

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX

2022



**FACTORES ASOCIADOS A LA RESPUESTA AL
TRATAMIENTO EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE TROMBOCITOPENIA INMUNE
SEGUIMIENTO DE 16 AÑOS EN HOSPITAL
CENTRAL NORTE DE PEMEX.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

CINTHYA CAROLINA TORRES ROMÁN

TUTOR:

DR. LUIS FERNANDO PEREZ JACOBO

CIUDAD DE MÉXICO AGOSTO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**GOBIERNO DE
MÉXICO**



**FACTORES ASOCIADOS A LA RESPUESTA AL
TRATAMIENTO EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE TROMBOCITOPENIA INMUNE
SEGUIMIENTO DE 16 AÑOS EN HOSPITAL
CENTRAL NORTE DE PEMEX.**





GOBIERNO DE
MÉXICO



DEDICATORIA

A mis padres

Carolina Román Pérez, mi incondicional apoyo y soporte.

Alejandro Torres Vega

A mis hermanos

Fernando Torres Román

Daniela Torres Román

Alejandro Torres Román

Y especialmente a mi compañero de vida, Carlos Antonio Navarro Quintana, quien no me ha soltado y me ha dado la fortaleza para continuar durante estos años, siempre con su incondicional apoyo y amor.





AGRADECIMIENTOS

A mis maestros quienes me guiaron con sus enseñanzas y me forjaron en el camino de la Medicina Interna.

Dra. Teresa Ivonne Gonzaga López
Dr. José Oscar Terán González
Dr. José German Carrasco Tobón
Dra. Nadia del Carmen González Fernández
Dr. Eduardo Sánchez Ávila
Dr. Felipe Hernández García
Dra. Yessica Aguilar Navarrete

Con mención especial y agradecimiento profundo a la Dra. Ariadna Aguiñiga Rodríguez, que me acompañó durante estos años con su incondicional apoyo como maestra y ser humano; a la Dra. Ma. De la Inmaculada Granados quien me enseñó desde pregrado el amor a la Neurología, brindarme su calidez como persona y por creer fielmente en mí desde entonces; y al Dr. Luis Fernando Pérez Jacobo por aceptar ser mi tutor de tesis, guiarme y el continuo aprendizaje brindado hacia mis compañeros y hacia mí.

A todos mis amigos de la residencia, pero con mención especial a:

Andrea Delgado García, por ser mi amiga y hermana durante estos años.





INDICE

1. INTRODUCCIÓN	8
2. MARCO TEÓRICO	10
3. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA	12
4. OBJETIVOS	13
4.1 OBJETIVO GENERAL	13
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	13
5. HIPÓTESIS	13
5.1 HIPÓTESIS NULA.....	13
5.2 HIPÓTESIS ALTERNA	14
6. METODOLOGÍA	14
6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	14
6.2 UNIVERSO DE ESTUDIO.....	14
6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	14
6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	15
6.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	15
6.6 HERRAMIENTAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	17
6.7 DESARROLLO DE PROYECTO.....	17
7. RESULTADOS	18
8. DISCUSIÓN	31
9. CONCLUSIONES	32
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS	33
11.PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	33
12.BIBLIOGRAFÍA	34
13. CRONOGRAMA	35
14.RECURSOS	36





PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD DE PEMEX (PIInS)

**(Para el correcto uso de este documento se recomienda consultar el documento:
Guía de llenado del formato “Protocolo de Investigación en Salud”).**

FECHA DE ELABORACIÓN DEL PROYECTO: 01 de diciembre de 2021

FECHA DE RECEPCIÓN: 25/03/2022

1. DATOS GENERALES.

1.1. TÍTULO DEL PROYECTO: FACTORES ASOCIADOS A LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE TROMBOCITOPENIA INMUNE SEGUIMIENTO DE 16 AÑOS EN HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX.

1.2. TIPO DE INVESTIGACION: Clínica

1.3. ÁREA DE INVESTIGACION: Medicina Interna

OTRA: HEMATOLOGÍA

1.4. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

1.4.1 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN INDIVIDUAL:

Respuesta a tratamiento en enfermedad inmune

1.4.2 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN SECTORIAL:

Manejo Integral de Entidades Nosológicas.

1.4.3 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN MATRICIAL:

Salud del adulto y envejecimiento

1.5 FINALIDAD DEL ESTUDIO: ANALÍTICO

1.6 ASIGNACIÓN DE LOS FACTORES DE ESTUDIO: OBSERVACIONAL

1.7 SECUENCIA TEMPORAL: TRANSVERSAL

1.8 CLASIFICACIÓN DE RIESGO: SIN RIESGO

1.9 TIPO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO: DESCRIPTIVO E INFERENCIAL

1.10 CAMPO DE APLICACIÓN: TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

1.11 PROGRAMACIÓN

FECHA PROGRAMADA DE INICIO DEL PROYECTO: 01/01/2005

FECHA PROGRAMADA DE TERMINACIÓN: 31 de diciembre de 2021





1.12 INVESTIGADOR RESPONSABLE. (Médico Adscrito a Servicios de Salud de Pemex).

NOMBRE: _____ **PÉREZ** _____ **JACOBO** _____ **LUIS FERNANDO** _____
PRIMER APELLIDO **SEGUNDO APELLIDO** **NOMBRE(S)**

FICHA: 600698

UNIDAD DE ADSCRIPCIÓN: HOSPITAL CENTRAL NORTE

CARGO: JEFE DE SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

ÚLTIMO GRADO ACADÉMICO: MÉDICO ESPECIALISTA

MIEMBRO SNI: NO

FIRMA _____

1.13 EQUIPO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.

COINVESTIGADORES

(Médico Adscrito a Servicios de Salud de Pemex).

No existe límite de médicos participantes, puede agregar tantos campos como sean necesarios. Borre los campos que queden en blanco.

NOMBRE: _____ **GONZAGA** _____ **LÓPEZ** _____ **TERESA IVONNE** _____
PRIMER APELLIDO **SEGUNDO APELLIDO** **NOMBRE(S)**

FICHA: 605778

UNIDAD DE ADSCRIPCIÓN: HOSPITAL CENTRAL NORTE

CARGO: MÉDICO AJUNTO AL CURSO DE MEDICINA INTERNA

ÚLTIMO GRADO ACADÉMICO: MÉDICO ESPECIALISTA

MIEMBRO SNI: NO

FIRMA _____





NOMBRE: AGUIÑIGA RODRÍGUEZ ARIADNA
PRIMER APELLIDO **SEGUNDO APELLIDO** **NOMBRE(S)**

FICHA: 536110

UNIDAD DE ADSCRIPCIÓN: HOSPITAL CENTRAL NORTE

CARGO: MÉDICO AJUNTO AL CURSO DE MEDICINA INTERNA

ÚLTIMO GRADO ACADÉMICO: MÉDICO ESPECIALISTA

MIEMBRO SNI: NO

FIRMA _____

NOMBRE: TERÁN GONZÁLEZ JOSÉ OSCAR
PRIMER APELLIDO **SEGUNDO APELLIDO** **NOMBRE(S)**

FICHA: 388609

UNIDAD DE ADSCRIPCIÓN: HOSPITAL CENTRAL NORTE

CARGO: MÉDICO AJUNTO AL CURSO DE MEDICINA INTERNA

ÚLTIMO GRADO ACADÉMICO: MÉDICO ESPECIALISTA

MIEMBRO SNI: NO

FIRMA _____

RESIDENTES

(Residentes de especialidad médica que participan en la investigación, puede agregar tantos campos como sean necesarios).

1. NOMBRE: TORRES ROMÁN CINTHYA CAROLINA
PRIMER APELLIDO **SEGUNDO APELLIDO** **NOMBRE(S)**

ESPECIALIDAD: MEDICINA INTERNA





AÑO DE INGRESO: 01/01/2019

FIRMA _____

COLABORADORES EXTERNOS

(En caso de contar con más de 1 investigador externo, deberá completar esta información por cada participante).

1.14 DEPARTAMENTOS PARTICIPANTES.

(Departamentos internos. Puede agregar tantos campos como sean necesarios).

a) NOMBRE DEL DEPARTAMENTO: HEMATOLOGÍA

_____ PÉREZ JACOBO LUIS FERNANDO _____

NOMBRE Y FIRMA DEL JEFE DEL DEPARTAMENTO

1.15 INSTITUCIONES PARTICIPANTES

(Puede agregar tantos campos como sean necesarios)

INSTITUCIÓN COLABORADORA Haga clic aquí para escribir texto.

NÚMERO DE CONVENIO Haga clic aquí para escribir texto.

2. RESUMEN

Introducción:

La trombocitopenia inmune (PTI) ha ido en aumento de incidencia, es una enfermedad autoinmune caracterizada por un recuento bajo de plaquetas y un mayor riesgo de hemorragia, puede ser de origen primaria o secundaria, la cual se define como una PTI





inducida por otras enfermedades o tratamientos que incluyen trastornos autoinmunitarios, trastornos linfoproliferativos, agentes infecciosos, transfusiones o inducción por fármacos, que representan en total el 20 % de los casos de PTI (1). El tratamiento se basa en la inmunosupresión mediante corticoesteroides, tratamiento de primera línea, inmunoglobulina intravenosa o Rituximab; así como la estimulación de la producción de plaquetas, mediante agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RA), los epítomos a los que se dirigen los autoanticuerpos plaquetarios parecen diferir entre los pacientes, coincidiendo con diferentes respuestas a la terapia, diferentes fenotipos de sangrado y los factores asociados que repercuten en dicha respuesta (1,2)

Objetivo: Evaluar de manera retrospectiva la respuesta al tratamiento y factores asociados determinantes basados en diferentes esquemas de tratamientos inmunosupresores en pacientes con trombocitopenia inmune primaria y secundaria y su impacto en la supervivencia.

Metodología: Se obtendrán los datos mediante la revisión de expedientes clínicos y su análisis en una base de datos en pacientes con trombocitopenia inmune y su cifra plaquetaria, sus comorbilidades, características de cada paciente y su presentación clínica, con base en su tratamiento, así como medición sostenida en el tiempo con tipo de respuesta completa, parcial o recaída; entre el periodo comprendido de enero de 2005 hasta diciembre 2021.

Plan de análisis estadístico: Al finalizar la recopilación de datos se procederá a vaciarlos al software IBM SPSS statistics editor de datos versión 25 para su análisis estadístico. Se procederá mediante estadística inferencial, a determinar la respuesta al tratamiento de acuerdo con los diferentes esquemas de tratamiento y otros factores asociados descritos, así como la supervivencia y riesgo de recaída entre los diferentes grupos. Las variables cuantitativas se analizaron con estadística descriptiva, incluyendo medianas y rangos. Para las comparaciones entre variables cuantitativas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Los factores de riesgo de cronicidad se estudiaron mediante análisis de regresión logística con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Una $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativa.

3. MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES



La trombocitopenia inmune, es una enfermedad autoinmune, adquirida caracterizada por un recuento bajo de plaquetas que conllevan a un mayor riesgo de hemorragia, causados por la desregulación inmunitaria mediada por anticuerpos y células. (3, 4)

La incidencia de PTI es de aproximadamente 3,3 a 3,9 por 100 000 adultos/año y esta cifra va en aumento (4), lo cual representa interés.

En México existen pocos datos epidemiológicos de la enfermedad y sus factores asociados que incidan en la respuesta al tratamiento en población mexicana (5)

La trombocitopenia inmunitaria es un diagnóstico de exclusión de otras causas de trombocitopenia aislada utilizando la historia clínica del paciente, el examen físico, el hemograma y la evaluación del frotis de sangre periférica (para excluir otras afecciones hematológicas, incluidas la trombocitopenia hereditaria y la pseudotrombocitopenia (6) y como tal no existen pruebas específicas para confirmar el diagnóstico, únicamente observando una respuesta a tratamiento. (8)

Los pacientes que desarrollan trombocitopenia (definida como recuentos de plaquetas por debajo de 100 000 plaquetas por microlitro) sin una causa subyacente clara son actualmente diagnosticados con PTI primaria (aislada) (6). La PTI secundaria se define como una PTI inducida por otras enfermedades o tratamientos, estos incluyen trastornos autoinmunitarios, trastornos linfoproliferativos, agentes infecciosos, transfusiones o inducción por fármacos, que representan en total el 20 % de los casos de PTI (7), además, por su inicio de síntomas se puede clasificarse como recién diagnosticado (0-3 meses), persistente (>3-12 meses) o crónico (>12 meses) (6).

Es de gran importancia catalogarla en causa primaria o secundaria, ya que el tratamiento se dirige hacia el trastorno subyacente, así mismo la presencia de anticuerpos anti-nucleares o antifosfolípidos en ausencia de enfermedad autoinmune no deberá catalogarse como causa secundaria (4)

El régimen estándar se basa en los esteroides que se consideran tratamiento de primera línea en esta enfermedad. Aproximadamente dos tercios de los pacientes tendrán respuesta al tratamiento con corticosteroides en primera línea y un tercio mantendrá esta respuesta a largo plazo. Los factores asociados a la obtención de estas respuestas no han sido explorados extensamente. (6,8)





El tratamiento de segunda línea incluye principalmente agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RA) y Rituximab, con esplenectomía diferida hasta ≥ 1 año desde el diagnóstico. Los agentes adicionales de segunda línea incluyen fostamatinib y agentes inmunosupresores (p. ej., azatioprina, ciclosporina, micofenolato de mofetilo, danazol, entre otros). (8)

El objetivo de la esplenectomía es una respuesta a largo plazo (varios años) a evitar tratamientos más tóxicos, establecer o aumentar la salud-calidad de vida relacionada, y para ahorrar costes. (5)

El objetivo del tratamiento en la PTI persistente o crónica es menos definido y a menudo se inspira en el deseo de vencer o evitar los riesgos de tratamientos más tóxicos como la esplenectomía o el uso de inmunosupresores, cuenta con un principio el cual destaca la exposición mínima a esteroides

RESPUESTA A TRATAMIENTO.

Idealmente debería reflejar criterios de valoración clínicamente importantes, incluidos sangrado y calidad de vida, en lugar de depender exclusivamente de recuento de plaquetas, sin embargo, es una medida útil de respuesta que es objetivo, clínicamente relevante y fácil de comparar.

De acuerdo con el grupo internacional de trabajo de expertos reconocidos, existe una respuesta completa con cualquier recuento de plaquetas de al menos $100 \times 10^9/L$; respuesta o respuesta parcial con cualquier recuento de plaquetas entre 30 y $100 \times 10^9/L$ o al menos el doble de la línea de base antes del tratamiento; sin respuesta, se define como cualquier recuento de plaquetas más bajo de $30 \times 10^9/L$ o menos del doble del recuento de referencia y recaída: cuenta plaquetaria $< 100 \times 10^9/L$ o sangrado después de alcanzar respuesta completa o cuenta plaquetaria $< 30 \times 10^9/L$ o sangrado después de alcanzar respuesta. (5)

Existe refractariedad cuando los pacientes no responden o lo hacen de forma insuficiente a los tratamientos de primera línea o de otro tipo los cuales son descritos como un grupo con una enfermedad más grave y difícil de tratar, desarrollan un empeoramiento de la enfermedad y toxicidades inducidas por medicamentos, tienen una calidad de vida marcadamente reducida





y tienen una mayor morbilidad y mortalidad hemorrágica e infecciosa, si bien no se han dilucidado del todo los factores a esta falta de respuesta, sin embargo están descritos factores de riesgo asociados con una alta incidencia de hemorragia como la edad avanzada, ciertas comorbilidades, la necesidad de agentes antiplaquetarios o anticoagulación, 13 polifarmacia y PTI refractaria. (9)

El examen de médula ósea podría ser apropiado en pacientes con recaídas después de la remisión, en pacientes que no responden a las opciones de tratamiento inicial, en los que se considera la esplenectomía o si se detectan otras anomalías en el hemograma o la morfología (1)

Antecedentes directos:

En la cuestión del tratamiento, los epítomos a los que se dirigen los autoanticuerpos plaquetarios parecen diferir entre los pacientes, coincidiendo con diferentes respuestas a la terapia y diferentes fenotipos de sangrado, La biología de la PTI refractaria está en gran parte inexplorada e incluye oligoclonalidad, bombas de linfocitos y otras posibilidades que son un tema de interés (8) un objetivo de tratamiento que en un futuro podrá ser dirigido, sin embargo es importante conocer si hay otros factores asociados a dicha respuesta y si hay asociación para desarrollar recaída o refractariedad. (10)

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La trombocitopenia inmune, la cual es una enfermedad autoinmune de etiología multifactorial que ha ido en aumento en cuanto a la incidencia y conlleva a un mayor riesgo de sangrado y mortalidad. Es de gran importancia conocer los factores asociados y su repercusión en la respuesta al tratamiento con las diferentes líneas de tratamiento para valorar efectividad, pronóstico, y en un futuro mejoría en inicio y selección de tratamiento de acuerdo con las características de cada paciente para mejorar mortalidad y supervivencia.





5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores asociados en la respuesta al tratamiento basados en diferentes esquemas de inmunosupresores en pacientes con trombocitopenia inmune primaria y secundaria.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar el tiempo de respuesta entre diferentes tratamientos inmunosupresores
- Determinar un riesgo relativo con presencia de trombocitopenia y enfermedades crónicas con la respuesta al tratamiento
- Determinar asociación entre enfermedades autoinmunes preexistentes y presencia de trombocitopenia
- Determinar asociación entre otras enfermedades hematológicas y presencia de trombocitopenia
- Evaluar la respuesta sostenida del tratamiento de primera línea para obtención de respuesta completa y completa sostenida
- Evaluar los factores de riesgo de recaída y progresión de la enfermedad

6. HIPÓTESIS

Hipótesis Nula

- La respuesta sostenida a tratamiento no se verá influenciado por enfermedades autoinmunes, características del paciente ni enfermedades crónicas asociadas.
- La progresión de la enfermedad es similar entre trombocitopenia autoinmune primaria y secundaria

Hipótesis Alterna

- La respuesta sostenida a tratamiento se verá influenciado por enfermedades autoinmunes, características del paciente o enfermedades crónicas asociadas.
- La progresión de la enfermedad no es similar entre trombocitopenia autoinmune primaria y secundaria
-





7. METODOLOGÍA

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE INVESTIGACION. Observacional

TIPO DE ESTUDIO. Experimental biomédico

OTRO: Haga clic o pulse aquí para escribir texto.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.

- a) Por temporalidad del estudio: TRANSVERSAL**
- b) Por la lectura de los datos: RETROSPECTIVO**
- c) Por el análisis de datos: DESCRIPTIVO E INFERENCIAL**

7.2 UNIVERSO DE ESTUDIO

UNIVERSO

Pacientes mayores de 18 años de edad y cualquier género del Hospital Central Norte con antecedente de trombocitopenia inmune, que acudieron a consulta externa de Hematología para control y seguimiento de padecimiento del año 2005 al 2021.

UNIDADES DE OBSERVACIÓN

-Biometría hemática reportada con cifras de descenso de niveles plaquetarios antes y después de inicio de tratamiento inmunosupresor

TAMAÑO DE MUESTRA

Será la totalidad de los pacientes captados (104 pacientes) con diagnóstico trombocitopenia inmune primaria y secundaria del año 2005 al año 2021 que fueron atendidos en Hospital Central Norte.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, NO INCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

INCLUSION

--Pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune mayores de 18 años, de cualquier género, con o sin comorbilidades asociadas





-Afiliados a servicio de salud del Hospital central norte de Pemex con seguimiento por el servicio de Hematología

EXCLUSION

-Pacientes que no cumplan criterios diagnósticos con niveles plaquetarios en cifras menores a 100 mil plaquetas, así como pacientes no derechohabientes a los servicios de salud de PEMEX

-Pacientes menores a 18 años de edad

ELIMINACION

--Pacientes que no cumplan criterios diagnósticos para trombocitopenia inmune

TIPO DE MUESTREO No probabilístico

7.3 VARIABLES DE ESTUDIO (OPERACIONALIZAR CADA UNA DE ELLAS).

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADOR O ÍNDICE	CLASIFICACIÓN DE LA VARIABLE
Género	Se considerará a aquellos pacientes que denotan producción de espermatozoides u óvulos y poseen caracteres sexuales masculinos o femeninos y genotipo XY o XX.	1= masculino 0= femenino	Cualitativa dicotómica





Edad	Edad cumplida en un momento determinado.	Años cumplidos al momento del diagnóstico.	Cuantitativa discreta
Diabetes Mellitus II	Enfermedad metabólica caracterizada por altos niveles de glucosa en sangre, debido a una resistencia a insulina combinada con una deficiente secreción de insulina por el páncreas.	1=Diabético 0=No diabético	Cualitativa dicotómica
Hipertensión Arterial	Síndrome de etiología múltiple, caracterizado por una elevación persistente de las cifras de presión arterial = o > de 140/90 mmhg.	1=Hipertenso 0=No hipertenso	Cualitativa dicotómica
Enfermedades autoinmunes	Entidad clínica en la cual hay presencia de autoanticuerpos dirigidos contra la enfermedad específica presente.	1=presente, 2= ausente	Cualitativa dicotómica
Plaquetas	Cifra de células plaquetarias que traduce la cantidad absoluta plaquetaria	Parámetro para definir trombocitopenia cuando es menor a 100 mil plaquetas por microlitro	Cuantitativa discreta
Respuesta a tratamiento	Se considerará periodo de recuperación de cifras plaquetarias	1= Respuesta completa, 2= Respuesta Parcial, Respuesta Incompleta	Cuantitativa discreta





	mayores a 100 mil y sin ningún dato de sangrado medida en el tiempo		
Supervivencia global	Tiempo que pasa desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad, durante el cual los pacientes con la enfermedad siguen vivos	VIVO O MUERTO (0= Vivo, 1= Muerto)	Cualitativa dicotómica

VARIABLE(S) INDEPENDIENTE(S)

Género, edad.

VARIABLE(S) DEPENDIENTE(S)

Niveles de plaquetas, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades autoinmunes, cifras plaquetarias, respuesta a tratamiento.

7.4 RECOLECCIÓN DE DATOS.

Expediente electrónico del Sistema Integral de Administración Hospitalaria (SIAH).

Base de datos en Microsoft Excel.

IBM SPSS statistics editor de datos versión 25

7.5 DESARROLLO DE PROYECTO

-Se realizó recolección del universo de pacientes con diagnóstico de Trombocitopenia inmune.

-Se obtuvieron datos clínicos, bioquímicos del expediente electrónico de cada paciente.





- Se clasificaron los pacientes de acuerdo con si habían fallecido o no durante el periodo de tiempo de seguimiento, la presencia de comorbilidades, enfermedades autoinmunes presentes, edad y género, así como la causa de trombocitopenia inmune primaria o secundaria.
- Se registraron los valores de plaquetas posterior a inicio de tratamiento específico, Las respuestas se clasificaron como respuesta completa (RC) cuando las plaquetas eran $\geq 100 \times 10^9 /L$ sin manifestaciones de sangrado y respuesta (R) si había un recuento de plaquetas $\geq 30 \times 10^9 /L$ o un incremento de 2 veces desde el diagnóstico sin sangrado, se estableció no respuesta (NR) por un recuento de plaquetas $< 30 \times 10^9 /L$, un aumento < 2 veces del recuento basal de plaquetas o sangrado. La pérdida de respuesta se definió como un recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9 /L$ o menos de un aumento de 2 veces del recuento de plaquetas de referencia, en pacientes con Trombocitopenia inmune Primaria y Secundaria del periodo comprendido de enero de 2005 hasta diciembre 2021.
- Se determinó la estadística descriptiva e inferencial de cada variable y objetivo.

RESULTADOS

Se recopiló información de 104 expedientes. La media de edad 58.63 y la mediana de 57 años de edad. La mayor parte de esta población fueron hombres (61.5%) y la edad mayor a 65 años se encontró en un 61.5% (Tabla 1)





GENERO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Femenino	40	38.5	38.5	38.5
	Masculino	64	61.5	61.5	100.0
Total		104	100.0	100.0	

Grupo etario

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	< 65	64	61.5	61.5	61.5
	65 o >	40	38.5	38.5	100.0
Total		104	100.0	100.0	

Tabla 1

La mediana de cifras plaquetarias fue de 30 mil plaquetas/decilitro, con una media de 36.74.

Como comorbilidades, hubo presencia de 35.6% de diagnóstico de Hipertensión arterial y de un 26% de Diabetes mellitus. (Tabla 2)

Hipertensión Arterial Sistémica

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	67	64.4	64.4	64.4
	Si	37	35.6	35.6	100.0
Total		104	100.0	100.0	

Diabetes mellitus tipo 2

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	77	74.0	74.0	74.0
	Si	27	26.0	26.0	100.0
Total		104	100.0	100.0	

Tabla 2

Se encontró la presencia de enfermedad autoinmune en un 17.3% (Tabla 3), con mayor frecuencia entre entras de Hipotiroidismo (7.7%), Lupus eritematoso y psoriasis (2.9%) (Tabla 4)





Enfermedad autoinmune previa al dx

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	86	82.7	82.7	82.7
	Si	18	17.3	17.3	100.0
Total		104	100.0	100.0	

Tabla 3

Presencia de enf. autoinmune al dx

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido		3	2.9	2.9	2.9
	NO	83	79.8	79.8	82.7
	SI	1	1.0	1.0	83.7
	SI, LEG, SAF	1	1.0	1.0	84.6
	SI, ARTRITIS REUMATOIDE 2004	1	1.0	1.0	85.6
	SI, ARTRITIS REUMATOIDE 2016	1	1.0	1.0	86.5
	SI, HEPATITIS AUTOIMNUNE	1	1.0	1.0	87.5
	SI, HIPOTIROIDISMO	8	7.7	7.7	95.2
	SI, LEG, SAAF	1	1.0	1.0	96.2
	SI, LEG, SX EVANS	1	1.0	1.0	97.1
	SI, PSORIASIS	3	2.9	2.9	100.0
	Total	104	100.0	100.0	

Tabla 4

La manifestación más frecuente de hemorragia menor fue petequias grado 1 (17.1%) y como hemorragia mayor se presentó en un 7%, siendo la ubicación más frecuente la hematuria (3.8%) (Tabla 5)





Hemorragia mayor al dx

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	97	93.3	93.3	93.3
	Si	7	6.7	6.7	100.0
	Total	104	100.0	100.0	

Sitio de hemorragia mayor

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	HEMATURIA	1	1.0	1.0	1.0
	NO	97	93.3	93.3	94.2
	SI	1	1.0	1.0	95.2
	SI, GI	1	1.0	1.0	96.2
	SI, GI Y URINARIO	1	1.0	1.0	97.1
	SI, HEMATURIA	2	1.9	1.9	99.0
	SI, UTERINA	1	1.0	1.0	100.0
	Total	104	100.0	100.0	

Tabla 5

Los pacientes que requirieron tratamiento con base a lo establecido en las guías, fueron 79 pacientes (76%), con primera línea de tratamiento en un 45.2%, el 50% de los pacientes alcanzaron respuesta completa con tratamiento de primera línea con esteroides. El 16.3% tuvieron respuesta completa sostenida y los que no tuvieron respuesta fue del 10%, de los cuales el 35.5% tuvo una primera recaída, posterior a segunda línea de tratamiento, hubo una recaída del 22%, posterior a tercera línea, la recaída del 1.9%

El 24% de los pacientes con diagnóstico, tuvo 2 líneas de tratamiento. (Tabla 6)

Líneas de tratamiento

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Ninguna	25	24.0	24.0	24.0
	1	20	19.2	19.2	43.3
	2	25	24.0	24.0	67.3
	3	24	23.1	23.1	90.4
	> 3	10	9.6	9.6	100.0
	Total	104	100.0	100.0	

Tabla 6





Hubo un predominio de trombocitopenia inmune primaria contra secundaria, en un 56.7%. La principal causa secundaria en trombocitopenia fue por enfermedades reumatológicas en un 15.4% (tabla 7)

Causa asociada

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Primaria	59	56.7	56.7	56.7
	Infecciones	14	13.5	13.5	70.2
	Enf Reumatológica	16	15.4	15.4	85.6
	Enf. Tiroidea	8	7.7	7.7	93.3
	Otras	7	6.7	6.7	100.0
	Total	104	100.0	100.0	

Tabla 7

Se demostró mejoría de supervivencia global por comorbilidades (tabla 8) y edad con significancia estadística, no así para enfermedades autoinmunes ni tipo de hemorragia. (tabla 9)

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Hipertensión Arterial Sistémica	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Mediana
			Intervalo de confianza de 95 %		Estimación
			Límite inferior	Límite superior	
No	261.079	24.079	213.884	308.275	.
Si	155.893	10.809	134.708	177.078	.
Global	267.797	15.715	236.995	298.599	.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.551	1	.458

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Hipertensión Arterial Sistémica.





Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Diabetes mellitus tipo 2	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Mediana
			Intervalo de confianza de 95 %		
			Límite inferior	Límite superior	Estimación
No	261.929	19.792	223.137	300.721	.
Si	163.051	13.031	137.511	188.592	.
Global	267.797	15.715	236.995	298.599	.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.601	1	.438

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Diabetes mellitus tipo 2.





Resumen de procesamiento de casos

Grupo etario	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
40 o <	18	0	18	100.0%
41 a 64	47	3	44	93.6%
65 o >	39	7	32	82.1%
Global	104	10	94	90.4%

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7.177	2	.028

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Grupo etario.

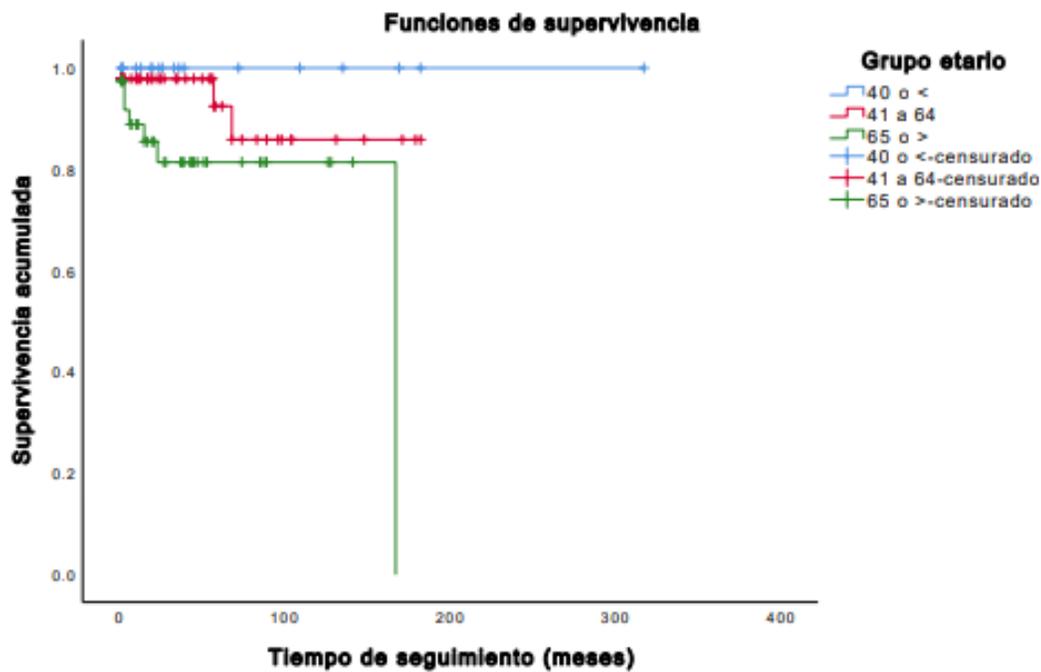


Tabla 8





Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Enfermedad autoinmune previa al dx	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Mediana Estimación
			Intervalo de confianza de 95 %		
			Límite inferior	Límite superior	
No	93.486	22.305	49.769	137.203	46.000
Si	42.105	8.035	26.357	57.853	43.000
Global	89.840	20.443	49.772	129.908	46.000

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Enfermedad autoinmune previa al dx	Desv. Error	Mediana	
		Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
No	11.497	23.467	68.533
Si	10.849	21.737	64.263
Global	10.107	26.190	65.810

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.073	1	.786

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Enfermedad autoinmune previa al dx.

Tabla 9

Sin diferencia estadísticamente significativa para supervivencia asociada a tipo de trombocitopenia primaria o secundaria por medio de la prueba Chi- cuadrado, donde se observa en la gráfica de Kaplan Meyer su distribución. (Gráfica 1)

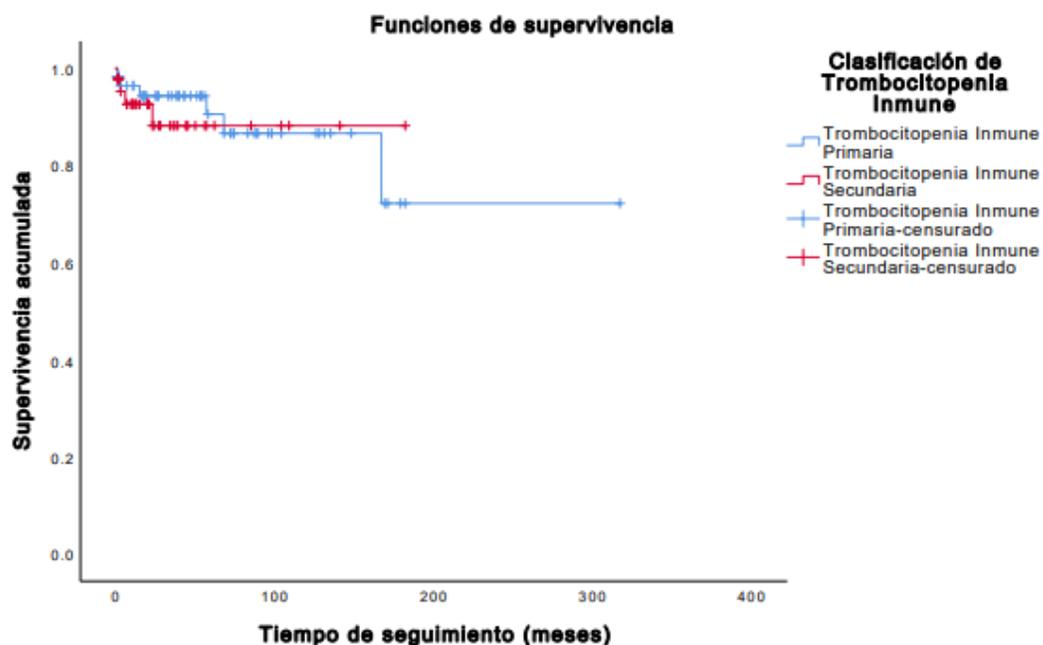




Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.177	1	.674

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Clasificación de Trombocitopenia Inmune.



(Gráfica 1)

Sin embargo, se encontró significancia estadística en cuanto a la supervivencia asociada con comorbilidades como: enfermedades tiroideas, infecciones, enfermedades reumatológicas; estas últimas asociadas a mejor pronóstico (Gráfica 2)





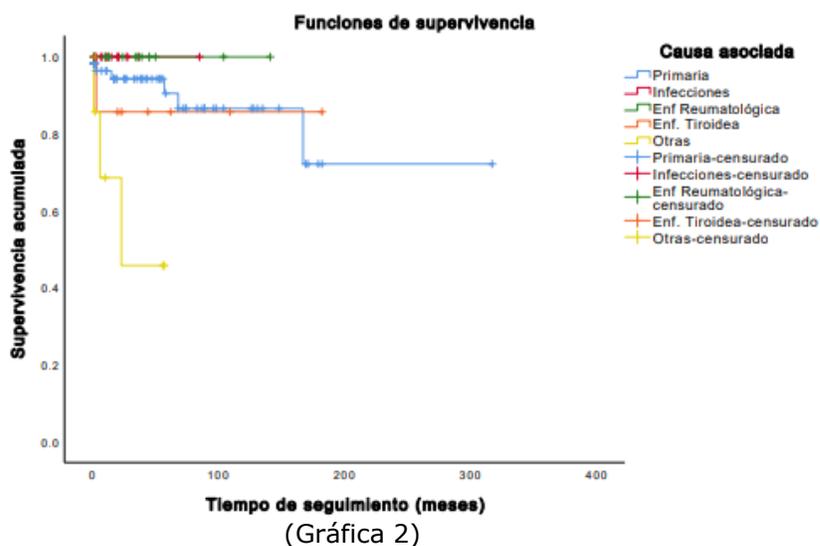
Resumen de procesamiento de casos

Causa asociada	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Primaria	59	6	53	89.8%
Infecciones	14	0	14	100.0%
Enf Reumatológica	16	0	16	100.0%
Enf. Tiroidea	8	1	7	87.5%
Otras	7	3	4	57.1%
Global	104	10	94	90.4%

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	17.804	4	.001

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Causa asociada.



Se comparó la respuesta a tratamiento con los diferentes tipos de inmunosupresores, sin significancia estadística entre ellos.

Se calcula mediana de meses libre de enfermedad de 65.81, sin significancia estadística. (Gráfica 3)





Resumen de procesamiento de casos

N total	N de eventos	Censurado	
		N	Porcentaje
79	37	42	53.2%

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

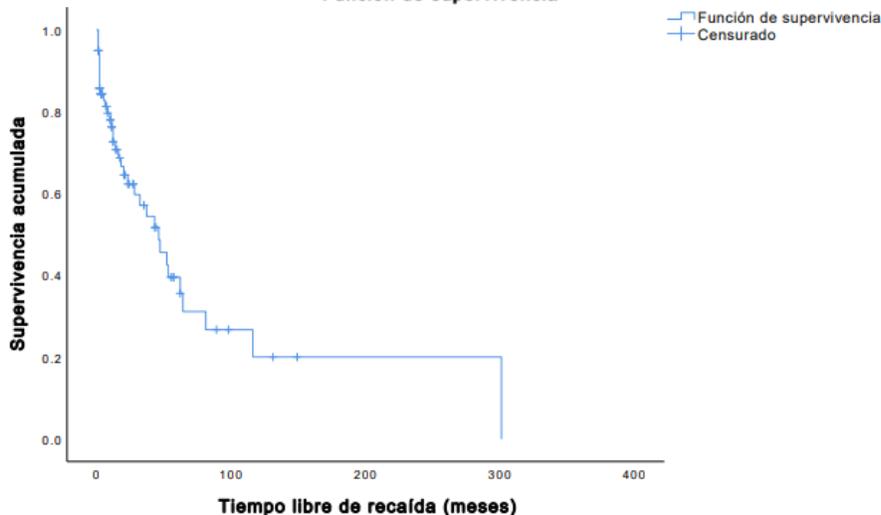
Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de ..
		Límite inferior	Límite superior			
89.840	20.443	49.772	129.908	46.000	10.107	26.190

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Mediana
Intervalo de confianza de 95 .
Límite superior
65.810

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Función de supervivencia



Gráfica 3

Se realizó prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos tratamientos establecidos, sin significancia estadística entre ellos. (Gráfica 4)





Resumen de procesamiento de casos

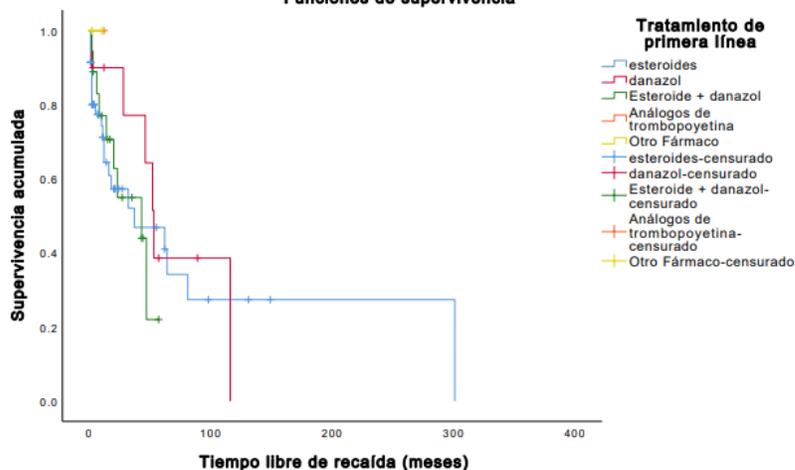
Tratamiento de primera línea	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
esteroides	47	22	25	53.2%
danazol	10	6	4	40.0%
Esteroide + danazol	18	9	9	50.0%
Análogos de trombopoyetina	1	0	1	100.0%
Otro Fármaco	3	0	3	100.0%
Global	79	37	42	53.2%

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1.392	4	.846

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tratamiento de primera línea.

Funciones de supervivencia



(Gráfica 4)

En cuanto a variable de regresión logística para recaída la presencia de cifras plaquetarias mayores a 30 mil al momento del diagnóstico, se asoció a 4.4 veces más riesgo de desarrollar trombocitopenia crónica, con significancia estadística (p 0.003) (Tabla 10)





Variables en la ecuación

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.
Paso 1 ^a	GENERO(1)	-.578	.530	1.189	1	.276
	Hipertensión Arterial Sistémica(1)	-.709	.565	1.578	1	.209
	Diabetes mellitus tipo 2 (1)	.717	.602	1.419	1	.234
	Plaquetas > 30 mil/mm3 al dx(1)	1.491	.500	8.911	1	.003
	Clasificación de Trombocitopenia Inmune (1)	.554	.501	1.226	1	.268
	Grupo etario(1)	.377	.541	.486	1	.486
	Constante	-2.251	.774	8.459	1	.004

Variables en la ecuación

	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
		Inferior	Superior
Paso 1 ^a			
GENERO(1)	.561	.198	1.586
Hipertensión Arterial Sistémica(1)	.492	.163	1.488
Diabetes mellitus tipo 2 (1)	2.049	.629	6.669
Plaquetas > 30 mil/mm3 al dx(1)	4.442	1.669	11.825
Clasificación de Trombocitopenia Inmune (1)	1.741	.653	4.643
Grupo etario(1)	1.458	.505	4.206
Constante	.105		

a. Variables especificadas en el paso 1: GENERO, Hipertensión Arterial Sistémica, Diabetes mellitus tipo 2, Plaquetas > 30 mil/mm3 al dx, Clasificación de Trombocitopenia Inmune, Grupo etario.





Codificaciones de variables categóricas

Table with 4 columns: Variable, Category, Frecuencia, and Codificación de parámetro (1). Rows include Grupo etario, Hipertensión Arterial Sistémica, Diabetes mellitus tipo 2, Plaquetas > 30 mil/mm3 al dx, Clasificación de Trombocitopenia Inmune, and GENERO.

Bloque 0: Bloque de inicio

Las variables no están en la ecuación

Table with 5 columns: Paso 0, Variables, Puntuación, gl, and Sig. Rows list variables like GENERO(1), Hipertensión Arterial Sistémica(1), Diabetes mellitus tipo 2 (1), Plaquetas > 30 mil/mm3 al dx(1), Clasificación de Trombocitopenia Inmune (1), and Grupo etario(1), along with global statistics.

Tabla 10

DISCUSIÓN

Con esto podemos concluir que se acepta la hipótesis nula y se rechaza la hipótesis alterna de acuerdo con nuestros resultados, en el cual no hubo influencia ni por comorbilidades ni por padecimientos de tipo autoinmune en cuanto a la respuesta





sostenida al tratamiento, así como tampoco hubo diferencia en la progresión de la enfermedad entre trombocitopenia autoinmune primaria y secundaria.

Sin embargo, con hallazgo se encontró disminución de la supervivencia global por factores asociados a mayor edad y comorbilidad de tipo enfermedades tiroideas, sin diferencia entre trombocitopenia inmune primaria o secundaria.

En cuanto al riesgo de desarrollar Trombocitopenia inmune primaria crónica, se encontró que la presencia de cifras plaquetarias mayores a 30 mil al momento del diagnóstico, se asoció a 4.4 veces más riesgo de desarrollarla.

Hay una tendencia de 2.3 veces más riesgo de recaída si se trata de trombocitopenia inmune secundaria, probablemente a etiología de base en la que en múltiples ocasiones solo se controla la enfermedad sin remisión.

Conclusiones

Hay diferencia en supervivencia global a menor edad mayor supervivencia y padecimientos reumatológicos asociados con mejoría en supervivencia global, al comparar entre los grupos con Trombocitopenia inmune primaria contra secundaria, la respuesta no fue significativa, tal parece que las características y comorbilidades propias del paciente modifican hacia un pronóstico menos favorecedor.

Se documentó que cifras plaquetarias mayores a 30 mil en inicio de enfermedad se asoció a 4.4 veces más riesgo de desarrollar Trombocitopenia inmune primaria crónica con significancia estadística, esto puede ser asociado a un factor de cronicidad.

Se observó tendencia (0.083) para mayor riesgo de recaída de 2.3 veces si se trata de trombocitopenia inmune secundaria.



8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

En apego a las normas éticas de la declaración de Helsinki y al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de los pacientes en este estudio conlleva un tipo de riesgo: mínimo

***Revisar la Guía Operativa para la Conformación y Operación del Comité de Ética en investigación en las Unidades Médicas de Petróleos Mexicanos**

9. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

OBJETIVO (S)	VARIABLE (S)	PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Comparar la respuesta a tratamiento con los diferentes tipos de inmunosupresores	-Periodo de respuesta en meses de recuperación de cifras plaquetarias.	Se realizará la comparación diferentes tratamientos, mediante el estadístico chi cuadrada, se considerará significativo cuando el valor de p sea \leq de 0.05
Determinar si hay un riesgo relativo entre presencia de enfermedad autoinmune y respuesta al tratamiento	-Presencia de enfermedad autoinmunes -Periodo de respuesta a tratamiento	Se colocarán los datos en una tabla de contingencia de 2 x 2 de acuerdo a cada enfermedad, dentro del eje de las x se la enfermedad y dentro del eje de las y, el periodo de respuesta, se procederá a la realización de un Odds Ratio.
Determinar si hay un riesgo relativo entre	-Presencia de enfermedad crónica	Se colocarán los datos en una tabla de contingencia de 2 x 2 de





presencia de enfermedad crónica y respuesta al tratamiento	-Periodo de respuesta a tratamiento	acuerdo a cada enfermedad, dentro del eje de las x se la enfermedad y dentro del eje de las y, el periodo de respuesta, se procederá a la realización de un Odds Ratio.
Determinar supervivencia global	-Paciente vivo o muerto desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad, durante el cual los pacientes con la enfermedad siguen vivos	Por medio de gráfica Kaplan Meyer por chi cuadrada.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS (Formato Vancouver)

1. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, Ghanima W, Godeau B, González-López TJ, Grainger J, Hou M, Kruse C, McDonald V, Michel M, Newland AC, Pavord S, Rodeghiero F, Scully M, Tomiyama Y, Wong RS, Zaja F, Kuter DJ. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019 Nov 26;3(22):3780-3817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812. PMID: 31770441; PMCID: PMC6880896.
2. 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.
3. Jaime-Pérez José C., Ramos-Dávila Eugenia M., Aguilar-Calderón Patrizia, Jiménez-Castillo Raúl A., Gómez-Almaguer David. Diagnoses, Outcomes, and Chronicity Predictors of Patients with Secondary Immune Thrombocytopenia: Ten-Year Data from a Hematology Referral Center. *Rev. invest. clín.* [revista en la Internet]. 2021 Feb [citado 2022 Ago 26]; 73(1): 31-38. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762021000100031&lng=es. Epub 09-Mar-2021. <https://doi.org/10.24875/ric.20000214>.





4. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailer L. Epidemiología de la trombocitopenia inmunitaria incidente: un estudio poblacional nacional en Francia . *Sangre* (2014) 124 (22):3308–15.10.1182/blood-2014-05-578336
5. Baca-Córdova A, Pérez-Jacobo F, Terán-González JO, González-Fernández NC y col. Apego a consensos internacionales para el abordaje diagnóstico y tratamiento en trombocitopenia inmunitaria: experiencia de diez años en un hospital de tercer nivel. *Med Int Méx.* 2020 enero-febrero;36(1):40-49. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i1.2938>
6. Michel M. Nomenclatura de trombocitopenia inmune, informes de consenso y pautas: ¿cuáles son las consecuencias para la práctica diaria y la investigación clínica? *Semin Hematol* (2013) 50 (suplemento 1): S50–4.10.1053/j.seminhematol.2013.03.008
7. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. El síndrome ITP: diversidad patogénica y clínica . *Blood* (2009) 113 (26):6511–21.10.1182/blood-2009-01-129155
8. Miltiadous O, Hou M, Bussel JB. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. *Blood.* 2020 Feb 13;135(7):472-490.
9. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med.* 2000;160(11):1630-1638.
10. Gernsheimer T, Stratton J, Ballem PJ, Slichter SJ. Mecanismos de respuesta al tratamiento en la púrpura trombocitopénica autoinmune . *N Engl J Med.* 1989; 320 (15): 974-980.

11. CRONOGRAMA (Programación anual)

#	ACTIVIDAD	Mes Calendario Programado AÑO 2022											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	REVISION DE EXPEDIENTES CLINICOS ELECTRÓNICOS												
2	REVISION DE EXPEDIENTES CLINICOS ELECTRÓNICOS												





3	REVISION DE EXPEDIENTES CLINICOS ELECTRÓNICOS													
4	ANALISIS DE RESULTADOS													
5	PUBLICACION DE RESULTADOS													

12. RECURSOS

CONCEPTO	NÚMERO	COSTO UNITARIO (paciente, caso, muestra, encuesta, etc.)	SUBTOTAL
Recursos Materiales			
<i>Computadora</i>	1	\$0 MXN	\$0 MXN
<i>Expediente Clínico electrónico</i>	1	\$0 MXN	\$0 MXN

Recursos Humanos			
Médico residente de medicina interna	1	Salario establecido por la empresa	\$ 0 MXN
Médico especialista	4	Salario establecido por la empresa	
TOTAL			<u>\$ 0</u>

13. ANEXOS

NO APLICA





**GOBIERNO DE
MÉXICO**



DR. LUIS RAÚL LÓPEZ CONDE CARRO
DIRECTOR HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETROLEOS MEXICANOS

DRA. ADRIANA ELENA JAIMES GONZALEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JOSÉ OSCAR TERÁN GONZÁLEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION DE MEDICINA INTERNA

DR. JOSÉ GERMÁN CARRASCO TOBÓN
JEFATURA DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

