combinación de predisposición genética, desregulación inmunitaria y alteraciones ambientales son las causales de precipitar la autoinmunidad. Aunque el evento incitador que rompe la tolerancia inmune no se conoce con exactitud, se ha atribuido a las infecciones como probables desencadenantes.(10)

Gráfica 2. Representación de porcentaje de trombocitopenia inmune primaria y secundaria.



Fuente: Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009 Jun 25;113(26):6511-21. doi: 10.1182/blood-2009-01-129155. Epub 2009 Apr 24. PMID: 19395674; PMCID: PMC2710913.

Fisiopatología

La trombocitopenia inmune es una enfermedad heterogénea caracterizada por una destrucción plaquetaria y la subsecuente presencia de trombocitopenia. La fisiopatología de esta enfermedad no es del todo conocida, distintos factores sugieren que esta destrucción se encuentra mediada por una respuesta inmune.

Anticuerpos y células B

Los pacientes con TI producen anticuerpos IgG antiplaquetarios (de menor medida IgM o IgA), los cuales se unen a las glicoproteínas de la superficie plaquetaria, particularmente a GP_{IIb/IIIa} (GPIIb-IIIa) y GPIb-IX-V marcando a las plaquetas para ser fagocitadas en el bazo, hígado o ambos por activación de receptores FC_γ, controlados por tirosinquinasa esplénica. Los antígenos fagocitados son presentados mediante el complejo mayor de histocompatibilidad clase II a los receptores de células T. ⁽¹¹⁾ La mayoría de los anticuerpos detectados en los pacientes con TI son dirigidos contra α B3 en un 70 a 80%. y el 20 a 40% presentan especificidad contra cualquier complejo GPIb ⁽¹²⁾.

La baja detección de anticuerpos contra glucoproteínas plaquetarios (siendo el 60% de los pacientes en quienes se han encontrado) ha sugerido la existencia de otros mecanismos patológicos. Entre ellos podemos destacar la presencia de anticuerpos contra proteínas citosólicas, lo que puede sugerir que las plaquetas sufran degradación proteica por células presentadoras de antígeno. De forma más reciente se ha propuesto el involucro de otros mecanismos en la producción de anticuerpos como lo son los antígenos de actividad cruzada, mutación somática y defectos en la eliminación de autorreactivos clonales de células B, así como el estrés oxidativo que favorece la producción de autoanticuerpos. ⁽¹³⁾

Células T

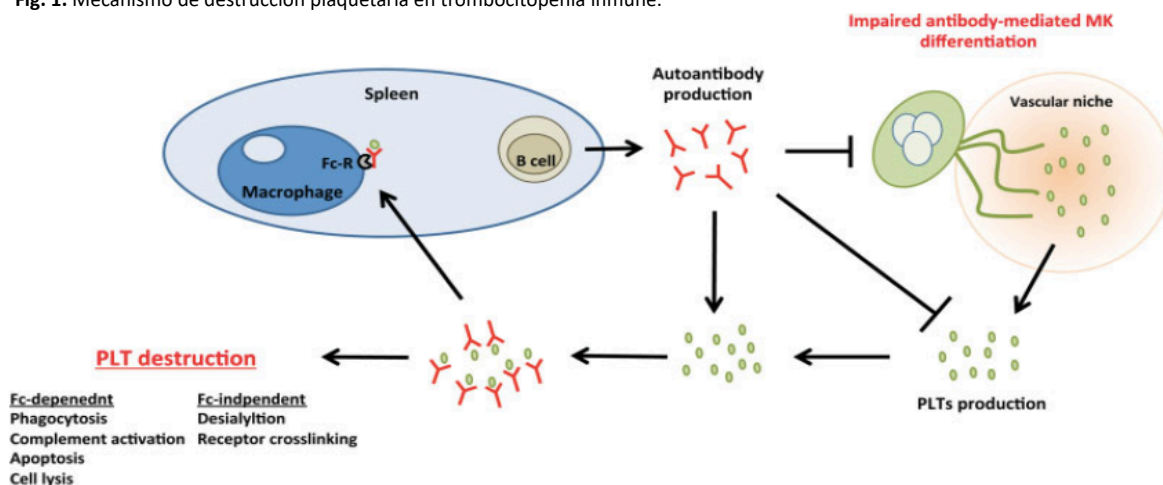
En pacientes con TI se ha descrito células T anormales, incluyendo una reactividad aumentada de las células T adyuvantes (Th) contra las plaquetas y una circulación disminuida de CD4, CD25, Fox P3, CD4, Th0 y actividad de Th1.

Se ha encontrado un aumento de CD8 en la circulación periférica de los pacientes, los cuales se ha demostrado in vitro producen lisis de plaquetas, y se pueden acumular en la médula ósea donde pueden inhibir la trombopoyesis. ⁽¹⁴⁾

Se ha demostrado la presencia de Cel T CD3 en pacientes con TI estas presentan una menor tasa de apoptosis y una mayor expansión clonal, produciendo un aumento en la secreción de citocinas como IL-2, INF- γ e IL-10, las cuales pueden ser responsables de los niveles disminuidos de CD4, CD25, FoxP3 en pacientes con enfermedad activa.

El papel de las células T reguladoras se ha estudiado como un papel clave en el inicio de la patogénesis de la TI, los niveles disminuidos de estos y su función deteriorada refleja una inmunidad celular desregulada que conlleva a una destrucción autoinmune de plaquetas.

Fig. 1. Mecanismo de destrucción plaquetaria en trombocitopenia inmune.



Fuente Marini I, Bakchoul T. Pathophysiology of Autoimmune Thrombocytopenia: Current Insight with a Focus on Thrombopoiesis. Hamostaseologie. 2019 Aug;39(3):227-237. doi: 10.1055/s-0039-1678732

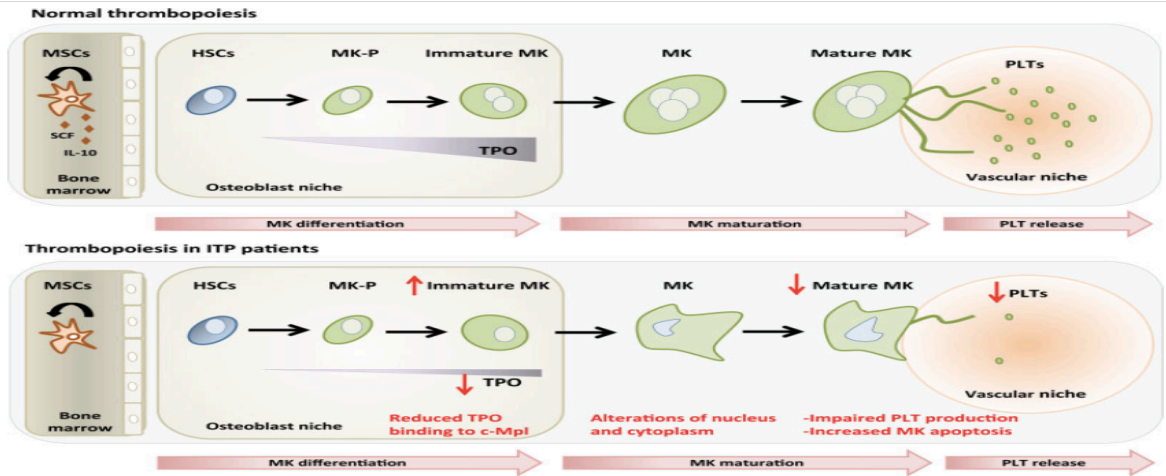
Megacariopoyesis

La megacariopoyesis (MK) se realiza de forma principal en la médula ósea, donde es regulada por citocinas específicas, moléculas de adhesión y factores de crecimiento lo que permite la maduración de megacariocitos y liberación de pro-plaquetas. La MK se ve fuertemente afectada en TI por deterioro en el desarrollo y liberación de plaquetas.

Adicionalmente dos tercios de los pacientes con TI presenta autoanticuerpos plasmáticos que son capaces de inhibir la maduración de megacariocitos de células progenitoras hematopoyéticas CD34+ e inducen apoptosis in vitro.

Los niveles de plasma de TPO generalmente son normales en pacientes con TI comparados con aquellos con otras enfermedades trombocitopénicas, mientras que los niveles de otras citocinas reguladoras de MK se encuentran elevadas como lo son IL-6 e IL-11. La causa de los niveles disminuidos de TPO aún no están claros pero la TPO puede degradarse junto con el aumento de la destrucción de plaquetas portadoras de anticuerpos (13)

Fig. 2. Trombopoyesis alterada en pacientes con trombocitopenia inmune.



Fuente: Marini I, Bakchoul T. Pathophysiology of Autoimmune Thrombocytopenia: Current Insight with a Focus on Thrombopoiesis. Hamostaseologie. 2019 Aug;39(3):227-237. doi: 10.1055/s-0039-1678732

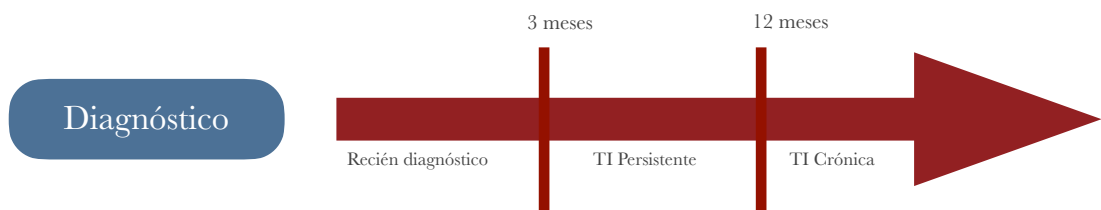
Clasificación

La trombocitopenia inmune se ha clasificado de acuerdo a la historia natural de la enfermedad antiguamente como se comentó previamente solo subdividida en dos grupos; aguda y crónica, la primera abarcaba desde el momento de diagnóstico hasta los 6 meses y se consideraba crónica si presentaba duración mayor a este periodo.

De acuerdo a la guía de TI de 2019 de la Academia Americana de Hematología la TI se clasifica según el tiempo de evolución a partir del momento de diagnóstico en tres grupos (Figura 3). (15)

1. Trombocitopenia inmune de recién diagnóstico: Se considera aquella trombocitopenia con menos de 3 meses de evolución
2. Trombocitopenia inmune persistente: Aquella que presenta una duración de 3 meses a 12 meses
3. Trombocitopenia inmune crónica: Duración de TI por más de 12 meses posterior al diagnóstico, sin conseguir remisión de la enfermedad.

Fig. 3. Esquema de clasificación de Trombocitopenia inmune



Fuente: Realización propia

Cuadro Clínico

Como principal dato clínico se encuentra la presencia de sangrado, este se presenta de forma variable el cual puede ser cutáneo, mucoso o presentarse como sangrado activo en forma de: epistaxis, hematuria, hemorragia digestiva, menorragia, gingivorragia. (16)

A continuación se desglosa en la tabla 2 las definiciones y localización de las distintas manifestaciones hemorrágicas de acuerdo a la guía de práctica clínica.

Tabla 2. Manifestaciones hemorrágicas en trombocitopenia inmune primaria.

Localización de la hemorragia	Manifestación	Definición
Piel (Epidermis y dermis)	Petequias	Hemorragia puntiforme de coloración roja (recientes) o púrpura (de más días de duración) en la piel, con un diámetro de 0.5 a 3 mm que no desaparecen con la presión y que no son palpables
	Equimosis	Hemorragias en parches rojos, azules, púrpuras o verde-amarillentos planos redondeados o irregulares de mayor tamaño que una petequia
Piel (tejido subcutáneo)	Hematoma	Acumulación de sangre localizada y voluminosa frecuentemente con cambios de coloración de la piel
	Bula	Lesion circunscrita con contenido hemático >5mm y más grande que una vesícula
Mucosas	Epistaxis	Cualquier hemorragia nasal ya sea anterior o posterior, uni o bilateral
	Hemorragia gingival	Cualquier hemorragia en encías
	Hemorragia conjuntiva	Puntillo hemorrágico o equimosis en la conjuntiva
	Hematuria	
Músculos y tejidos blandos	Hematoma	Cualquier colección de sangre localizada visible, palpable o visible por imagen, que puede disecar planos de las fascias

Fuente: Diagnóstico y tratamiento de trombocitopenia inmune primaria Guía de Referencia Rápida: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2019 Disponible en: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>

La guía de práctica clínica nacional se recomienda, realizar la valoración clínica con base al grado de manifestaciones hemorrágicas, utilizando escalas validadas entre las que se encuentran

1. Escala de Page para seguimiento de TIP; en ella se evalúa la localización y grado de hemorragia
2. Escala de Buchanan y Adix modificada para riesgo hemorrágico en TIP en pediatría: en ésta escala se establece el grado hemorrágico en: menor, leve, moderado, grave y potencialmente fatal. (17)

Tabla 3. Escala de Buchanan y Adix modificada, para riesgo hemorrágico en TIP en pediatría.

Grado	Equivalencia de riesgo	Clínica
0	Ninguno	Sin nuevas hemorragias
1	Menor	Pocas petequial (<100 totales) y/o < pequeños hematomas (<3 cm de diámetro) Sin hemorragia de mucosas
2	Leve	Muchas petequias (>100 total) y/o > 5 hematomas grandes (>3 cm de diámetro)
3	Bajo riesgo Moderado	Costras hemáticas en fosas nasales, púrpura oral no dolorosa, petequias orales / palatinas, púrpura bucal en molares solamente, epistaxis leve, duración < 5 minutos.
	Alto riesgo Moderado	Epistaxis > 5 minutos, hematuria, hematoquecia, púrpura oral dolorosa, menorragia significativa
4	Grave	Hemorragia mucosa o sospecha de hemorragia interna (cerebral, pulmonar, muscular, articular), que requiere atención o intervención médica inmediata
5	En riesgo vital / fatal	Hemorragia intracraneal o hemorragia de cualquier localización que comprometa la vida

Fuente: Diagnóstico y tratamiento de trombocitopenia inmune primaria Guía de Referencia Rápida: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2019 Disponible en: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>

Diagnóstico

La trombocitopenia inmune se diagnostica de forma primaria de acuerdo a hallazgos clínicos siendo de éstos las manifestaciones hemorrágicas las más comunes. La presentación clínica típica la encontramos en un niño previamente sano quien presenta rash purpúrico, aparición de hematomas con facilidad o sangrado de mucosas; cómo gingivorragia y epistaxis las cuales se encuentran presentes en un tercio de los pacientes. Otros sitios de sangrado incluye tracto gastrointestinal, vaginal, urinario, en conjuntivas o retiniano.

Los hallazgos de laboratorio se caracterizan por un conteo plaquetario menor de $100 \times 10^9/L$, (usualmente se encuentra 20 a $30 \times 10^9/L$), y valores normales para la edad en el resto de las líneas celulares. Sin embargo el 15% de los pacientes pueden presentar de forma simultánea anemia secundaria a la presencia de sangrado. Los tiempos de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina se encuentran dentro de la normalidad, sin embargo el tiempo de sangrado que es un parámetro directo de la función plaquetaria se encuentra prolongado. ⁽¹⁸⁾ La Asociación Americana de Pediatría la realización de los siguientes estudios paraclínicos comentados en la tabla 4.

Tabla 4. Estudios solicitados al momento de sospecha diagnóstica en pacientes con TI.

Estudios solicitados al momento de sospecha diagnóstica en pacientes con TI
Hemograma y recuento de reticulocitos
Frotis sanguíneo
Estudios de hemostasia: Tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, fibrinógeno
Grupo, Rh y Coombs directo
Inmunoglobulinas
Estudio microbiológico de citomegalovirus, virus de Epstein Barr, parvovirus B19, herpes simple, herpes 6, VIH, hepatitis B y C
Química sanguínea
Sedimento urinario
Estudio morfológico de médula ósea por punción aspirativa. Indicado en todos los niños que presenten alguna de las siguientes condiciones; clínica que no sea la típica, si hay otras citopenias en el hemograma, aquellos sin respuesta a tratamiento de primera línea

Fuente: Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, Cuker A, Despotovic JM, George JN, Grace RF, Kühne T, Kuter DJ, Lim W, McCrae KR, Pruitt B, Shimanek H, Vesely SK. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Dec 10;3(23):3829-3866. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966.

Diagnóstico diferencial

Se recomienda realizar diagnóstico diferenciales, estos se pueden considerar de acuerdo a edad de presentación; en niños mayores de 10 años se debe buscar en primera instancia signos de enfermedades reumatológicas, tales como lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido. A diferencia de los menores de 1 año en quienes se debe descartar trombocitopenia congénita así como síndromes de falla medular indagando en antecedentes familiares, anormalidades óseas, cambios cutáneos, anormalidades faciales y otras manifestaciones no hemorrágicas asociadas a estas patologías. También se deben descartar la presencia de enfermedades infecciosas como VIH, hepatitis C, VEB, CMV, Parvovirus B19 mismas que se han considerado detonantes de cuadros de TI. La identificación de estos factores no modifican el tratamiento clínico se debe considerar que la trombocitopenia puede presentarse como parte del cuadro clínico de varias inmunodeficiencias, entre ellas resalta la inmunodeficiencia severa combinada, así como defectos humorales, en los que se encuentra la inmunodeficiencia común variable. (18)

Tratamiento

Las estrategias terapéuticas para la TI consisten en estimular la producción plaquetaria para incrementar la cantidad de plaquetas en sangre, aumentar su vida media, y disminuir la respuesta autoinmune mediante ataque a anticuerpos autoreactivos productores de la destrucción plaquetaria.

Tratamiento de primera línea

El efecto primario de esta línea de tratamiento es la disminución de autoanticuerpos plaquetarios a través de receptores Fcγ. En esta línea se engloba el uso de corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosa y Anti-D.

Corticoesteroides

Se considera la terapia estándar inicial, son derivados farmacológicos de hormonas glucocorticoesteroides, estos se unen a receptores citosólicos modulando una gran variedad de genes. Su mecanismo de acción se basa en disminuir la producción de anticuerpos, inhiben IL-2 y en consecuencia reducen la activación de linfocitos T que generan citotoxicidad contra las plaquetas y megacariocitos además de disminuir el sangrado por disminución de fuga capilar.

Prednisona Vs Dexametasona

El régimen más común es el uso de prednisona vía oral 0.5-2.0 mg/kg/día, por 2 a 4 semanas. Recientemente, han surgido datos sobre cursos más cortos de dosis altas esteroides como la dexametasona. El fundamento del uso de dexametasona, se basa en la capacidad de proporcionar una cantidad equivalente de terapia con corticoesteroides pero con un periodo de exposición más corto. La dosis estándar es de 40 mg al día durante 4 días con ciclos repetidos mensualmente basados en el recuento plaquetario. La respuesta completa a los 6 meses no varía con el caso de dexametasona o prednisona. La única diferencia significativa radica en un aumento en la respuesta inicial general para el día 14 en pacientes que recibieron dexametasona. ⁽¹⁹⁾

Se debe evitar usos largos de corticoesteroides debido a los efectos adversos asociados como lo son: osteoporosis, diabetes, hipertensión, ganancia de peso, se ha sugerido que aquellos pacientes en los cuales no se logra mantener conteos plaquetarios adecuados esta considerado el uso de IG-IV ⁽²⁰⁾

Inmunoglobulina intravenosa

La inmunoglobulina intravenosa es un derivado plasmático combinado de donantes humanos. Su mecanismo de acción radica en el bloqueo de los receptores Fc de macrófagos en el sistema reticuloendotelial, además de disminuir el nivel de anticuerpos y suprimir linfocitos T.

El esquema más utilizado es 1 gr/kg/dosis por 1 o 2 días o 0.4 gr/kg/día por cinco días. En estudios multicéntricos se ha demostrado que la dosis de 1 gr/kg/dosis en comparación a 0.5 gr/kg/dosis resulta en una respuesta plaquetaria más rápida.

Un aumento del recuento plaquetario se espera dentro de las 24 a 48 horas posterior a su administración en el 85% de los pacientes. Sin embargo la respuesta puede ser transitoria con una duración no mayor de 3 a 4 semanas, lo que impulsa a una terapia adicional una vez que el recuento de plaquetas cae por debajo de $30 \times 10^9/L$ (21)

Se debe tener precaución con los efectos adversos de este medicamento principalmente los asociados a su administración, las cuales dependen principalmente de la velocidad de infusión. Cuando se administra de acuerdo con la información de prescripción la IGIV generalmente es bien tolerada, se describe los efectos secundarios mas comunes como cefalea, artralgia, dolor lumbar. Las complicaciones graves principalmente son eventos trombóticos, los cuales rara vez se presentan. (22)

Se ha demostrado en estudios multicéntricos la comparación de IGIV con corticoesteroides, existiendo una adecuada respuesta equivalente entre ellas, sin embargo la mayoría de los pacientes tienen un conteo plaquetario mayor a $20 \times 10^9/L$ entre 24 a 72 horas con IG-IV que contra anti-D o corticoesteroides. Sin embargo no se ha demostrado que esta respuesta más rápida con IG-IV sea clínicamente significativa.(23)

Inmunoglobulina Anti-D

Se trata de una inmunoglobulina contra el antígeno D de los eritrocitos, es un tratamiento de primera línea en aquellos pacientes Rh positivos, no esplenectomizados, con coombs directo negativo. Actúa uniéndose al antígeno eritrocitario Rh cubriendo al eritrocito y

éste es fagocitado por macrófagos por medio de receptores Fc en el sistema reticuloendotelial del bazo, con ello evita la destrucción de las plaquetas por bloqueo de receptores FC.

Su dosis es de 50 a 75 ug/kg, siempre considerar que es necesaria la premedicación con paracetamol o esteroides. En un estudio de meta análisis se comprobó que el uso de inmunoglobulina anti-D se asoció con una reducción temprana de la tasa de respuesta (24-72horas) para umbrales de plaquetas de 20 a $50 \times 10^9/L$. En comparación del uso de inmunoglobulina intravenosa se reporta un menor riesgo en efectos adversos moderados, sin embargo presenta con mayor frecuencia hemolisis. (24)

Tabla 5. Comparación de los distintos tratamientos de primera línea en TIP.

Comparación de tratamiento de primera línea					
Fármaco	Dosis	Mecanismo de Acción	Porcentaje de respuesta	Tiempo de respuesta	Efectos adversos
Corticoesteroide	Prednisona 1-2 mgkdosis vía oral x 14 días Metilprednisolona 30 mgk (max 1 gr) IV día x 3 día	-Disminución producción de anticuerpos -Bloqueo fagocitosis -Aumento producción plaquetaria	72-88%	2-7 días	Gastritis, aumento apetito, aumento de peso, hipertensión, hiperglucemia, cambio en comportamiento
Inmunoglobulina intravenosa	0.8-1 gk IV durante 4-8 hrs	Bloqueo de opsonización plaquetaria por vía reticuloendotelial	>80%	1-2 días	Fiebre, rash, reacciones alérgicas, vómito, náusea, cefalea, meningitis aséptica, vértigo, hemolisis
Anti-D	50-75 ugKg IV	Bloqueo de los receptores FC	65-82%	50% pacientes en 24 hrs	Fiebre, escalofríos, cefalea, hemolisis,

Fuente: Khan, A. M., Mydra, H., & Nevarez, A. (2017). Clinical Practice Updates in the Management Of Immune Thrombocytopenia. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*, 42(12), 756–763.

Tratamiento de Segunda línea

Esplenectomía

Se considera como indicación de esplenectomía a las TI de diagnóstico reciente o persistente ante urgencia hemorrágica con riesgo vital que no responde a tratamiento previo, TI crónica ante urgencia hemorrágica con riesgo vital, mayores de 5 años refractarios a tratamiento previo. La esplenectomía laparoscópica se prefiere ante cirugía abierta por tratarse de un procedimiento seguro con bajas tasas de mortalidad y morbilidad. Los pacientes asplénicos son susceptibles a infecciones oportunistas, razón por la cual todos los pacientes deben recibir vacunas preoperatorias para bacterias encapsuladas. Un factor particularmente importante es el aumento del riesgo de eventos de tromboembolia. Se estima una tasa de curación de 70 a 80% de los niños.⁽²⁵⁾

Agentes inmunosupresores

Rituximab

Se ha encontrado una respuesta del 60% de los pacientes a este medicamento y hasta un 40% de respuesta completa ocurriendo entre la 1-2 a 6-8 semanas. Su mecanismo de acción se basa en la depresión de clones de células B autorreactivas CD20 positivas, con disminución consecuente de anticuerpos.

Antagonistas de los receptores de la trombopoyetina

Eltrombopag

Es una molécula TPO-RA no peptídica de administración oral. Su mecanismo de acción se basa en la interacción con el dominio transmembrana del R-TPO humano e inicia las cascadas de señalización similares pero no idénticas a las de la trombopoyetina endógena (TPO), induciendo la proliferación y diferenciación de los megacariocitos desde las células progenitoras de la médula ósea.

En estudios multicéntricos se ha demostrado su uso en población pediátrica de 1 a 17 años con TIP crónica o persistente, donde se encontró que su administración por 1 a 6 semanas ha alcanzado un conteo plaquetario de 50 a 10 en el 62% de los pacientes. (26)

Agente inmunosupresor

Azatioprina

Se considera el inmunosupresor de mayor uso en pacientes con trombocitopenia inmune refractaria, con uso de dosis 1-4 mg/kg/día en promedio 2 mg/kg/día con dosis máxima de 150 mg. Su mecanismo de acción radica en supresión de linfocitos T. Produce respuestas mayores al 25% y la mayoría de ellas sostenidas. La azatioprina tiene un efecto lento y debe ser administrado por un mínimo de 6 meses antes de considerar falla al tratamiento.

Tabla 6. Comparación de los distintos tratamientos de segunda línea					
Tratamiento	Dosis	respuesta	Tiempo de respuesta	Duración de respuesta	Efectos adversos
Rituximab	100 - 375 mg/m ² IV semanal x 4 dosis	33-100%	3 semanas	12.8 meses	Prurito, fiebre, escalofríos, infecciones, hipogammaglobunemia
Esplenectomía	No aplica	PR 9.2% Cr 86.3% R: 15.8%	1 día	72-80% mantiene RC al menos 4 años	Complicaciones perioperatorias, sangrado, daño pancreático, infecciones, trombosis
Romiplostin	1-10 ug/kg SC semanal	CR: 74.4% DR 52%	4.5 semanas	TR 23%. Remisión en 5%	Cefalea, infecciones vías respiratorias altas, epistaxis, contusión, trombocitosis, fiebre
Eltrombopag	1-6 años: 25 mg/día VO >6 años 50 mgs VO	R: 62-75 % SR 36-41%	7 semanas	Remisión 5%	Cefalea, diarrea, enzimas hepáticas elevadas, epistaxis, contusión, trombocitos
Dapsona	1-2 mg/kg VO	50-60%	57 días	Recaída al suspender tratamiento	Hemolisis, Rash, hepatitis, methemoglobinemia
Azatioprina	2-3 mg/Kg/día VO				Neutropenia

Fuente: Khan, A. M., Mydra, H., & Nevarez, A. (2017). Clinical Practice Updates in the Management Of Immune Thrombocytopenia. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management*, 42(12), 756–763.

Definición de respuesta a tratamiento

De acuerdo al panel de The International Working Group la definición de respuesta a tratamiento debe reflejar idealmente la importancia clínica de sangrado y calidad de vida, en vez de únicamente el conteo plaquetario. Sin embargo el conteo plaquetario es una medida útil de la respuesta objetiva a tratamiento así como fácil de comparar. Por ello se define la respuesta a tratamiento como:

- **Respuesta completa (CR)** se define como cualquier conteo plaquetario de al menos $100 \times 10^9/L$
- **Respuesta parcial (R):** se define como conteo plaquetario entre 30 a $100 \times 10^9/L$ o al menos el doble de conteo inicial de plaquetas.
- **Sin respuesta (SR):** se define como conteo plaquetario menor de $30 \times 10^9/L$ o menor al doble del conteo inicial.

Tiempo de respuesta.

El tiempo de respuesta del incremento del conteo plaquetario es una importante variable dentro del manejo, éste varía principalmente de acuerdo al mecanismo de acción de los diferentes fármacos utilizados. La frecuencia de control de los recuentos plaquetarios y el momento de evaluación de la respuesta se relaciona con la cinética de cada tratamiento. La Sociedad Americana de Hematología clasifica el tiempo de respuesta de acuerdo con el tiempo transcurrido en lograr el objetivo terapéutico posterior al inicio del tratamiento considerando puntos de corte: 1 semana, 1 mes, 6 meses, 12 meses, en el cual el paciente logra un recuento plaquetario mayor de 30 000 plaquetas o duplica su recuento basal. Se considera un paciente corticodependiente el que requiere uso crónico de prednisona o ciclos frecuentes de esteroide para mantener el conteo plaquetario mencionado anteriormente. Se considera remisión de la enfermedad cuando el conteo plaquetario mayor de 100 000/mm³ en menos de 12 meses. (27)

Tabla 7. Duración de la respuesta a tratamiento.

Respuesta a tratamiento	
Respuesta temprana	Conteo plaquetario mayor de 30 000 y al menos el doble del recuento basal en 1 semana
Respuesta inicial	Conteo plaquetario mayor de 30 000 y al menos el doble del recuento basal en 1 mes
Respuesta duradera	Conteo plaquetario mayor a 30 000 y al menos duplicar el recuento basal en 6 meses
Remisión	Conteo plaquetario mayor a 100 000 en 12 meses

Fuente: Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, Cuker A, Despotovic JM, George JN, Grace RF, Kühne T, Kuter DJ, Lim W, McCrae KR, Pruitt B, Shimanek H, Vesely SK. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Dec 10;3(23):3829-3866. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966.

Riesgo de Cronicidad.

Rosthoj et al. (28) reporta una tasa de recurrencia en el 26% de los casos tratados con inmunoglobulina intravenosa 1 gr/kg/día por 2 días y 40% en los casos tratados con pulsos intravenosos de metilprednisolona a dosis de 30mg/kg/día por 2 días. Se ha reportado que el uso de IGIV ha sido superior en el aumento plaquetario, sin embargo no se ha identificado diferencias en término de recurrencia. (28)

Se ha demostrado que la cronicidad se presenta más frecuentemente en mujeres, en casos sin una historia previa de infección, en casos con cuenta plaquetaria menor de $20 \times 10^9/L$ al momento de diagnóstico, así como pacientes mayores de 10 años y aquellos que recibieron tratamiento previamente (28)

2. JUSTIFICACIÓN:

La trombocitopenia inmune primaria es una enfermedad de origen inmunológico que se manifiesta por sangrados que pueden ser graves y representa una de las primeras causas de consulta en el servicio de hematología de nuestro hospital, por ello es fundamental conocer los tratamientos que puedan curar o mejorar esta condición y que tenemos disponible en nuestro medio.

La historia natural de la trombocitopenia inmune primaria presenta una evolución favorable con remisión espontánea de la misma en dos tercios de los pacientes diagnosticados en el mundo; sin embargo el 20 a 30% de estos cursaran con una evolución crónica por lo anterior conocer la respuesta al tratamiento es fundamental para tratar de disminuir la tasa de cronicidad y las complicaciones inherentes al padecimiento y tratamiento farmacológico en este estudio se busca analizar los tratamientos de primera línea empleados para el tratamiento de la TI en esta unidad hospitalaria con el fin de identificar cual tiene mejor tiempo y duración de la respuesta, menos complicaciones y menor tasa de cronicidad según los parámetros de las guías nacionales e internacionales.

Si bien en el año 2016 se realizó en este hospital un estudio retrospectivo de 3 años con análisis de la respuesta al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y/o corticoides en purpura trombocitopenica autoinmune no se logró demostrar de forma estadísticamente significativa el beneficio de cada tratamiento. Por lo anterior se considera pertinente ampliar la información obtenida y analizar la respuesta a tratamiento de primera línea así como la evolución clínica según los parámetros de evaluación actualmente vigentes a nivel mundial (tiempo de respuesta, duración de respuesta y riesgo de cronicidad, complicaciones), en cuanto a la respuesta que presentan y los efectos adversos de cada medicamento, ampliando el estudio y reportar la epidemiología y antecedente de importancia en nuestra población hospitalaria con diagnóstico de trombocitopenia inmune.

3. OBJETIVOS

Objetivo General

Analizar la respuesta a tratamiento de primera línea en pacientes con diagnóstico confirmado de trombocitopenia inmune primaria atendidos en el Hospital del Niño morelense en el periodo de enero 2016 a diciembre de 2018.

Objetivos Específicos

- 1.- Caracterizar la población de pacientes con diagnóstico confirmado de trombocitopenia inmune primaria
- 2.- Describir el cuadro clínico y los antecedentes de importancia de la población estudiada
- 3.- Analizar el tiempo de respuesta a tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y esteroide en pacientes con diagnóstico confirmado de trombocitopenia inmune primaria
- 4.- Identificar las complicaciones que presentan los pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune en los diferentes esquemas de tratamiento
- 5.- Describir la evolución de los pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune posterior a tratamiento
- 6.- Proponer un protocolo en cuanto manejo estandarizado en el Hospital del Niño Morelense de acuerdo a los resultados obtenidos

4. METODOLOGÍA

Diseño: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo para conocer la respuesta a diferentes tratamientos en niños con trombocitopenia inmune primaria

Población: Niños menores de 18 años con diagnóstico confirmado de trombocitopenia inmune primaria

Sitio: Hospital del Niño Morelense

Periodo: 01 de enero del 2016 al 31 diciembre 2018

Criterios de selección de la muestra:

Criterios de inclusión:

- Pacientes menores de 18 años que cumplan la definición operacional de trombocitopenia inmune primaria y cuyo diagnóstico se haya realizado en el Hospital del Niño Morelense en el periodo que comprende el estudio

Criterios de exclusión:

- Pacientes que recibieron tratamiento farmacológico para TI previo a su ingreso a la unidad hospitalaria
- Pacientes que recibieron transfusiones de concentrados plaquetarios previo al inicio de tratamiento de primera línea
- Pacientes que el tratamiento sea llevado en su hospital de referencia.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con expediente incompleto que no permita el adecuado análisis del tratamiento

Tabla 8 . Definición operacional de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	OPERALIZACIONIL IZACION	CATEGORÍA	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Número de años cumplidos según fecha de nacimiento.	Diferencia entre la fecha de nacimiento y la fecha del diagnóstico	Cuantitativa Continua	0: Años
Sexo	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer.	De acuerdo al fenotipo del paciente	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 : Hombre 1: Mujer
Sangrado	Manifestaciones hemorrágicas presentes al momento del diagnóstico, las cuales establecen el grado de severidad de sangrado	Información obtenida de acuerdo a Escala de Buchanan y Adix modificada	Cuaitativa Nominal	0.-ninguno 1.- Menor 2.-Leve 3.- Moderado 4.- Grave 5.- Fatal
Recuento plaquetario	Conteo plaquetario al momento de ingreso hospitalario	Información obtenida por medio de biomedica hemática	Cuantitativa Discreta	0.- mm3
Tratamiento de primera línea	Medicamento empleado de primera instancia con la intención de aumentar en conteo plaquetario	Medicamento farmacológico empleado de primera instancia indicado por médico tratante	Cualitativa nominal dicotómica	1.- Inmunoglobulina intravenosa 2.- Metilprednisolona 3.- Prednisona
Dosis aplicada	Cantidad de medicamento aplicada en base a las guías de trombocitopenia inmune	Unidades administradas del medicamento de primera línea	Cuantitativa Discreta	0.- mg/kg/dosis
Tiempo de revalorización	Periodo de tiempo posterior a la administración de medicamento y respuesta esperada de acuerdo a mecanismo de acción de cada fármaco	Días entre la fecha de administración de medicamento de primera línea y la fecha en la que se observa la respuesta esperada	Cuantitativa Discreta	0.-días
Elevación plaquetaria	Diferencia entre el conteo plaquetario al ingreso hospitalario y el conteo plaquetario posterior al tratamiento	Medición promedio entre la diferencia del recuento plaquetario al ingreso hospitalario y posterior al tratamiento	Cuantitativa Discreta	0.- mm3
Respuesta a tratamiento	Conteo plaquetario obtenido posterior al tiempo de revaloracion	Medición de plaqueta en mm3 posterior a tratamiento	Cualitativa Dicotómica	1.- Respuesta completa 2.- Respuesta 3.- Sin respuesta
Respuesta temprana	Conteo plaquetario valorado a la semana posterior a aplicación del tratamiento de primera línea.	Medición de plaqueta en mm3 posterior a la primera semana del tratamiento	Cualitativa Ordinal	1.-Sí 2.-No

Respuesta inicial	Conteo plaquetario valorado al mes posterior a aplicación del tratamiento de primera línea.	Medición de plaqueta en mm ³ posterior al primer mes del tratamiento	Cualitativa Ordinal	1.-Sí 2.-No
Respuesta duradera	Conteo plaquetario valorado a los 6 meses posterior a aplicación del tratamiento de primera línea.	Medición de plaquetas en mm ³ posterior a los seis meses del tratamiento	Cualitativa Ordinal	1.-Sí 2.-No
Remisión	Conteo plaquetario valorado a los 12 meses posterior a aplicación del tratamiento de primera línea.	Medición de plaquetas en mm ³ posterior a los doce meses del tratamiento	Cualitativa Ordinal	1.-Sí 2.-No
Corticodependiente	Necesidad de uso de corticosteroides para mantener cifras planetarias ideales	Medición de plaquetas en ug/l con uso prolongado de esteroide	Cualitativa Ordinal	1.-Sí 2.-No
Crónico	Conteo plaquetario valorado a los 12 meses posterior al diagnóstico sin alcanzar cifras planetarias mayores de 100 000	Medición de plaquetas en mm ³ posterior a los doce meses del tratamiento	Cualitativa Ordinal	1.-Sí 2.-No

Descripción general del estudio

Para lograr los objetivos propuestos en el presente trabajo se realizó un estudio descriptivo observacional retrospectivo. La información descrita se obtuvo de fuentes secundarias a través de los datos obtenidos por parte del servicio o unidad de informática del Hospital del Niño Morelense y que fueron extraídos de los registros del expediente electrónico (Histoclin)

La información se solicitó a la unidad de estadística del Hospital del Niño Morelense, mediante formato de solicitud de expedientes, aquellos pacientes que cumplieran con los diagnósticos de cie-10 que hacen referencia a trombocitopenia inmune primaria. En ellos se englobaron los diagnósticos de púrpura trombocitopénica idiopática (D693), Trombocitopenia no especificada (D696), trombocitopenia en estudio (D473). Comprendiendo un periodo de tiempo de 3 años abarcando desde 01 de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2018, se eligió este periodo de tiempo con el fin de evaluar la evolución de los pacientes en un lapso 12 meses posterior a la fecha de diagnóstico.

Se otorgó por parte de la unidad de estadística un total de 168 expedientes con los diagnósticos previamente descritos, de ellos 91 expedientes consultados, se realizó el diagnóstico de trombocitopenia inmune previo al año 2016. De los 77 expedientes restantes se eliminó 29 de acuerdo a los criterios de exclusión, con lo que se obtuvo una población total de 48 expedientes para nuestro protocolo.

Para cumplir los objetivos iniciales del trabajo se realizó la descripción de la población de estudio (N=48) considerando las características demográficas y características clínicas de los pacientes al debut de la enfermedad.

Para el análisis de la respuesta terapéutica en las diferentes modalidades de primera línea, se procedió a la evaluación de los siguientes parámetros:

1.- Evaluación inicial de la respuesta al tratamiento: Se analizó el conteo plaquetario antes del tratamiento y después de la administración del medicamento de primera línea que recibió el paciente. La respuesta al tratamiento se clasificó de acuerdo a la evaluación de las plaquetas en la segunda valoración, respuesta completa, respuesta parcial o sin respuesta.

2.- Evaluación de seguimiento: Esta evaluación consistió en la revisión de los recuentos plaquetarios subsecuentes de los pacientes en consulta externa de hematología a los 7 días, 30 días, a los 6 meses y a los 12 meses de acuerdo a éstos se categorizó la respuesta como temprana, inicial, duradera, remisión o cronicidad.

Viabilidad del proyecto

La investigación se realizó de acuerdo al análisis de expedientes obtenidos, con recopilación de los datos otorgados por laboratorio químico y de hematología del Hospital del Niño Morelense, en base a la Biometría hemática de cada uno de los pacientes a su ingreso hospitalario así como seguimiento en consulta externa de Hematología.

Análisis estadístico

Posterior a la obtención de los datos de los expedientes clínicos se procedió al análisis de los datos. Se capturó la información obtenida por parte de la unidad de estadística con los diagnósticos previamente citados, se obtuvo las variables de cada paciente las cuales se vaciaron en una hoja en formato Excel. Y se procedió al análisis a través de medidas de frecuencia y tendencia central para los datos demográficos y para los datos clínicos.

Se realizó un análisis por comparación de proporciones (análisis cuantitativo) de las diferentes respuestas al tratamiento de primera línea en los pacientes de recién diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria.

Consideraciones éticas

Para la realización de este estudio se solicitó la aprobación del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación. El estudio se realizó con la solicitud de los expedientes al servicio de estadística bajo las normas de confidencialidad establecidas respetando las leyes involucradas.

En base a la ley general de salud en su título quinto Investigación para la salud; de acuerdo en el artículo 96. Se busca la contribución al conocimiento de los procesos biológicos de los seres humanos, prevención y control de los problemas de salud que se consideran prioritarios en la población.

En este protocolo se realiza de acuerdo al marco normativo en México una investigación sin riesgo de tipo documental, retrospectivo y sin intervención.

5. RESULTADOS

Caracterización de la población

De acuerdo a los expedientes obtenidos por parte del servicio de estadística e informática, ingresaron al Hospital del niño Morelense un total de 77 pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria en el periodo de tiempo de estudio, de los cuales sólo 48 cumplen los criterios de inclusión establecidos en este protocolo.

De los 48 pacientes que ingresan a nuestro protocolo, con predominio en sexo masculino del 62.5%, con mayor prevalencia en la edad de 1 a 5 años en 43.7% del total de los pacientes. (Tabla 9)

Tabla 9. Distribución por edad y sexo

Edad	Femenino	Masculino	Total
< 1	6 (12.5%)	8 (16.6%)	14 (29.1%)
1-5	8 (16.6%)	13 (27.0%)	21 (43.7%)
6-10	3 (6.25%)	6 (12.5%)	9 (18.7%)
11-15	1 (2.0%)	2 (4.16%)	3 (6.25%)
>15	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Total	18 (37.5%)	30(62.5%)	48(100%)

Fuente: Realización propia

Antecedentes

Respecto a los antecedentes no se reportó antecedente familiar de trombocitopenia inmune primaria en ninguno de los casos, 29 pacientes presentaron antecedente de infección 4 semanas previas a inicio de sintomatología siendo las infecciones de vías respiratorias las más frecuentes seguido de infecciones gastrointestinales. En cuanto al antecedente de vacunación cabe señalar que no fue interrogado en 40 pacientes, de los 8 restantes en todos se documentó un evento de vacunación en los 5 meses anteriores, sin embargo con importancia a nuestro estudio, sólo 5 pacientes presentaron vacunación 4 semanas previas a la sintomatología con aplicación de vacuna BCG y Hepatitis B. (Tabla 10)

Tabla 10 Antecedentes de importancia en pacientes con Trombocitopenia inmune primaria

Patología inmune previa	Infección aguda reciente	Vacunación 4 semanas previas
N=1 (2.0%)	N=29 (60.4%)	N=5(10.4%)
Asma alérgica n=1 (2.0%)	Infección de vías respiratorias n=18 (37.5%)	BCG + Hepatitis B n=5 (10.41%)
	Infección gastrointestinal n=3 (6.25%)	
	Fiebre sin foco aparente n=8 (16.6%)	

Fuente: Realización propia

En cuanto antecedente de enfermedad viral, sólo en 26 pacientes se tomó panel viral, llama la atención que en estos paciente se tomó de forma irregular quedando incompleta la serología para algunas entidades, de las muestras que se obtuvieron no se reportó enfermedad activa para ningún paciente. Sólo con memoria a Parvovirus B19 en 4 pacientes, Citomegalovirus en 18 pacientes y Virus de Epstein Barr en 14 pacientes. (Tabla 11)

El abordaje para descartar la presencia de una inmunodeficiencia asociada fue de la misma forma irregular, se tomó únicamente perfil de inmunoglobulinas en 23 pacientes, de estos en 20 no se documentó ninguna alteración y en los 6 paciente restantes se reportó por laboratorio IgA menor de 25, sin embargo el diagnóstico para deficiencia selectiva de IgA se realiza con niveles menores de 7, siendo imposible asociar un diagnóstico de inmunodeficiencia en estos pacientes.

Tabla 11. Antecedentes de enfermedad viral en pacientes con Trombocitopenia inmune primaria

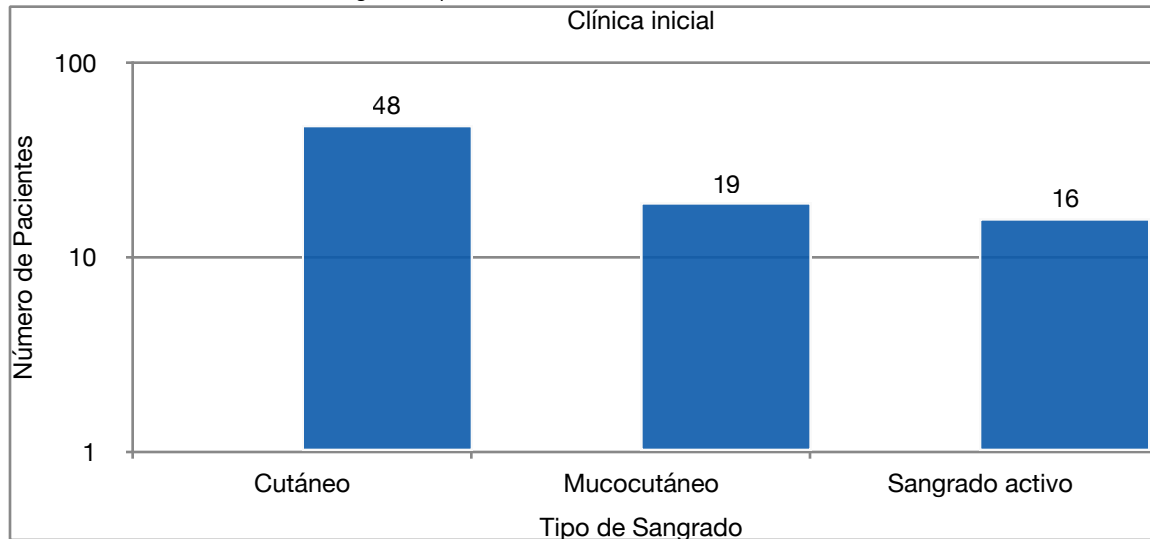
Enfermedad viral	Pacientes en los que se realizó aerología	Enfermedad activa	Memoria	Negativo
Parvovirus B19	19	0	4	15
Citomegalovirus	22	0	18	4
Virus de Epstein Barr	24	0	17	7
Hepatitis A	4	0	0	4
Hepatitis B	5	0	0	5

Fuente: Realización propia

Presentación clínica

Respecto a las características clínicas de los pacientes encontramos que se caracterizó principalmente por manifestaciones cutáneas, estando presente en el 100% de los casos, de estos predominó la presencia de petequias aisladas en el 45.8% pacientes, seguido de petequias y equimosis en 33.3% pacientes, sólo 14.5% presentaron equimosis aisladas y en el 6.25% sólo hematomas. Del total de los pacientes el 39.5% presentaron sangrado mucocutáneo y 33.3% del total de los pacientes presentaron sangrado activo como epistaxis, melena, hematemesis y hematoquecia (Gráfica 3).

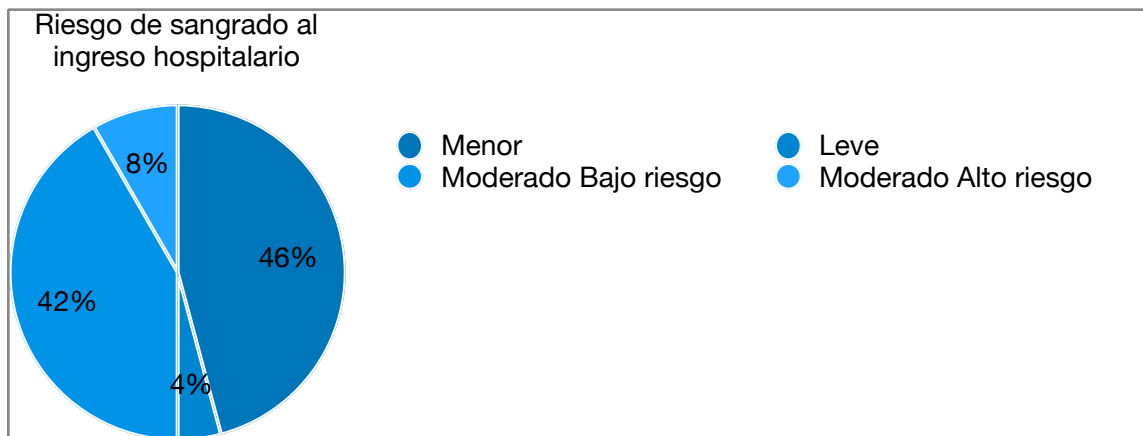
Gráfica 3. Manifestaciones clínicas al ingreso hospitalario



Fuente: Realización propia

En cuanto al riesgo de sangrado clasificado de acuerdo a la escala de Buchanan y Adix modificada, se encontró que del total de los pacientes el 46% presentaron un riesgo menor, el 4% fueron riesgo leve caracterizado principalmente por hematomas mayores de 3 cm, el 50% del total de los pacientes presentaron riesgo moderado de ellos el 42% fueron de bajo riesgo encontrando principalmente epistaxis autolimitadas, púrpura húmeda no dolorosa y 8% fueron de alto riesgo caracterizado por epistaxis que ameritaron taponamiento nasal o presentaron hematoquecia y melena, ningún paciente presentó riesgo grave ni fatal (Gráfica 4) .

Gráfica 4. Riesgo de sangrado al ingreso hospitalario

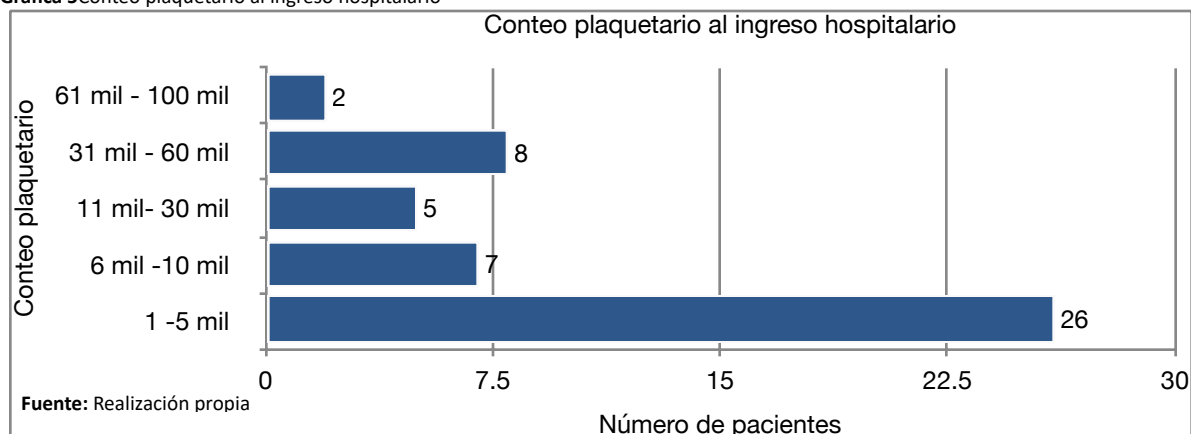


Fuente: Realización propia

En relación al riesgo de sangrado y las cifras plaquetarias al ingreso se encontró que los pacientes con riesgo menor presentaron un promedio plaquetario de 17, 473, el riesgo leve un promedio 2,000 plaquetas a su ingreso, los pacientes con riesgo moderado bajo presentaron en promedio cuentas plaquetarias de 12,895, mientras que los de alto riesgo cifras de 18,000 en este grupo hubo un paciente femenino de 1 año con cifras plaquetarias iniciales de 48,000 sin embargo con presencia de hematemesis.

La cuenta plaquetaria al ingreso se caracterizó en la mayoría de los pacientes por cifras menores a $10 \times 10^9/L$ en el 68.5% de los casos, el 27.0% se encontró entre rango de $11 \times 10^9/L$ a $60 \times 10^9/L$, sólo el 4.1% presentó un recuento superior a $60 \times 10^9/L$ a su ingreso hospitalario (Gráfica 5).

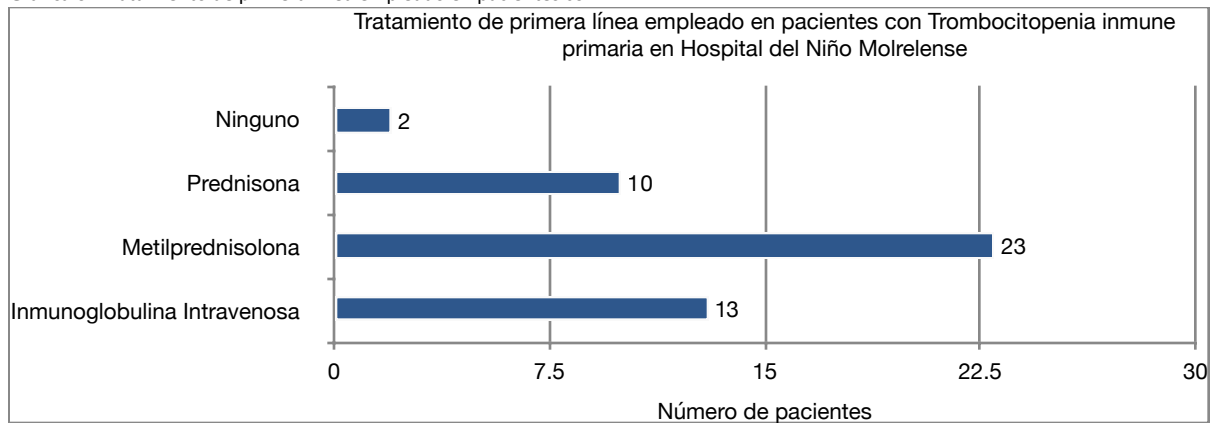
Gráfica 5Conteo plaquetario al ingreso hospitalario



Tratamiento de primera línea

El tratamiento empleado de primera línea en la mayoría de los casos fue Metilprednisolona en bolos con dosis de 30mgkdosis el cual se administro en el 47.9% de los pacientes seguido de inmunoglobulina intravenosa dosis de 1 mgkdosis en el 27.0% de los pacientes, se administro prednisona en el 20.8% de los pacientes y en 2el 4.16% de los pacientes no se aplico ningún tratamiento. (Gráfica 6)

Gráfica 6. Tratamiento de primera línea empleado en pacientes con TIP



Fuente: Realización propia

Se encontró que en aquellos pacientes en los cuales se inició Metilprednisolona en promedio tuvieron cifras plaquetarias de ingreso de 8,217, en cuanto al sangrado predominó en el 56% un riesgo moderado, y en 3 pacientes ingresaron con riesgo alto. En aquellos pacientes en los cuales se inició tratamiento de primera línea con Inmunoglobulina intravenosa su conteo plaquetario promedio al ingreso fue de 9,917, en el 61.5% con riesgo menor de sangrado, el 38.5% restante se presentó como riesgo moderado, y sólo un paciente con riesgo alto de sangrado. En el caso de prednisona como tratamiento de primera línea fueron pacientes estables con riesgo de sangrado menor o moderado de bajo riesgo sin embargo con cifras plaquetarias promedio de 28,300. En los pacientes que no se instauró tratamiento las cifras plaquetarias a su ingreso fueron de 44,000 con riesgo menor o moderado de sangrado. (Tabla 12)

Tabla 12. Inicio de tratamiento de primera línea con Trombocitopenia inmune primaria

Tratamiento	Número de pacientes	Conteo plaquetario promedio al ingreso hospitalario	Riesgo de Sangrado			
			M	L	MBR	MRA
Sin tratamiento	2	44 000	1	—	1	—
Prednisona	10	28,300	5	—	5	—
Metilprednisolona	23	8,217	8	2	10	3
Inmunoglobulina intravenosa	13	9,917	8	—	4	1

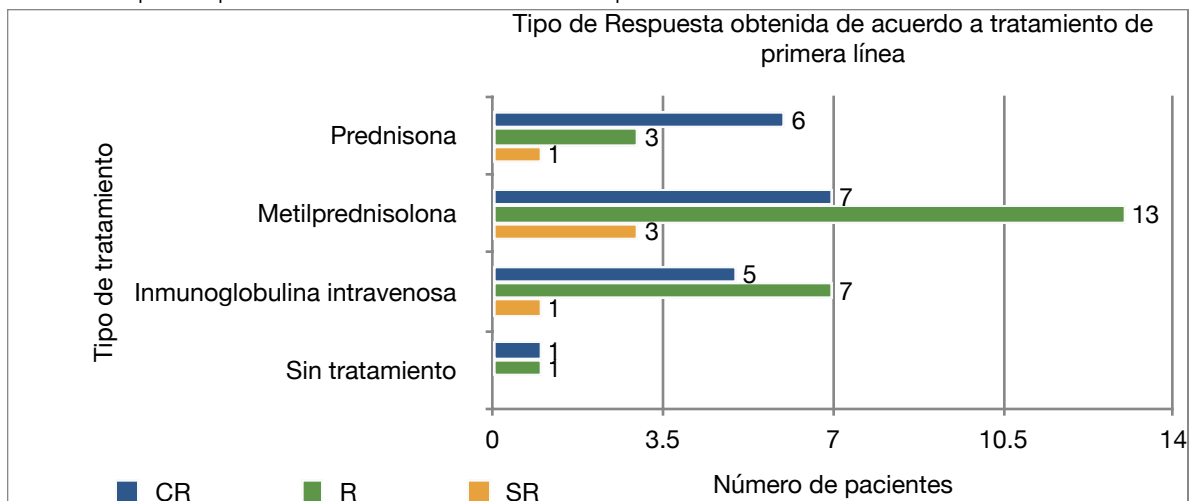
M= Riesgo menor, L=Riesgo leve. MBR=Bajo riesgo moderado, MRA=Alto riesgo moderado

Fuente: Realización propia

Respuesta a tratamiento

En total se consiguió una respuesta completa (CR) en 19 pacientes (39.5%), respuesta parcial (R) en 24 pacientes (50.0%) y en 5 pacientes (10.4%) no se consiguió respuesta (SR). (Gráfica 7)

Gráfica7. Tipo de respuesta obtenida de acuerdo a tratamiento de primera línea



Fuente: Realización propia

Para evaluar la respuesta obtenida de los distintos fármacos se utilizó la clasificación de tiempo de respuesta esperado de acuerdo con el plan metodológico establecido según las guías consultadas y los resultados fueron para prednisona un promedio de 7 días posterior a iniciado el tratamiento, en caso de metilprednisolona fueron 3.4 días y en el caso de inmunoglobulina intravenosa fue de 2 días.

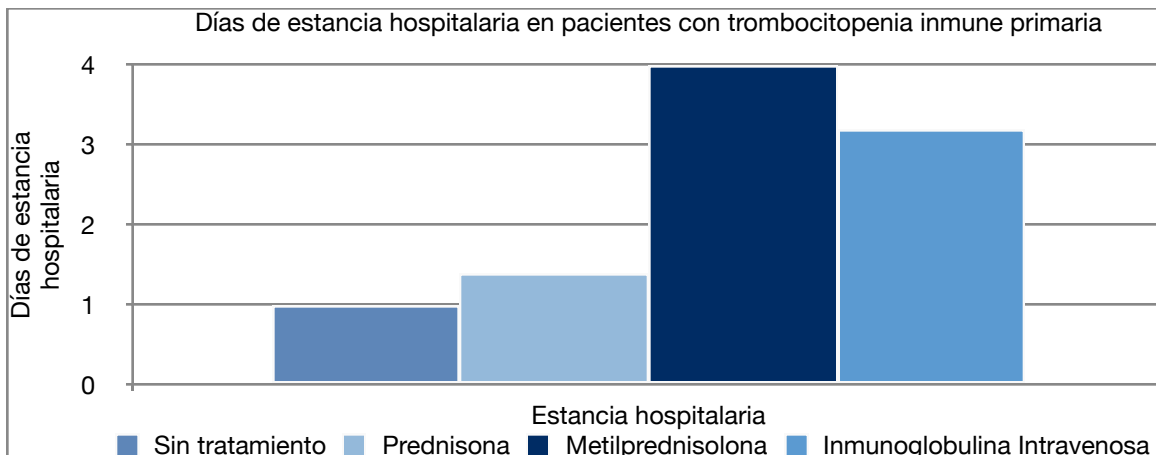
Siendo el tratamiento de primera línea con mayor respuesta completa la prednisona en el 60% de los pacientes, sin embargo cabe señalar que el conteo plaquetario promedio de ingreso en pacientes con prednisona como se mencionó previamente fue de 28,300 mientras que en los pacientes donde se aplicó metilprednisolona e inmunoglobulina intravenosa fue de 8,217 y 9,917 respectivamente.

Los pacientes tratados con inmunoglobulina intravenosa obtuvieron respuesta completa en el 38.4%, respuesta en el 53.8%. Los pacientes tratado con metilprednisolona obtuvieron respuesta completa en el 30.4%, respuesta parcial en el 56.5% y fueron los pacientes con mayor promedio de no obtener respuesta en el 13.6% de los casos.

En los pacientes en los cuales no se obtuvo una respuesta esperada posterior al tiempo de revalorización, fue necesaria la aplicación de un segundo tratamiento de primera línea. En el caso del paciente con inicio de prednisona que no alcanzó respuesta se aplicó 3 bolos de metilprednisolona logrando una respuesta adecuada. En los casos de los pacientes de metilprednisolona que no lograron respuesta fue necesaria intervención de inmunoglobulina intravenosa en 2 de ellos logrando adecuada respuesta y en el tercer caso se continuo con prednisona y azatioprina el cual tuvo una evolución a cronicidad. En el caso del paciente sin respuesta a inmunoglobulina intravenosa se aplicó 3 bolos de metilprednisolona alcanzando respuesta a tratamiento.

El tiempo de estancia hospitalaria fue mayor en los pacientes donde se aplicó como tratamiento de primera línea metilprednisolona siendo de 4 días en promedio, esto se debió a que de forma inicial el tratamiento consiste en 3 bolos con posterior revalorización, sin embargo en 6 pacientes (26.0%) fue necesario la aplicación de 2 bolos extra para lograr una respuesta a tratamiento, en cambio en los pacientes en los cuales se administró inmunoglobulina intravenosa el tiempo de estancia hospitalaria fue menor, en promedio de 3.2 días ya que en estos pacientes en el 69.2% sólo se administró 1 dosis, en el 30.8% de los pacientes restante sólo se aplicó 1 dosis extra, en el caso de los pacientes en los que se inició prednisona el tiempo de estancia hospitalaria promedio fue de 1.4 días y en los pacientes donde no se aplicó tratamiento en promedio se mantuvieron únicamente en vigilancia por 24 horas. (Gráfica 8)

Gráfica 8. Días de estancia hospitalaria en pacientes con trombocitopenia inmune primaria

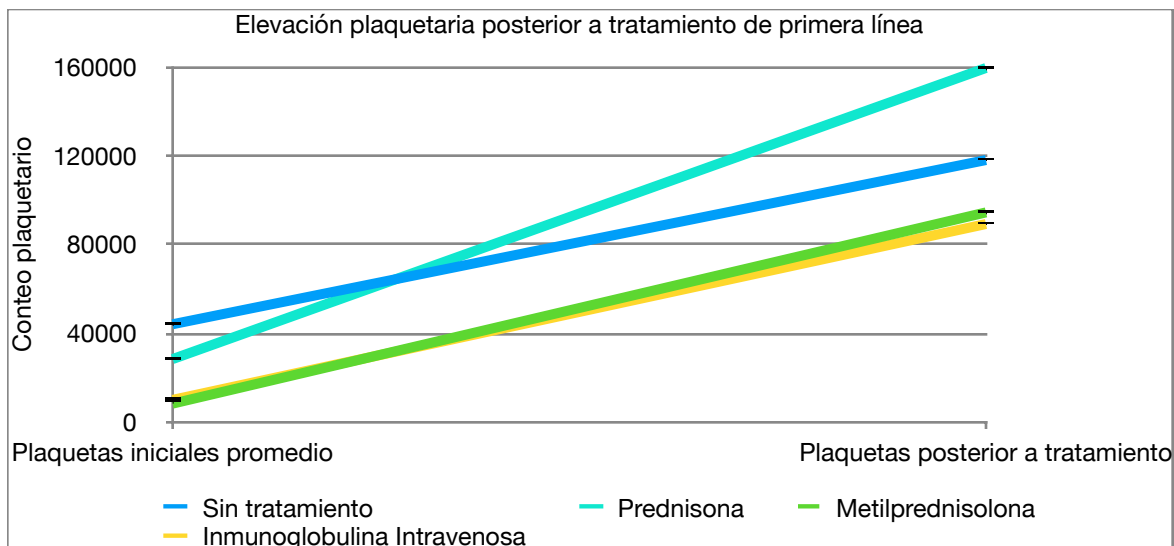


Fuente: Realización propia

La elevación plaquetaria promedio posterior al tiempo de revalorización fue mayor con uso de prednisona siendo de 131,200, seguido del uso de metilprednisolona en 88,478 e inmunoglobulina intravenosa de 72,923.

Como se ha comentado previamente, en aquellos pacientes sin tratamiento o inicio de primera línea con prednisona presentaron conteos plaquetarios iniciales mayores de $20 \times 10^9/L$, por lo que se observó al momento de la revalorización cifras plaquetarias superiores comparadas con otros tratamientos, en los casos donde se inició como tratamiento de primera línea metilprednisolona e inmunoglobulina intravenosa los conteos plaquetarios al ingreso eran menores de $10 \times 10^9/L$, en la gráfica inferior se observa una elevación plaquetaria promedio mayor a la inicial alcanzando valores de respuesta en ambos casos. (Gráfica 9)

Gráfica 9. Elevación plaquetaria posterior a tratamiento de primera línea



Fuente: Realización propia

Al momento del egreso hospitalario, el 79.1% del total de los pacientes se egresaron con manejo de mantenimiento. De los 10 pacientes que fueron tratados con prednisona todos fueron egresados con tratamiento de mantenimiento, en los 23 pacientes con uso de metilprednisolona se egresó a 20 de ellos (86.9%) con prednisona como monoterapia y a 2 pacientes (8.6%) se egresaron con terapia combinada a base de esteroide e inmunosupresor. En los pacientes con tratamiento a base de inmunoglobulina intravenosa se egresó a 6 de ellos (46.1%) con monoterapia a base de prednisona. (Tabla 12)

Tabla 12. Tratamiento de mantenimiento al egreso hospitalario

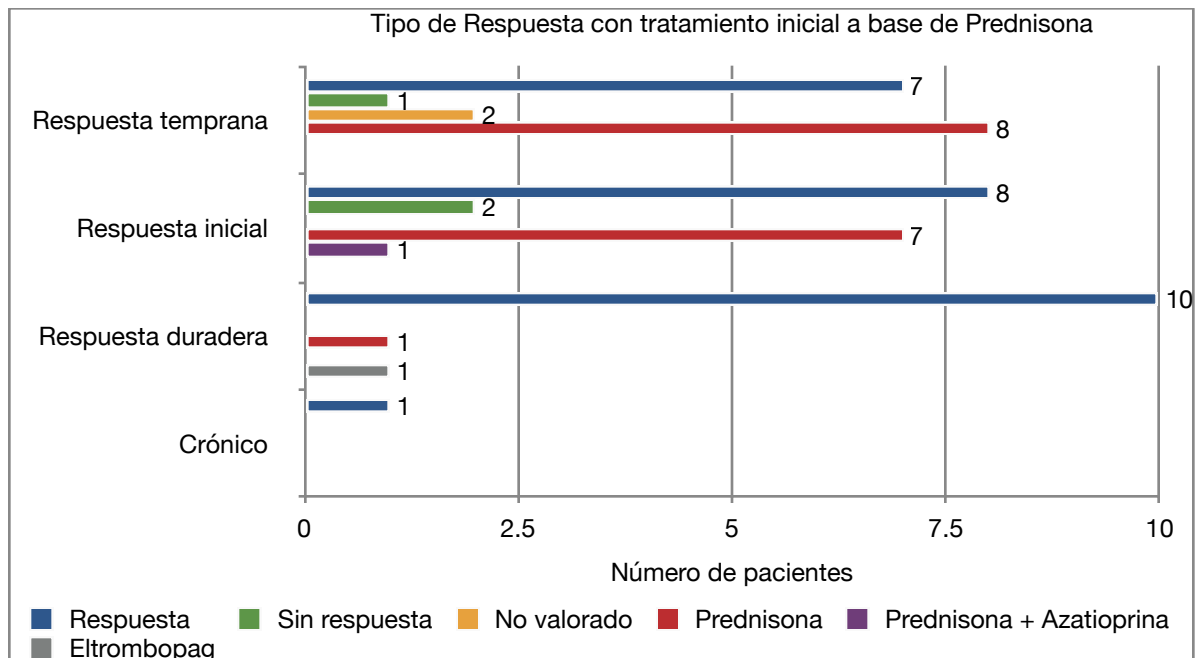
Tratamiento de primera línea	Tratamiento de mantenimiento	N
Prednisona	Prednisona	10
Metilprednisolona	Prednisona	20
	Prednisona + Azatioprina	2
Inmunoglobulina Intravenosa	Prednisona	6

Fuente: Realización propia

En cuanto a la evaluación de seguimiento en consulta externa de hematología se analizaron las cifras plaquetarias en cada cita al servicio, así como el tratamiento de mantenimiento con el que continuaban y tiempo de suspensión del mismo. Se evaluó en los tiempos correspondientes de acuerdo a las guías: a los 7 días con la finalidad de valorar si alcanzaron una respuesta temprana, a los 30 días si se logró una respuesta inicial, a los 6 meses si fue el caso de una respuesta duradera, y por último a los 12 meses si se logró remisión de la enfermedad.

Como resultado del análisis según el tipo de tratamiento, encontramos que los pacientes en los que se administró prednisona como primera línea: 7 pacientes (70%) alcanzaron una respuesta temprana todos ellos con uso de esteroide al momento de la valoración, sin embargo 2 no fueron evaluados por no acudir a consulta, en cuanto a la respuesta inicial 8 pacientes (80%) alcanzaron respuesta, de ellos 7 pacientes (87.5%) se encontraba con uso de prednisona, de los 2 pacientes (20%) que no lograron respuesta en 1 caso se encontraba sin tratamiento por lo que se reinició esteroide y el restante se agregó como manejo a la prednisona uso de azatioprina, en el caso de respuesta duradera los 10 pacientes (100%) alcanzaron respuesta adecuada sin embargo en esta revalorización 1 paciente se encontraba con tratamiento a base de eltrombopag con lo que logró cifras plaquetarias adecuadas al momento de la revalorización, pese a ello el paciente no logró remisión y evolucionó a cronicidad. (Gráfica 10)

Gráfica 10. Tipo de respuesta con tratamiento inicial a base de prednisona

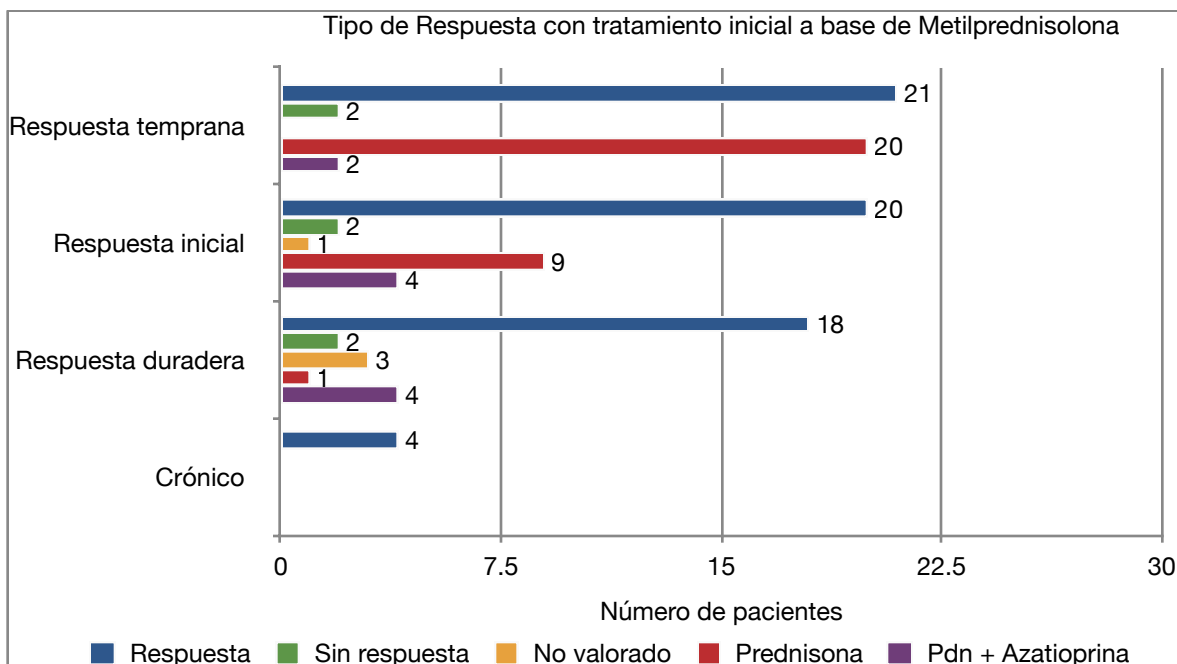


Fuente: Realización propia

En cuanto al uso de metilprednisolona su seguimiento indicó que 21 pacientes (91.3%) lograron una respuesta temprana, los 2 pacientes restantes que no alcanzaron respuesta uno se encontraba en ese momento con manejo a base de prednisona y el otro en manejo combinado con prednisona y azatioprina. La valoración de respuesta inicial indicó que 20 pacientes (86.9%) lograron mantener respuesta, 1 paciente no se valoró por inasistencia a consulta y hubo un incremento en la combinación de tratamiento con prednisona y azatioprina en 4 pacientes, debido que en consultas previas mostraron un descenso

plaquetario, los dos pacientes que no lograron respuesta 1 ya contaba con manejo de segunda línea a base de azatioprina y otro únicamente con prednisona. En la valoración de respuesta duradera sólo 18 pacientes (78.2%) lograron respuesta, 3 pacientes no fueron valorados por inasistencia a consulta, los 2 pacientes que no lograron respuesta se encontraban con combinación a base de prednisona y azatioprina. En los 4 casos que no se logró remisión de la enfermedad 1 paciente ameritó esplenectomía, 1 permaneció con uso de prednisona y los 2 restantes en terapia combinada con prednisona y azatioprina. (Gráfica 11)

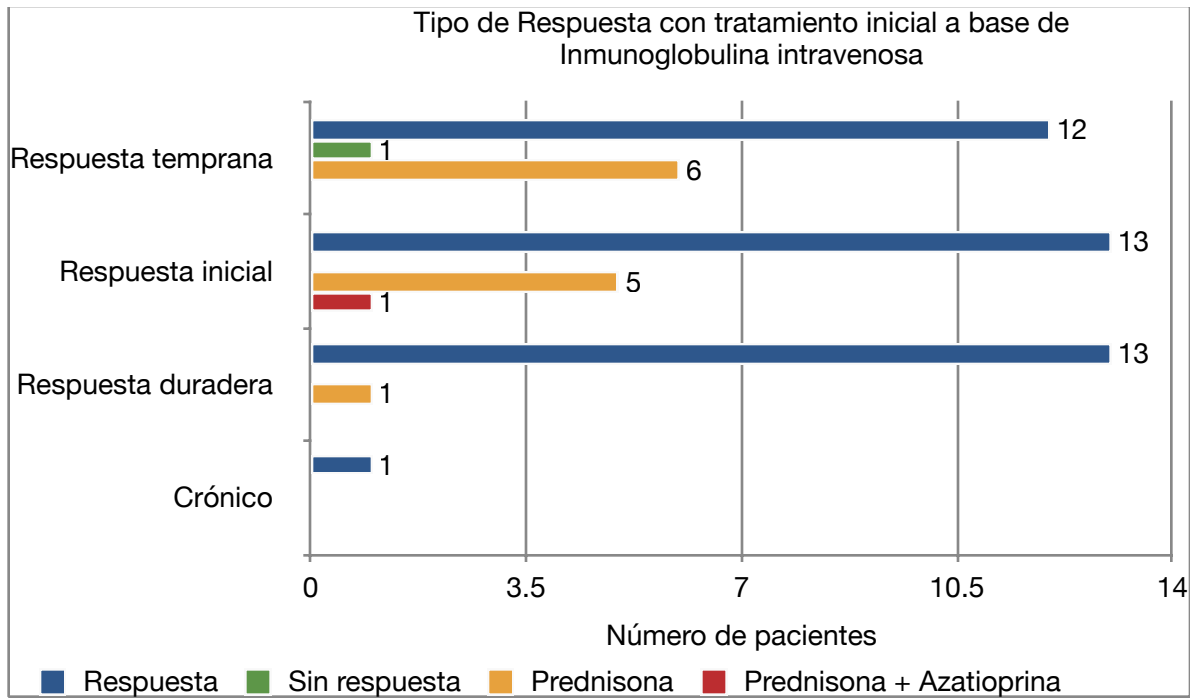
Gráfica 11. Tipo de respuesta con tratamiento inicial a base de Metilprednisolona



Fuente: Realización propia

Respecto a los pacientes con inmunoglobulina intravenosa se observó que los pacientes alcanzaron una respuesta adecuada en menor tiempo. La respuesta temprana se logró en 12 pacientes (92.3%) sólo 6 de ellos se encontraba con uso de prednisona, la respuesta inicial la presentaron el 100% de los pacientes sin embargo 1 de ellos se encontraba en manejo con prednisona y azatioprina por no lograr cifras adecuada con esteroide, en cuanto a la respuesta duradera continuo con el 100% de respuesta únicamente con 1 paciente con uso de esteroide el cual evoluciono a cronicidad. (Gráfica 12)

Gráfica 12. Tipo de respuesta con tratamiento inicial a base de Inmunoglobulina Intravenosa



Fuente: Realización propia

Cronicidad

En total 6 pacientes (12.5%) evolucionaron a un estado de cronicidad. De ellos encontramos que el 50% pertenece al sexo femenino con una edad promedio de 4 años, sólo 1 paciente cuenta con antecedente de asma. En cuanto a su conteo plaquetario de ingreso el 66.6% presenta cifras plaquetarias menores de 5 000/mm³, 2 pacientes presentan riesgo alto de sangrado. Posterior al uso de tratamiento de primera línea el 50% obtuvo respuesta parcial y el resto no obtuvo respuesta, en ningún caso se presentó respuesta completa (Tabla 14)

Tabla 14. Pacientes con evolución a cronicidad

Paciente	Edad	Sexo	Antecedente	Conteo plaquetario al ingreso	Riesgo de sangrado	Tratamiento	Respuesta obtenida
1	6	F	Asma	14,000	M	Prednisona	R
2	8	M	Ninguno	2,000	M	Metilprednisolona	SR
3	4	F	Ninguno	36,000	MBR	Metilprednisolona	R
4	1	F	Ninguno	3,000	MRA	Metilprednisolona	R
5	3	M	Ninguno	1,000	MBR	Metilprednisolona	SR
6	3	M	Ninguno	4,000	MRA	Inmunoglobulina intravenosa	SR

M= Riesgo menor, L=Riesgo leve. MBR=Bajo riesgo moderado, MRA=Alto riesgo moderado CR: Respuesta completa R=Respuesta SR=Sin respuesta

Fuente: Realización propia

Efectos adversos

En el total de los pacientes sólo se documentaron dos eventos citados en los expedientes, el primero de ellos se presentó posterior a aplicación de Metilprednisolona intravenosa en un femenino de 2 meses con dosis de 30 mg/kg/dosis, posterior a la aplicación de 5 bolos en este caso particular no se logró respuesta a tratamiento de primera línea. El segundo caso corresponde a un masculino de 1 mes de edad quien presentó taquicardia durante la infusión de inmunoglobulina intravenosa con dosis de 1gr/kg/dosis, donde se realiza suspensión temporal de la misma, en este caso se logro reanudar la infusión al ceder la taquicardia completando dosis, logrando una respuesta completa en este paciente. (Tabla 15)

Tabla 15. Efecto adverso a tratamiento de primera línea en pacientes con trombocitopenia Inmune

Paciente	Edad	Sexo	Tratamiento	Dosis ponderal	Dosis	Efecto adverso
1	2 meses	F	Metilprednisolona	30 mugkdo	5	Hipertensión
2	1 mes	M	Inmunoglobulina Intravenosa	1 grado	1	Taquicardia

Fuente: Realización propia

6. DISCUSIÓN

La trombocitopenia inmune primaria es una enfermedad autoinmune caracterizada por una evolución autolimitada, sin embargo la tercera parte de todos los pacientes evolucionarán a la cronicidad. Por ello uno de los aspectos más estudiados ha sido la respuesta a tratamiento en estos pacientes. En el presente proyecto de investigación se analizó la respuesta obtenida a tratamiento de primera línea de acuerdo al conteo plaquetario.

El inicio de tratamiento de primera línea se fundamentó principalmente en el conteo plaquetario y riesgo de sangrado, en aquellos pacientes que presentaban cifras plaquetarias menores de 10 000, así como los que presentaron un riesgo alto de sangrado al debut, iniciándose manejo a base de metilprednisolona o inmunoglobulina intravenosa.

En la mayoría de los pacientes (47.9%) se utilizó como tratamiento metilprednisolona obteniendo una respuesta en el 86.5%, concordante con la literatura reportada, sin embargo sólo se obtuvo una respuesta completa en el 30% de los pacientes. En segundo lugar se utilizó inmunoglobulina intravenosa alcanzando una respuesta de hasta 92.6%, presentando mayor porcentaje de respuesta completa de hasta 38.46%, en tercer lugar se administró prednisona como tratamiento, observándose una respuesta de 90%, en este grupo se obtuvo mayor porcentaje de respuesta completa de hasta 60% sin embargo el conteo plaquetario inicial promedio era mayor de 28,300.

De acuerdo a la literatura reportada, los resultados de este estudio son similares, respecto al uso de inmunoglobulina intravenosa presentando un aumento plaquetario significativo en menor tiempo que con el uso de esteroide, ya que en el 26% de los pacientes con uso de metilprednisolona se necesitó repetir dosis para lograr respuestas adecuadas.

En cuanto al seguimiento de los pacientes a diferencia de la bibliografía publicada se encontró que aquellos en los que se administró inmunoglobulina intravenosa presentaron cifras plaquetarias mayores de 100 000 con menor necesidad de tratamiento de mantenimiento a lo largo de 6 meses, de esta forma disminuye el uso de esteroide a largo plazo así como los efectos adversos asociados. Así mismo este grupo de pacientes presentaron menor porcentaje de cronicidad en sólo 7.6% de los pacientes. En cambio en el caso de los pacientes con uso de metilprednisolona hasta el 21.7% de los pacientes continuo con prednisona posterior a los 6 meses, con un porcentaje de cronicidad de 17.3%, Así como una mayor necesidad de tratamiento de segunda línea. En el caso de prednisona como tratamiento de primera línea se presentó una cronicidad del 10%.

Los datos demográficos de acuerdo a género y grupo de edad concuerdan con lo reportado en la literatura, siendo más frecuentes en varones con mayor afectación a grupo etario de 1 a 5 años de edad. En cuanto a los antecedentes se presenta de forma similar a la literatura una historia previa de infección de el 60% de nuestros pacientes siendo más frecuente las infecciones respiratorias, seguida de infecciones gastrointestinales, El antecedente de vacunación por otra parte se hace difícil de evaluar ya que en el 83.3% de los pacientes no se preguntó intencionadamente.

7. CONCLUSIÓN

- El uso de inmunoglobulina intravenosa como tratamiento de primera línea mostró mejor respuesta que el uso de metilprednisolona en pacientes con conteos plaquetarios iniciales de menos de 10 000/mm³ plaquetas, con un porcentaje de respuesta de 92.6%
- El tiempo de respuesta para elevación plaquetaria fue menor con el uso de inmunoglobulina, con un tiempo de revalorización promedio de 2 días
- El seguimiento de los pacientes con Inmunoglobulina intravenosa como tratamiento de primera línea mostraron mayor mantenimiento de cifras plaquetarias arriba de 100 000. Así como menor necesidad de tratamiento de mantenimiento o de segunda línea.
- Los pacientes que presentaron cronicidad, el factor de riesgo más común fue que ninguno alcanzó respuesta completa a tratamiento de primera línea y en el 50% no se logró respuesta.
- Los medicamentos de primera línea son bien tolerados, siendo efectos adversos presentados en ambos casos fueron transitorios y sin necesidad de tratamiento pudiendo completar las dosis.
- Los datos obtenidos en nuestro estudio asemeja similitud con la epidemiología mundial, siendo más común esta entidad en pacientes masculinos, edades de 1 a 5 años, el antecedente de mayor importancia fue infección reciente en las ultimas 4 semanas, sin embargo se propone un interrogatorio dirigido en pacientes con sospecha diagnóstica de TI ya que sólo se interrogó al 16.6% de los pacientes de forma adecuada.
- El riesgo de sangrado se mostró independiente a las cifras plaquetarias sin embargo aquellos con riesgo moderado alto fueron meritorios de tratamiento con inmunoglobulina intravenosa o metilprednisolona
- Se propone como ruta terapéutica en pacientes con trombocitopenia inmune en el Hospital del niño Morelense el uso de Inmunoglobulina intravenosa como tratamiento de primera línea en aquellos pacientes con cifras plaquetarias a su ingreso menor de 10 000 mm³, con riesgo de sangrado moderado, grave o fatal.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. George JN. Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2009 Jun;94(6):759-62. doi: 10.3324/haematol.2009.007674. Erratum in: *Haematologica*. 2009 Aug;94(8):1183. PMID: 19483153; PMCID: PMC2688564.
2. Michel M. Immune thrombocytopenia nomenclature, consensus reports, and guidelines: what are the consequences for daily practice and clinical research? *Semin Hematol*. 2013 Jan;50 Suppl 1:S50-4. doi: 10.1053/j.seminhematol.2013.03.008. PMID: 23664517.
3. Imbach P, Kühne T, Signer E. Historical aspects and present knowledge of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2002 Dec;119(4):894-900. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03755.x. PMID: 12472565.
4. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009 Mar 12;113(11):2386-93. doi: 10.1182/blood-2008-07-162503. Epub 2008 Nov 12. PMID: 19005182.
5. Nugent DJ. Immune thrombocytopenic purpura of childhood. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006: 97-103. doi: 10.1182/asheducation-2006.1.97. PMID: 17124046.
6. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010 Mar;85(3):174-80. doi: 10.1002/ajh.21616. PMID: 20131303.
7. Yong M, Schoonen WM, Li L, Kanas G, Coalson J, Mowat F, Fryzek J, Kaye JA. Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2010 Jun;149(6):855-64. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08176.x. Epub 2010 Apr 4. PMID: 20377590.
8. Michel M. Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients. *Eur J Haematol Suppl*. 2009 Mar;(71):3-7. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01206.x. PMID: 19200301.
9. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009 Jun 25;113(26):6511-21. doi: 10.1182/blood-2009-01-129155. Epub 2009 Apr 24. PMID: 19395674; PMCID: PMC2710913.
10. Li J, Sullivan JA, Ni H. Pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol*. 2018 Sep;25(5):373-381. doi: 10.1097/MOH.0000000000000447. PMID: 30015642.
11. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2019 Sep 5;381(10):945-955. doi: 10.1056/NEJMcp1810479. PMID: 31483965.

12. Beardsley DS, Ertem M. Platelet autoantibodies in immune thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci.* 1998 Sep;19(3):237-44. doi: 10.1016/s0955-3886(98)00037-x. PMID: 10351135.
13. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med.* 2017 Feb 9;6(2):16. doi: 10.3390/jcm6020016. PMID: 28208757; PMCID: PMC5332920.
14. Olsson, B.; Andersson, P.O.; Jernas, M.; Jacobsson, S.; Carlsson, B.; Carlsson, L.M.; Wadenvik, H. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat. Med.* 2003, 9, 1123–1124.
15. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN: Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura (ITP) of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386–2393
16. Monteagudo E. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria: PTI-2018. Asociación Española de Pediatría., febrero de 2019. 91, 127.e1-127.e10. DOI: 10.1016/j.anpedi.2019.04.014
17. Diagnóstico y tratamiento de trombocitopenia inmune primaria Guía de Referencia Rápida: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2019 Disponible en: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
18. Yu-Waye Chu, MD, James Korb, MD. (June 1, 2014). Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Pediatrics in Review*, Vol. 21 No. 3, 95-104.
19. Neunert CE. Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes? *Blood Adv.* 2017 Nov 14;1(24):2295-2301. doi: 10.1182/bloodadvances.2017009860. Erratum in: *Blood Adv.* 2018 Aug 14;2(15):1817. PMID: 29296878; PMCID: PMC5737126.
20. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010 Jan 14;115(2):168-86. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565. Epub 2009 Oct 21. PMID: 19846889.
21. Godeau B, Caulier MT, Decuypere L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P. Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. *Br J Haematol.* 1999 Dec;107(4):716-9. doi: 10.1046/j.1365-2141.1999.01766.x. PMID: 10606875.
22. Ammann EM, Haskins CB, Fillman KM, Ritter RL, Gu X, Winiecki SK, Carnahan RM, Torner JC, Fireman BH, Jones MP, Chrischilles EA. Intravenous immune globulin and thromboembolic adverse events: A systematic review and meta-analysis of RCTs. *Am J Hematol.* 2016 Jun;91(6):594-605. doi: 10.1002/ajh.24358. Epub 2016 Apr 24. PMID: 26973084.
23. Singh G, Bansal D, Wright NAM. Immune Thrombocytopenia in Children: Consensus and Controversies. *Indian J Pediatr.* 2020 Feb;87(2):150-157. doi: 10.1007/s12098-019-03155-4. Epub 2020 Jan 11. PMID: 31927692.

24. Lioger B, Maillot F, Ternant D, Passot C, Paintaud G, Bejan-Angoulvant T. Efficacy and Safety of Anti-D Immunoglobulins versus Intravenous Immunoglobulins for Immune Thrombocytopenia in Children: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pediatr.* 2019 Jan;204:225-233.e8. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.07.065. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30314658.
25. Kwiatkowska A, Radkowiak D, Wysocki M, Torbicz G, Gajewska N, Lasek A, Kulawik J, Budzyński A, Pędziwiatr M. Prognostic Factors for Immune Thrombocytopenic Purpura Remission after Laparoscopic Splenectomy: A Cohort Study. *Medicina (Kaunas).* 2019 Apr 18;55
26. Dou X, Yang R. Current and emerging treatments for immune thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol.* 2019 Sep;12(9):723-732. doi: 10.1080/17474086.2019.1636644. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31237783.
27. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, Cuker A, Despotovic JM, George JN, Grace RF, Kühne T, Kuter DJ, Lim W, McCrae KR, Pruitt B, Shimanek H, Vesely SK. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019 Dec 10;3(23):3829-3866. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966. Erratum in: *Blood Adv.* 2020 Jan 28;4(2):252. PMID: 31794604; PMCID: PMC6963252.
28. Güngör T, Arman Bilir Ö, Koşan Çulha V, Güngör A, Kara A, Azık FM, Yaralı HN. Retrospective evaluation of children with immune thrombocytopenic purpura and factors contributing to chronicity. *Pediatr Neonatol.* 2019 Aug;60(4):411-416. doi: 10.1016/j.pedneo.2018.10.002. Epub 2018 Nov 3. PMID: 30470618.



Cuernavaca, Morelos a 13 de Diciembre del 2021.

Dra. Vera Lucia Petricevich
Directora de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Petricevich, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina “**TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA EN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL DEL PERIODO ENERO 2016 A DICIEMBRE 2019**”, que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica me proporciono la alumna Karen Tomasini Padilla. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dr. Juan José Acevedo Fernández



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

JUAN JOSE ACEVEDO FERNANDEZ | Fecha:2021-12-13 20:20:58 | Firmante

n/Bxxao1vpqUSTORRj3ukA81u9HSw6qZfVS0OvQiv1swAhTVc7qhX4liXHCgPlm0X1Wi//oXHIDa8wa0Nv9+Tx4EWH2WEypV2+LRmRMzkZkYmawKqtT0qwZX5kjh8TZgnJ69a4r5j9Ht/l+P8TFhuw+/z7Z1nbz6lH2b2T9SPTD8yw8QOCoIXxStYaTvML5i2Ixb7jTOIDLShrZwON51GZj2DbxZQDgin2IYUwVGAeMLoZVuCA3zBh26AGM1s0Mk4qvNAQJKXY6zeuLXgDKEfm2l+Lh+N9SC7iIlS2fdH5/sE/DrAVTK9XX5L+uYCY8M9H2dxc6SDAhng/bG0YVFg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[igdNLOJ3a](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/6xrCkV9SXZJRE1fRX0trPxO5ADwN4qTu>





Cuernavaca, Morelos a 13 de Diciembre del 2021.

Dra. Vera Lucia Petricevich
Directora de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Petricevich, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina “**TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA EN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL DEL PERIODO ENERO 2016 A DICIEMBRE 2019**”, que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica me proporciono la alumna Karen Tomasini Padilla. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dr. Luis Enrique Alberto Cañedo y Dorantes



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

LUIS ENRIQUE ALBERTO CAÑEDO Y DORANTES | Fecha:2021-12-13 12:06:58 | Firmante

IF4RsVe0Qex5G4+4/EviCVtZDTHF4KVe0+5f8kcUs6v0t0fE6hTVIAc7sm/i9KGxBvT+LFFty2lbEFthRhIRpXv/t3WITe0iZPWGMZU2oAGzaufXWzDF8o8jQ5uyc6x4q7B9B+lw4ky4I+BVbJ0LFAdma0UisDz0S4HgfQ3sECf63z/t4CpzEeAO2EY/4OdhYXmDkRHnP9RglPpyoSU75UxaUXbTXq64xWdSpDHCc71svepfQvhwgQuja4q3uEAow98LwmYY55mADphjm iCO3CSeFO5jwaLL6xSBw/cGjUsvarB3G+5rK7Pm1gnoWCCQmyMaZga42jmY+NhcJMWcQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[ecE29QZ7u](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/GdBdp9bGxjQcK484cPtV6HyA2Uj7sMLZ>





Cuernavaca, Morelos a 13 de Diciembre del 2021.

Dra. Vera Lucia Petricevich
Directora de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Petricevich, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina “**TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA EN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL DEL PERIODO ENERO 2016 A DICIEMBRE 2019**”, que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica me proporciono la alumna Karen Tomasini Padilla. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dr. Mario Ernesto Cruz Muñoz



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

MARIO ERNESTO CRUZ MUÑOZ | Fecha:2021-12-16 17:29:37 | Firmante

V86gr0bsuTKwPxqGNWwcej8yBU00136Z4fQ7xYu+Ovm/rZlfrHoPsUjUomahp9Syimet3SZIOLYwHZAA7qX4AxrV3+SUE7/bu74xfbrxm8l77euP4uRwaCmtP3bwbk8x8+TM/Czw pBhB70jk9fBWj+8Y+OkIjkz5ilOrZJwLlqLZfqEvOOaiMYMIUP6qQOswL/a7kSMM2zbKMNHdgJ+/RdoWUEduQ4uh+mTVIYWm/7fxfvxlLEFSvipYMvTpi/UYw9dGkRGPrtu6yUdf2U 4acgHDhlsyEq19gN5/MFgZA5GppaGkUb76qqOXpmmprM00vY31l/wf2m9y7PqiPMw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[HOTyhQ7ES](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/ovUYTmVzyoe5r6c0rFRoUmj4gBhhsGai>





Cuernavaca, Morelos a 13 de Diciembre del 2021.

Dra. Vera Lucia Petricevich
Directora de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Petricevich, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina “**TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA EN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL DEL PERIODO ENERO 2016 A DICIEMBRE 2019**”, que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica me proporciono la alumna Karen Tomasini Padilla. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 110 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dra. Beatriz Adriana Llamas Guillén



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

BEATRIZ ADRIANA LLAMAS GUILLEN | Fecha:2022-07-05 11:54:05 | Firmante

fNyvQ5HY4+R2+HcQ882Rv32OGVv/gx5675w/ozT18QEnPhuDB4qCKbt/03UnjDAXclKzMQK//QPt0waj3a0NzN+KNU0HkSUoeS9kH4LY1oTbTuk398/E8TjUf8zD0z6cLusi0rBKcUwrrHylvE4qeTUMFAEEdlqtKgR1hVdw+yRUHUHUM7F1Gy3UwgBsVNDAOdckc5g0uUQqJbLY5rFTpAsgtX2RLOmNt8DZZIFvhi2tpxIDyPzrcrAVq40qXYyqjXKbPdOai0THbeKdqfiHNAp6BFnSzor9NLIRVPoYGSXoAsFNqkqRwRFIsUEgX8bcglOEnFOptIX6MMOcNbQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[eUSVzgmtG](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/MgKtaCWpCnYzdhA93jzRpDGXiflcEZAy>

