

Trombocitopenia inmune primaria refractaria al tratamiento de primera línea. Informe de caso

Primary immune thrombocytopenia refractory to first-line treatment. Case report

Claudia Vasallo-López^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1187-8412>

Lucía Díaz-Morejón² <https://orcid.org/0000-0002-0589-6737>

Belkis Lázara Rodríguez-Jorge² <https://orcid.org/0000-0002-7728-3833>

Claudia Díaz-de la Rosa¹ <https://orcid.org/0000-0001-6210-476X>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cienfuegos, Cuba.

²Hospital Pediátrico Universitario "Paquito González Cueto". Cienfuegos, Cuba.

*Autor para la correspondencia: e-mail: claudia980604@gmail.com

Recibido: 10/04/2022

Aceptado: 05/10/2022

RESUMEN

Introducción: la trombocitopenia inmune primaria es un trastorno autoinmune adquirido caracterizado por una disminución transitoria o persistente del recuento de plaquetas con riesgo incrementado de sangramiento. Más de 20 tipos de tratamiento se han utilizado para obtener una respuesta plaquetaria favorable y prolongada. El tratamiento de primera línea son los esteroides. Los pacientes que no responden al tratamiento con esteroides son tratados con

medicamentos de segunda línea como el rituximab; sí la evolución de la enfermedad se hace refractaria a ambos tratamientos está indicada la esplenectomía.

Presentación del caso: paciente de 4 años que acude al servicio de hematología por presentar síndrome purpúrico hemorrágico con antecedentes de ingresos anteriores por afecciones virales y bacterianas acompañadas de anemia carencial. Se realizan estudios y se corrobora el diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria. Se comienza tratamiento con prednisona e intacglobin. Los síntomas no mejoraron y los parámetros de laboratorio se mantuvieron por debajo de lo normal, los cuales ocasionaron múltiples recaídas de la enfermedad. Se decide cambiar el tratamiento por dexametaxona que no mejoró los síntomas ni los parámetros de laboratorio. Después de discutir el caso se decide indicar tratamiento con rituximab sin obtener una respuesta satisfactoria, por lo que se decide realizar la esplenectomía.

Conclusiones: En el caso presentado el seguimiento de los protocolos de diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria hicieron posible la remisión de la enfermedad.

Palabras clave: enfermedades autoinmunes; esplenectomía; preescolar; púrpura; trombocitopenia.

ABSTRACT

Introduction: primary immune thrombocytopenia is an acquired autoimmune disorder characterized by a transient or persistent decrease in platelet count with increased risk of bleeding. More than 20 types of treatment have been used to obtain a favorable and prolonged platelet response. The first-line treatment is steroids. Patients who do not respond to steroid treatment are treated with second-line drugs such as rituximab; if the disease progresses refractory to both treatments, splenectomy is indicated.

Case presentation: a 4-year-old patient was seen in the hematology department with hemorrhagic purpuric syndrome and a history of previous admissions for viral and bacterial conditions accompanied by deficiency anemia. Studies are carried out and the diagnosis of primary immune thrombocytopenia is corroborated. Treatment was started with prednisone and intacglobin. Symptoms did not improve and laboratory parameters remained below normal, which caused multiple relapses of the disease. It was decided to change the treatment to dexamethasone, which did not improve symptoms or laboratory parameters. After



discussing the case, it was decided to prescribe treatment with rituximab without obtaining a satisfactory response, so it was decided to perform splenectomy.

Conclusions: in the case presented, the follow-up of the diagnostic and treatment protocols for primary immune thrombocytopenia made remission of the disease possible.

Keywords: autoimmune diseases; purpura; preschool child; splenectomy; thrombocytopenia.

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmunitaria primaria antes nombrada púrpura trombocitopénica idiopática, término que quedo en desuso desde el 2010 pero actualmente se acepta como una costumbre por la comunidad médica. La trombocitopenia inmunitaria primaria es una enfermedad autoinmune adquirida, que se observa en adultos y en edades pediátricas. Las manifestaciones de la enfermedad son variables y es producida por la destrucción que ocasionan los anticuerpos dirigidos contra los antígenos de la membrana de la plaqueta y un déficit en la producción de las mismas con valores inferiores a $100 \times 10^9/L$.⁽¹⁻⁴⁾

En la infancia la trombocitopenia inmunitaria primaria aparece con mayor frecuencia entre los dos y seis años de edad; 50 % de los casos pueden tener antecedentes de infecciones virales una o dos semanas antes del cuadro hemorrágico que produce la enfermedad.⁽¹⁻⁵⁾ Las remisiones espontaneas ocurren entre 80 y 85 % y la evolución aguda en 80 % de los casos. La forma crónica similar a la del adulto la padecen entre 15 y 20 % de los pacientes pediátricos.⁽¹⁾

A pesar de las investigaciones realizadas hasta la actualidad y el conocimiento de los mecanismos inmunológicos por lo que se producen las trombocitopenias inmunes primarias, el diagnóstico continúa siendo de exclusión, ya que no existen síntomas y signos específicos de la enfermedad ni exámenes de laboratorio que permita establecerlo con certeza en la práctica médica.⁽¹⁻⁴⁾

La enfermedad inicia con un cuadro purpúrico severo sin la presencia de visceromegalias. En la infancia la enfermedad puede ser autolimitada, aunque el principal riesgo es la hemorragia grave sin correlación exacta con las cifras de plaquetas, aunque la mayoría de los casos evolucionan de forma favorable existe la posibilidad de que la enfermedad llegue a ser persistente o crónica lo que requerirá de tratamientos más agresivos.^(1,2)



El objetivo de la presentación de este caso es describir el diagnóstico, tratamiento y evolución de la enfermedad en una paciente con el diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 4 años de edad, blanca, femenina de procedencia urbana, producto de un embarazo de riesgo durante el cual la mamá presentó anemia infección vaginal y urinaria para las cuales no llevó tratamiento. Producto de parto por cesárea a las 38 semanas, peso de 3460 gr y apgar normal según refiere la mamá. Se alimentó con lactancia materna hasta los dos meses de edad.

Ingresó a los dos meses de edad por enfermedad diarreica aguda para lo cual llevó tratamiento con sales de rehidratación oral y vitaminoterapia; a los cuatro meses presentó otro ingreso por faringoamigdalitis viral, otitis media aguda y anemia moderada llevó tratamiento con vitaminoterapia. Ingresó de nuevo a los seis meses por sospecha de dengue y catarro común con tratamiento sintomático y a los 11 meses de edad por presentar escabiosis en proceso de resolución y bronquiolitis ligera para lo cual llevó tratamiento con oxigenoterapia. A los 12 meses de edad ingresó por infección del tracto urinario alto, enfermedad diarreica aguda de causa viral y anemia en el curso de la infección para lo cual llevó tratamiento con gentamicina intramuscular por siete días, vitaminoterapia y sales de rehidratación oral.

A los 30 meses ingresó en la sala de hematología con diagnóstico presuntivo de púrpura trombocitopénica idiopática para estudio, permaneció seis días en el servicio donde se confirmó el diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria de diagnóstico reciente, llevó tratamiento con inmunoglobulina humana cubana intravenosa (intacglobin) y prednisona. Al mejorar los síntomas y comprobar que el conteo de plaquetas se encontraba dentro de límites normales ($302 \times 10^9/L$) se decidió el alta hospitalaria con seguimiento en consulta de hematología.

En diciembre de 2018, en consulta, se constató trombocitopenia grave ($6 \times 10^9/L$), se ingresó con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria aguda de comienzo reciente, se le realizó medulograma y se obtuvo como resultado hiperplasia del sistema megacariopoyético e integridad del granulopoyético y eritropoyético. Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1-2 mg/Kg/día por cuatro semanas. Se decidió su egreso a la semana, por mejoría de los



síntomas y con trombocitopenia moderada. Se mantuvo el seguimiento en la consulta de hematología.

En enero del 2019 ingresó de nuevo con trombocitopenia grave, se le administró intacglobin en de 800 mg/Kg/dosis, mejoraron los síntomas y el conteo de plaquetas llegó a $136 \times 10^9/L$, se decidió su egreso y se estableció seguimiento ambulatorio en consulta de hematología. En marzo del 2019 se volvió a ingresar en el servicio de hematología con igual diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria aguda persistente. Egresó con conteo de plaquetas de $258 \times 10^9/L$ e indicaciones de control en dos semanas.

La paciente se mantuvo con intacglobin cada 21 días por seis meses, con escasa respuesta al tratamiento. Vuelve a ingresar con trombocitopenia de $18 \times 10^9/L$, y tratamiento con dexametazona en ciclos de cuatro días cada 28 días se obtuvo una respuesta transitoria, y se decidió su egreso en junio del 2019 con conteo de plaquetas de $192 \times 10^9/L$.

Durante este ingreso se discutió el caso, con especialistas del Instituto de Hematología e Inmunología, en La Habana; se decidió su egreso y seguimiento por consulta de hematología, con cuidados especiales por parte de la familia, por la posibilidad de sangramientos graves. Ingresó de nuevo y se indicó tratamiento con intacglobin y esteroides de 1-2 mg/Kg/día hasta el mes de agosto.

La enfermedad no remitió con el tratamiento por lo que se decidió discutir el caso de nuevo con especialistas de los institutos de hematología e inmunología de Villa Clara y de la Habana. Se indicó el uso del rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico utilizado en algunas neoplasias malignas de células B que puede inducir a remisiones en algunos tipos de cánceres linfáticos.⁽⁶⁾ En el mes de agosto se comenzó el tratamiento con el rituximab endovenoso en dosis semanal por un mes.

Aunque no se logró remisión de la enfermedad, la paciente se mantuvo estable por lo cual se decidió su egreso con seguimiento semanal por consulta de hematología y por su médico de familia. Después de dos semanas de la última dosis de tratamiento con el rituximab el conteo de plaqueta resultó normal $156 \times 10^9/L$.

En el mes de octubre la paciente ingresó con trombocitopenia grave de $47 \times 10^9/L$ y diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria crónica se reevaluó de nuevo el caso en enero del 2020 y se decidió realizar la esplenectomía, debido a la evolución desfavorable de la enfermedad. Se pidió el consentimiento informado a la familia y se inmunizó la paciente con la vacuna antineumocócica antes de la intervención quirúrgica.



Después de constatar que los resultados del laboratorio eran favorables para el tratamiento quirúrgico incluido el conteo de plaquetas con valores de $130 \times 10^9/L$ se realizó la esplenectomía con éxito en el mes de agosto. Después de cinco días en el servicio de hematología con valores de plaquetas de $210 \times 10^9/L$ se decidió su egreso.

En la actualidad la paciente se mantiene estable con tratamiento profiláctico y seguimiento en consulta de hematología.

DISCUSIÓN

Aunque el estado general de los pacientes en el momento del diagnóstico de la trombocitopenia inmune primaria es favorable se pueden observar equimosis, petequias y ampollas hemorrágicas en la mucosa faríngea, sin que presente visceromegalia o linfadenopatías. La hemoglobina y el conteo de leucocitos son normales mientras que en la lámina periférica se puede observar trombocitopenia con megacariocitos, con los datos al examen físico y de laboratorio descritos se puede realizar el diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria por exclusión. La aspiración de la médula ósea no es necesaria a menos que existan otros cambios hematológicos además de la trombocitopenia o que el paciente presente síntomas y signos de otras enfermedades sistémicas.⁽¹⁻⁴⁾

Es frecuente encontrar en pacientes con trombocitopenia inmune primaria antecedentes patológicos personales de infecciones virales dos o tres semanas antes del diagnóstico de la enfermedad.^(1,4,5) Según la literatura revisada se han vinculado algunos herpes virus como el citomegalovirus y el virus del Einstein Barr a la trombocitopenia inmune primaria. Se ha encontrado además casos con el diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria después de la vacunación con el virus de la influenza.⁽⁷⁾

En el estudio realizado por Villadiego-García no se pudo correlacionar el antecedente vacunal con la trombocitopenia inmune primaria.⁽⁸⁾ También se ha estudiado el antecedente de infecciones bacterianas relacionadas con las trombocitopenias inmunes primarias como el *Helicobacter pylori*.⁽⁹⁾

La relación de los virus con las trombocitopenias inmunes primarias pudiera coincidir con el caso presentado, ya que la paciente antes del diagnóstico de la enfermedad ingresó en varias ocasiones por afecciones virales como: enfermedad diarreica aguda de causa viral,



bronquiolitis, otitis media aguda, catarro común, faringoamigdalitis; aunque no se realizaron estudios virológicos para determinar la causa de estas enfermedades, los síntomas, signos y evolución de estas afecciones pueden confirmar el diagnóstico.

El diagnóstico y el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria ha sido siempre controvertido, por lo que la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas junto al grupo de trabajo de la púrpura trombocitopénica idiopática actualizaron los protocolos para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.⁽²⁾ El Ministerio de Salud Pública en el libro de Hematología editado en el 2018 coincide con el protocolo de diagnóstico del consenso español y agrega además un cuarto termino: trombocitopenia inmune primaria grave refiriéndose a aquellos casos que ingresan con sangramiento graves y necesitan utilizar tratamientos intensivos constante.⁽¹⁾

Al tener en cuenta esta clasificación y la evolución de la enfermedad en la paciente del caso presentado, el diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria crónica fue el correcto ya que la enfermedad no remitió a pesar del tratamiento por más de 12 meses. Los tratamientos indicados en cada ingreso coinciden con los presentados por la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas y el MINSAP.^(1,2)

En el tratamiento inicial de la trombocitopenia inmune primaria los esteroides son fundamentales ya que constituye el tratamiento inicial clásico, aunque hay que tener en cuenta la toxicidad de los mismos si el tratamiento es prolongado como la hiperglucemia, hipertensión arterial, y el síndrome de Cushing.⁽²⁾ Es por esto que Barrueco y cols.⁽¹⁰⁾ consideran que el tratamiento del paciente pediátrico con trombocitopenia inmune primaria tiene que ser reevaluado con frecuencia de acuerdo al estadio en que se encuentra, ya que puede variar como resultado de la falta de respuesta al tratamiento convencional y la persistencia de la enfermedad.

Aunque sin determinar la eficacia y la evidencia de un buen perfil de seguridad se han realizado ensayos clínicos aleatorizados con tratamientos de primera y segunda línea con el objetivo de retrasar el uso de tratamientos más agresivos como el rituximab o la esplenectomía, para los pacientes con el diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria persistente y crónica, dentro de los medicamentos utilizados en los ensayos clínicos se encuentran los medicamentos de segunda línea como micofenolato de mofetilo, dapsona, sirolimus, vincristina, 6-mercaptopurina, azatioprina y danazol.⁽¹⁰⁻¹³⁾



También se han utilizado combinaciones de tratamientos que resultaron eficaces y se publicaron en informes de casos y series. Aunque la mayoría de estos agentes se han utilizado para tratar la trombocitopenia inmune primaria no se ha informado los efectos sobre el sangrado y la calidad de vida de los pacientes que la utilizan, por lo que es difícil utilizarlos en edades pediátricas.⁽¹¹⁻¹²⁾

También en el tratamiento de elección en las trombocitopenias inmunes primarias se encuentran las inmunoglobulinas obtenidas del plasma humano como inmunomoduladoras, las cuales adquirieron importancia en edades pediátricas a pesar de las limitaciones de ensayos clínicos aleatorizados por la baja prevalencia de enfermedades que requieren su utilización.^(14,15) El intacglobin como tratamiento de primera línea se utilizó en la paciente del caso presentado.^(1-3,12)

El rituximab es un anticuerpo monoclonal, que tiene como diana los antígenos de superficie CD20 expresados en los linfocitos B, por lo cual ha sido utilizado, tanto en el tratamiento de enfermedades malignas como linfomas y enfermedades autoinmunes, como en la trombocitopenia inmune primaria, obteniéndose en este caso una respuesta aceptable entre 30 y 60% de los casos y utilizándose siempre como tratamiento de segunda línea.^(6,12)

En la actualidad también como tratamiento de segunda línea se han utilizado el romiplostim y el (eltrombopag) en niños mayores de 1 año y adultos. Con el tratamiento de estos medicamentos se ha incrementado el conteo de plaquetas alrededor del 80% en pacientes con púrpura trombocitopénica primaria refractaria a otros medicamentos y hemorragia activa con recuentos inferiores a $30 \times 10^9 / L$.^(12,13) En el caso presentado se utilizó el rituximab como tratamiento de segunda línea.

La esplenectomía continúa siendo en la actualidad el tratamiento de elección en pacientes mayores de cinco años si las terapias anteriores no han logrado una respuesta clínico-humoral satisfactoria. Antes de llegar a la intervención quirúrgica los pacientes con trombocitopenia inmune primaria deben ser inmunizados con el *Streptococo neumoniae* y con el *Haemophilus influenzae* y mantener las reactivaciones según sugerencia del fabricante, ya que la intervención quirúrgica esplénica puede ocasionar infecciones graves por estas bacterias, así como mantener el tratamiento profiláctico hasta los 21 años de edad con penicilina benzatinica y azitromicina en caso de alergia a la primera.^(1,12)



La respuesta clínico-humoral después de la esplenectomía fue satisfactoria en el caso presentado. La paciente se sigue por consulta de Hematología con tratamiento profiláctico y exámenes de laboratorio según corresponda.

CONCLUSIONES

En el caso presentado el seguimiento de los protocolos de diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria hicieron posible la remisión de la enfermedad, aunque se sigue por consultas programadas y el tratamiento profiláctico con el objetivo de evitar las infecciones que pudieran ocasionar recaídas o sangramientos graves.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castillo-González DC. Trombocitopenia inmune primaria. En: Enfermedades Hematológicas Diagnóstico y Tratamiento. [Internet]. V.1. 2da ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2019 [citado 1 Nov 2020]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/enfermedades_hematologicas_diagnostico_tratamiento/enfermedades_hematologicas_diag_ttmo.pdf
2. Monteagudo E, Astigarraga I, Cervera A, Dasí MA, Sastre A, Berrueco R, et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria: PTI-2018. An Pediatr [Internet]. 2019 [citado 1 Nov 2020];91(2):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403319301821>
3. Vádes-Martín S, Gómez-Vasallo A, Báez-Martínez JM. Temas de Pediatría [Internet]. V.1. 2da ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011 [citado 1 Nov 2020]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/pediatria_diagnostico_ttmo_3eraedicion/pediatr_diagn_tratamiento_completo.pdf
4. Taboada-Mascarín BI. Trombocitopenia inmune primaria en niños. Rev. Hematol. Mex [Internet]. 2018 [citado 14 Nov 2020];19(2):95-100. Disponible en: <https://revistadehematologia.org.mx/wp-content/uploads/2018/05/hematoABR-JUN2018-completo.pdf#page=45>



5. Adam-Villalón Y, Castillo-González D. Trombocitopenia inmune primaria e infección por citomegalovirus e Epstein Barr virus: inmunidad versus inmunosupresión. Rev. Cubana Hematol. Inmunol. Hemoter [Internet]. 2019 [citado 14 Nov 2020];35(2):[aprox 13 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubheminhem/rch-2019/rch192d.pdf>
6. Johnson PWM, Glennie MJ. Rituximab: mechanisms and applications. British Journal of Cancer [Internet]. 2001 [citado 1 Nov 2020];86(11):1619-23. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/6692127.pdf>
7. Zúñiga-Carrasco IR, Caro Lozano-Rivera Ríos LA, Nicolás-Ortiz RE, Romero-Rojas M, Rivera-Hernández Á. Trombocitopenia autoinmune primaria posterior a vacuna de influenza. Enf Inf Microbiol [Internet]. 2018 [citado 14 Nov 2020];38(2):64-6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2018/ei182g.pdf>
8. Villadiego-García VV. Trombocitopenia inmune primaria (PTI) en un hospital de referencia de Bogotá Colombia de diciembre de 2018 a agosto de 2020 [Internet]. Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2020 [citado 20 Ene 2021]. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/79221/TROMBOCITOPENIA%20INMUNE%20PRIMARIA%20%28PTI%29%20EN%20UN%20HOSPITAL%20DE%20REFERENCIA%20DE%20BOGOT%C3%81%20COLOMBIA%20DE%20DICIEMBRE%20DE%202018%20A%20AGOSTO%20DE%202020.pdf?sequence=1>
9. Nina-García NM, Peredo-Linares G. Púrpura trombocitopenia inmune secundaria a infección por Helicobacter pylori. Gac Med Bol [Internet]. 2018 [citado 14 Nov 2020];41(2):37-42. Disponible en: <http://www.scielo.org/bo/pdf/gmb/v41n2/v41n2a9.pdf>
10. Berruero R, Dapena JL, Sebastián E, Sastref A. Controversies in the treatment of paediatric immune thrombocytopenia. An Pediatr [Internet]. 2018 [citado 14 Nov 2020];89(3):189-96. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/en-pdf-S2341287918301418>
11. Grace RF, Neunert C. Second-line therapies in immune thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program [Internet]. 2016 [citado 2 Nov 2020];2016(1):698-706. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6142486/pdf/bloodbook-2016-698.pdf>
12. Álvarez-Román MT, Berruero-Moreno R, Canaro-Hirnyk M, Entrena-Ureña L, Fernández-Fuertes F, González-López TJ, et al. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de la SEHH y GEP.



[Internet]. V.1.1ra ed. Barcelona: Editorial SEHH; 2020 [citado 11 Ene 2021]. Disponible en: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2013/documentos/consensos/Guia-PTI.pdf>

13. Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VB, Beam D, Roy J, Despotovic J, et al. Long-term treatment with romiplostim and treatment-free platelet responses in children with chronic immune thrombocytopenia. Haematol [Internet] 2019 [citado 2 Nov 2020];104(11):2283-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6821612/pdf/1042283.pdf>

14. Katja MJ, Heitink-Polle MD, Cuno SPM, Uiterwaal MD, Leendert-Porcelijn MD, Rienk YJ, et al. Treatment with Intravenous Immunoglobulin Does Not Prevent Chronic Immune Thrombocytopenia in Children: Results of a Randomized Controlled Trial. Blood [Internet]. 2016 [citado 14 Nov 2020];128(22):866. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497119308675>

15. Ocaña-Rubio A. Uso de inmunoglobulinas no específicas en el paciente pediátrico. [tesis]. Madrid: Universidad de Complutense, Facultad de Farmacia; 2018 [citado 11 Ene 2021]. Disponible en: <https://docta.ucm.es/rest/api/core/bitstreams/6ec3a2cf-d83c-431e-986c-3091a9c10437/content>

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Claudia Vasallo-López: conceptualización, investigación, metodología, recursos, administración del proyecto, redacción, revisión y edición.

Lucía Díaz-Morejón: investigación, metodología, redacción del borrador original.

Belkis Rodríguez-Jorge: investigación, metodología, redacción, revisión y edición.

Claudia Díaz-de la Rosa: investigación, metodología, redacción, revisión y edición.

Financiación

Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cienfuegos, Cuba.

