MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

SEDENA
SECRETARÍA DE LA DEFENSA NACIONAL

SEMAR
SECRETARÍA DE MARINA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA GPC

Actualización
2019

Diagnóstico y Tratamiento de Trombocitopenia inmune primaria

Evidencias y Recomendaciones

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: GPC-IMSS-143-19.

CSG
Consejo de Salubridad General

IMSS

ISSSTE
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

DIF Nacional

PEMEX

Avenida Paseo de la Reforma No. 450, piso 13,
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc,
C. P. 06600, México, Ciudad de México.
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC
© Copyright **Instituto Mexicano del Seguro Social**, "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta Guía de Práctica Clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores se aseguraron que la información sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de interés y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica, el cuadro básico y, en el segundo y tercer niveles, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que sean parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

En la integración de esta Guía de Práctica Clínica se ha considerado integrar la perspectiva de género utilizando un lenguaje incluyente que permita mostrar las diferencias por sexo (femenino y masculino), edad (niños y niñas, los/las jóvenes, población adulta y adulto mayor) y condición social, con el objetivo de promover la igualdad y equidad así como el respeto a los derechos humanos en atención a la salud.

Debe ser citado como: **Diagnóstico y Tratamiento de Trombocitopenia Inmune Primaria.** Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; **2019.** Disponible en: http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC IMSS-143-08-/ER.pdf

Actualización: **con modificaciones, totales.**

ISBN en trámite

COORDINACIÓN, AUTORÍA Y VALIDACIÓN AÑO 2019

COORDINACIÓN				
Dra. Adolfina Berges García	Hematología Pediátrica	Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).	Coordinadora de Programas Médicos. Coordinación Técnica de Excelencia Clínica	Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología (AMEH)
AUTORÍA				
Dra. Lourdes Cecilia Correa González	Hematología Pediátrica	Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Secretaría de Salud.	Médico No Familiar Médico especialista. HGZMF 1 San Luis Potosí, San Luis Potosí. Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" S.S.A. San Luis Potosí.	Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología (AMEH)
Dr. Jaime García Chávez	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).	Médico No Familiar Médico especialista. Hospital de Especialidades CMN-La Raza. Cd. de México. Investigador asociado B	Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología
Dr. Miguel Ángel López Hernández	Hematología Pediátrica	Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).	Médico No Familiar Médico especialista. HGZ 2 Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.	Grupo Hematológico del Sureste Mexicano (GHEMAS)
Dra. Mónica Lozano Garcidueñas	Hematología Pediátrica	Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).	Médico No Familiar Médico especialista. HGZ 14 con Unidad de Quemados, Hermosillo, Sonora.	Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología (AMEH)
Dr. Ruy Pérez Casillas	Hematología Pediátrica	Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Secretaria de Salud de la CDMX (SEDESA).	Médico No Familiar Médico especialista. HGR "Gaudencio González Garza". CMN La Raza. Cd. de México.	Asociación de Pediatría Trabajadores para el IMSSS, Asociación Mexicana de Pediatría (AMP),
VALIDACIÓN				
Protocolo de Búsqueda				
Dra. Adolfina Berges García	Hematología Pediátrica	Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).	Coordinadora de Programas Médicos. Coordinación Técnica de Excelencia Clínica	Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología (AMEH)
Guía de Práctica Clínica				
Dra. María Teresa	Hematología	Instituto Mexicano	Médico No Familiar	Agrupación

García Lee		del Seguro Social (IMSS).	Médico especialista. HGR-#1-Dr. Carlos Mc Gregor Sánchez Navarro. Cd. de México.	Mexicana para el estudio de la Hematología
Dra. Ana Itamar González Ávila	Hematología Pediátrica	Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).	Médico No Familiar Médico especialista. HGR-#1-Dr. Carlos Mc Gregor Sánchez Navarro. Cd. de México	Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología

ÍNDICE

1.1. Metodología ... 6
1.1.1. Clasificación ... 6
1.2. Actualización del año 2008 al 2019 ... 7
1.3. Introducción ... 8
1.4. Justificación ... 9
1.5. Objetivos ... 10
1.6. Preguntas clínicas ... 11
2. Evidencias y Recomendaciones ... 12
2.1. Promoción a la salud ... 13
2.2. Diagnóstico ... 14
2.3. Tratamiento ... 18
3. Anexos ... 32
3.1. Diagramas de flujo ... 32
3.1.1. Algoritmos ... 32
3.2. Cuadros o figuras ... 34
3.3. Listado de Recursos ... 46
3.3.1. Tabla de Medicamentos ... 46
3.4. Protocolo de Búsqueda ... 53
3.4.1. Búsqueda de Guías de Práctica Clínica ... 53
3.4.2. Búsqueda de Revisiones Sistemáticas ... 54
*3.4.3. Búsqueda de Ensayos Clínicos Aleatorizados y Estudios Observacionales*** ... 54*
3.5. Escalas de Gradación ... 56
3.6. Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave ... 58
4. Glosario ... 60
5. Bibliografía ... 61
6. Agradecimientos ... 65
7. Comité Académico ... 66
8. Directorio Sectorial y del Centro Desarrollador ... 67
9. Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica ... 68

1. Aspectos Generales
1.1. Metodología
1.1.1. Clasificación

CATÁLOGO MAESTRO: GPC-IMSS-143-19	
Profesionales de la salud	1.20 hematología http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/ANEXOS_METODOLOGIA_GPC.pdf)>.
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: D 69 Púrpura y otras afecciones hemorrágicas
Categoría de GPC	segundo o tercer nivel (es)
Usuarios potenciales	4.12 Médicos especialistas, 4.5 enfermeras generales, 4.6 enfermeras especialistas, 4.24 pediatras, 4.7 estudiantes, 4.21 personal de laboratorio clínico.
Tipo de organización desarrolladora	Instituto Mexicano del Seguro Social, Secretaria de salud, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.
Población blanco	Hombres y mujeres de todas las edades con trombocitopenia inmune primaria.
Fuente de financiamiento / Patrocinador	Instituto Mexicano del Seguro Social,
Intervenciones y actividades consideradas	CIE-9MC: entrevista, consulta y evaluación diagnóstica, evaluación descrita como global. Otras mediciones específicas
Impacto esperado en salud	Detectar grupos de riesgo para trombocitopenia inmune primaria Disminuir la morbi-mortalidad asociada a complicaciones derivadas Reducción de costos al estandarizar los procesos de diagnóstico y seguimiento. Impactar favorablemente en el pronóstico y calidad de vida de este grupo de personas
Metodología[1]	Delimitación del enfoque y alcances de la guía Elaboración de preguntas clínicas Búsqueda sistemática de la información (Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales) Evaluación de la calidad de la evidencia Análisis y extracción de la información Elaboración de recomendaciones y selección de recomendaciones clave Procesos de validación, verificación y revisión Publicación en el Catálogo Maestro
Búsqueda sistemática de la información	Métodos empleados para colectar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Fecha de cierre de protocolo de búsqueda: marzo/2019 Número de fuentes documentales utilizadas: 46 Guías seleccionadas: 2 Revisiones sistemáticas: 8 Metaanálisis 6 Ensayos clínicos:3 Pruebas diagnósticas: 0 Estudios observacionales: 1 Otras fuentes seleccionadas: 26 revisiones
Método de validación	Validación del protocolo de búsqueda. Instituto Mexicano del Seguro Social. Validación de la GPC por pares clínicos
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Actualización	Año de publicación de la actualización: 2019. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

[1] *Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la integración de esta guía se puede consultar la siguiente liga: http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/herramientas_desarrollo_GPC.html.*

1.2. Actualización del año 2008 al 2019

La presente actualización refleja los cambios ocurridos alrededor del mundo y a través del tiempo respecto al abordaje del padecimiento o de los problemas relacionados con la salud tratados en esta guía.

De esta manera, las guías pueden ser revisadas sin sufrir cambios, actualizarse parcial o totalmente, o ser descontinuadas.

A continuación se describen las actualizaciones más relevantes:

1. El **Título** de la guía (en caso de que haya sido actualizado):
    - Título desactualizado: **Diagnóstico y Tratamiento de Púrpura Trombocitopénica Inmunológica.**
2. Título actualizado: **Diagnóstico y Tratamiento de Trombocitopenia Inmune Primaria**
3. La actualización en Evidencias y Recomendaciones se realizó en:
    - **Promoción de la salud**
    - **Prevención**
    - **Diagnóstico**
    - **Tratamiento**
    - **Pronóstico**

1.3. Introducción

La Trombocitopenia Inmune Primaria (TIP) es un trastorno hemorrágico autoinmune adquirido donde los autoanticuerpos anti plaquetas se unen a antígenos de la superficie plaquetaria acelerando su destrucción, aunado a esto, también ocurre una producción medular deficiente lo que puede exacerbar el cuadro. La trombocitopenia afecta tanto a niños como a adultos, es aislada y se caracteriza por conteo plaquetario inferior a $100x10^9$/L, en ausencia de otras enfermedades o causas de trombocitopenia (Kurata Y, 2011, Kühne T, 2011, Teachey DT, 2013).

La incidencia de TIP en adultos es de 1.6 a 3.9 por 100,000 personas al año, en niños es de 1.9 a 6.4 por 100,000 personas al año, la prevalencia es de 9.5 por 100,000 adultos, aunque en algunos países como UK es de hasta 24 por 100,000 personas (Arnold DM, 2017, Zufferey A, 2017). La incidencia varía entre masculinos y femeninos siendo de 1.72 a 2.58 respectivamente. La media de edad en todos los países es de 56 años. En varones predomina fuertemente debajo de los 4 años de edad, y con un muy alto pico entre los 75-89 años. En mujeres parece haber un comportamiento trimodal con un primer pico debajo de los 4 años, el segundo pico entre 20-34 años y el tercer pico entre 50 -89 años (Kurata Y, 2011).

Por otro lado, en población franco caribeña de 3771 pacientes con diagnóstico inicial de TIP, se demostró una incidencia de 2.9 por 100,000 personas por año, con pico de edad en niños y mayores de 60 años, con predominio en varones, en todos los grupos con variaciones estacionales con pico en invierno y nadir de esta en verano (Moulis G, 2014).

La mortalidad asociada a la TIP es de 1 a 3% pacientes/año en pacientes severamente afectados y la morbimortalidad en estos pacientes está asociada tanto a la hemorragia como a los efectos secundarios del tratamiento (Moulis G 2014).

La patogénesis de la TIP aún no es clara, es heterogénea y compleja. Sin embargo, los mecanismos de base en los niños, comparado con adultos, pueden ser diferentes. Se han descrito como posibles mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad: la destrucción plaquetaria mediada por células T y la disfunción de los megacariocitos (Zufferey A, 2017). La activación inmune puede ser desencadenada por múltiples factores, entre los que se han identificado el antecedente de infecciones de cualquier tipo, principalmente virales, algunas vacunas, principalmente sarampión, parotiditis y rubeola y algunos fármacos (Consolini R, 2017).

La destrucción plaquetaria acelerada es mediada por 3 mecanismos: en primer lugar, la pérdida de la tolerancia inmune debida a la pérdida de la función regulatoria e inflamatoria de las células T; en segundo lugar las células T cooperadoras localizadas principalmente en el bazo, desencadenan una diferenciación de células B autoreactivas, lo que produce autoanticuerpos anti plaquetas. Finalmente, los anticuerpos anti plaquetas tienen como blanco las glicoproteínas (GP) de la superficie plaquetaria, principalmente dirigidas a GPIIb/IIIa, (receptor para colágeno/ fibrinógeno) y GPIb /IX (receptor para factor de von Willebrand) y son detectables hasta en el 60% de los pacientes, causando destrucción plaquetaria por macrófagos o células T citotóxicas (Teachey D, 2013).

Aunado a esto, la producción plaquetaria no es suficiente para reemplazar las plaquetas destruidas, ya que muchos autoanticuerpos también son dirigidos hacia antígenos en los megacariocitos, pues comparten antígenos de superficie de las plaquetas. Otras causas de producción medular disminuida incluyen la disfunción y morfología alterada de los megacariocitos, o respuesta en el microambiente medular anormal mediado por células T; además se han documentado niveles insuficientes de Trombopoyetina (Consolini R, 2017).

1.4. Justificación

A pesar que la mayoría de los casos con TIP, en especial en niños, es un padecimiento auto limitado, el 25% evoluciona a la cronicidad y aunque se considera una enfermedad benigna, puede tener una morbimortalidad significativa, ya sea asociado a eventos hemorrágicos o a los efectos secundarios del tratamiento, lo que produce una gran ansiedad en pacientes y cuidadores (Yacobovich J, 2013).

Se han desarrollado modelos conceptuales para medir la calidad de vida en la que la baja cuenta plaquetaria y los síntomas asociados a la baja cuenta plaquetaria, además de los efectos secundarios al tratamiento, son los principales determinantes de una calidad de vida negativamente impactada. Los dominios conceptuales de la calidad de vida en los pacientes afectados se incluyen salud emocional, salud funcional, trabajo, asiduidad escolar, actividades sociales y esparcimiento (Michel M, 2009).

A nivel mundial se han realizado esfuerzos en los últimos años para estandarizar la terminología de trombocitopenia inmune primaria para proveer recomendaciones sobre las bases de las investigaciones realizadas, sobre cuando y como dar o no tratamiento. Con esta actualización se busca establecer criterios específicos para el diagnóstico, evolución, considerar nueva clasificación, y reconsiderar las nuevas alternativas terapéuticas para aplicar en la práctica cotidiana.

1.5. Objetivos

La Guía de Práctica Clínica **Diagnóstico y Tratamiento de trombocitopenia inmune primaria,** forma parte de las guías que integran el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumenta a través del Programa de Acción Específico: Evaluación y Gestión de Tecnologías para la Salud, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2013-2018.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del **segundo y tercer nivel** de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

- **Actualización de la nomenclatura, definición y clasificación de la TIP.**
- **Estandarizar el abordaje de diagnóstico en edad pediátrica y en adultos con TIP.**
- **Proporcionar recomendaciones razonadas y sustentadas en la mejor evidencia científica disponible sobre el tratamiento en pacientes pediátricos y adultos con TIP**

Lo anterior favorecerá la mejora en la calidad y efectividad de la atención médica contribuyendo, de esta manera, al bienestar de las personas y de las comunidades, el cual constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

1.6. Preguntas clínicas

En el paciente con Trombocitopenia Inmune Primaria (TIP):

1. ¿La actualización y estandarización de la definición y clasificación del padecimiento tendrá un impacto favorable en el abordaje diagnóstico, tratamiento y pronóstico?

2. ¿Ante sospecha clínica, la evaluación del tipo, localización y gravedad de la hemorragia, orientará al reconocimiento del paciente que cuenta con factores de riesgo hemorrágico de quienes no los tienen?

3. ¿En el diagnóstico inicial por laboratorio, la realización de la biometría hemática completa con frotis de sangre periférica, tiene mayor utilidad que el aspirado de medula ósea?

4. ¿Realizar diagnóstico diferencial considerando edad de presentación, tiempo de evolución, antecedentes familiares, infecciones, ingesta de medicamento y/o enfermedades subyacente, orientará al pronóstico?

5. ¿La intensidad de la manifestación hemorrágica al diagnóstico tiene mayor peso que la cuenta de plaquetas para normar la conducta de tratamiento expectante o tratamiento farmacológico?

6. ¿Para el tratamiento de primera línea en TIP de reciente diagnóstico, tanto en niños como adultos, el desenlace con el tratamiento de esteroides, inmunoglobulina intravenosa e inmunoglobulina anti D es similar?
7. ¿La edad de presentación, la ausencia de historia de factor desencadenante y la cuenta de plaquetas al diagnóstico son predictores de evolución crónica?

8. ¿En los casos de TIP persistente o crónica, el tratamiento de segunda línea, en los pacientes pediátricos requiere ser menos agresivo que en el paciente adulto?

9. ¿Utilizar agonistas de trombopoyetina en TIP crónica o refractaria, incrementa la respuesta clínica, con disminución de la morbilidad en comparación con otros tratamientos de segunda línea, tanto en niños como adultos?

10. ¿El tratamiento farmacológico en trombocitopenia refractaria dependerá de la manifestación hemorrágica independientemente de la cuenta de plaquetas?

2. Evidencias y Recomendaciones

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las Evidencias y Recomendaciones provenientes de las guías utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una. En caso de Evidencias y/o Recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron la(s) escala(s): **NICE.**

Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:

Evidencia E

Recomendación R

Punto de buena práctica ✓

En la columna correspondiente al nivel de Evidencia y Recomendación, el número o letra representan la calidad de la Evidencia o fuerza de la Recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; el primer apellido e inicial del primer nombre del primer autor y el año de publicación identifica a la referencia bibliográfica de donde se obtuvo la información, como se observa en el ejemplo siguiente:

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	En un estudio de serie de casos realizado por Delahaye en 2003, se evaluó la utilidad del ultrasonido prenatal para el diagnóstico temprano de craneosinostosis en fetos con factores de riesgo, determinado por la disminución del espacio de las suturas craneales; se documentó una sensibilidad de 100% y especificidad de 97% para el ultrasonido.	**MUY BAJA** **⊕OOO** **GRADE** *Delahaye S, 2003*

2.1. Promoción a la salud

1. ¿La actualización y estandarización de la definición y la clasificación del padecimiento, tiene impacto en el abordaje diagnóstico, tratamiento y pronóstico?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	En el 2011, la Sociedad Americana de Hematología (ASH, por siglas en inglés) recomendó el cambio de nomenclatura de Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI) a Trombocitopenia Inmune Primaria (TIP), para significar que muchos pacientes no cuentan con manifestaciones de hemorragia o púrpura. El consenso del grupo de trabajo internacional (IWS, por siglas en inglés), redefinió y reclasificó el concepto de la enfermedad y sus fases, realizaron cambios en recomendaciones, y los criterios de respuesta. Integrándose el concepto de una forma más uniforme.	**4** **NICE** *Kühne T, 2011* *Neunert CE, 2011* *Neunert CE, 2018* *Teachey DT, 2013*
E	En la TIP la trombocitopenia es aislada y se caracteriza por un conteo plaquetario menor a $100x10^9$/L, en ausencia de otras enfermedades o causas de trombocitopenia. La secundaria asume la presencia de una enfermedad subyacente que lleva a trombocitopenia.	**4** **NICE** *Kühne T, 2011* *Teachey DT, 2013*
R	Se recomienda la actualización de la nomenclatura a Trombocitopenia Inmune Primaria y establecer el abordaje diagnóstico y tratamiento adecuado, de acuerdo a la misma.	**D** **NICE** *Kühne T, 2011* *Teachey DT, 2013*
R	Se considerará trombocitopenia cuando la cuenta de plaquetas sea menor al valor de corte de $100x10^9$/L.	**D** **NICE** *Kühne T, 2011* *Teachey DT, 2013*
E	Históricamente el término de "púrpura trombocitopénica inmune aguda" se utilizó para describir la forma auto limitada, evolución $\leq$ 6 meses, y el de "purpura trombocitopénica inmune crónica" describía la enfermedad con una duración $\geq$ 6 meses.	**4** **NICE** *Provan D, 2015*
E	Actualmente se clasifica la TIP con base a la duración de la enfermedad como: • **Reciente diagnóstico**: Trombocitopenia $<100x10^9$/L desde el momento del diagnóstico hasta los 3 meses de evolución. • **Persistente**: Duración de la trombocitopenia entre los 3 y 12 meses desde el diagnóstico, incluye: o Ausencia de remisión completa de forma espontánea.	**4** **NICE** *Teachey D, 2013* *Provan D, 2015*

	o No se mantiene la remisión completa después de suspender el tratamiento. • **Crónica**: cuando continúa con trombocitopenia después de 12 meses desde el diagnóstico. Cuadro 1	
R	Se recomienda aplicar la clasificación actual y normar la conducta de tratamiento de acuerdo a la fase de la enfermedad. (Ver Cuadro 1)	**D** **NICE** *Teachey DT, 2013* *Provan D, 2015*

2.2. Diagnóstico

2. ¿Ante sospecha clínica, la evaluación del tipo, localización y gravedad de la hemorragia, orientará al reconocimiento de los pacientes que cuentan con factores de riesgo hemorrágico de quienes no los tienen?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	Los síntomas hemorrágicos más frecuentes, cuando se presentan, son petequias, púrpura, hemorragias de mucosas (púrpura húmeda): tracto urinario, gastrointestinal, cavidad oral, epistaxis; lo que reduce la calidad de vida. Se puede presentar hemorragia intracraneal en el 0.2% de los casos que puede poner en riesgo la vida. La diátesis hemorrágica es muy heterogénea, pacientes con cuenta de plaquetas similares pueden presentar manifestaciones clínicas diferentes.	**4** **NICE** *Zufferey A, 2017*
E	En la TIP, solo el 3% de los pacientes tendrá síntomas significativos, como epistaxis grave y hemorragia gastrointestinal. La hemorragia grave se asocia a cuenta de plaquetas $<10x^9/L$. La incidencia de hemorragia intracraneal (HIC) va del 0.5-0.1%, no es predecible, pero se asocia a ciertos factores de riesgo como traumatismo cráneo encefálico (TCE), ingesta de medicamentos que afecten la función plaquetaria y anticoagulantes, así como la coexistencia de vasculitis, coagulopatía, y asociado a varicela.	**4** **NICE** *Provan D, 2010*
R	Indicar al paciente: que si presenta TCE acuda inmediato al servicio de urgencias, que evite ingesta de medicamentos que afecten la función plaquetaria: Vigilar estrechamente en quienes presenten otras causas de diátesis hemorrágica como enfermedad subyacente, como vasculitis o coagulopatía.	**D** **NICE** *Provan D, 2010*
E	La presentación clínica más común es la hemorragia mucocutánea en grados variables. En un reporte del Consorcio Internacional del Grupo de Estudio de TIP (ICIS, por siglas en inglés), el 77% de los pacientes pediátricos, al diagnóstico, no mostraron hemorragia o esta fue leve, a pesar de que 74% de ellos tenían una cuenta de plaquetas	**4** **NICE** *Teachey DT, 2013* *Rodeghiero F, 2013*

	<20x10⁹/L. (Ver Cuadro 2)	
E	Neunert C et al, en una revisión sistemática, de 118 estudios que reportaban eventos hemorrágicos en 10,908 pacientes. Se encontró hemorragia intracerebral (HIC) en 1.4% de adultos (95% IC 0.9-2.1%) y 0.4% en niños (95% IC 0.2-0-7%; p<0.01). La hemorragia grave (no HIC) fue 9.6% para adultos (95% IC 4.1-17,1%) y 20.2% para niños (95% IC 10.0-32.9%; P<0.01) con TIP tanto de reciente diagnóstico o crónica.	**1+** **NICE** *Neunert CE, 2015*
E	La hemorragia grave es rara en edad pediátrica; en el mismo reporte, solo un paciente de 863 evaluados, presentó hemorragia del sistema nervioso central, 3% del total presentaron hemorragia grave en otra localización (epistaxis, mucosa oral, hematuria, menorragia o sitios múltiples) y 20% presentaron hemorragia moderada.	**1+** **NICE** *Neunert C 2015*
E	La puntuación de Page para adultos, también conocida como escala hemorrágica en TIP (IBLS por sus siglas en inglés), evalúa la gravedad de la hemorragia desde 0 (sin hemorragia) a 2 (hemorragia marcada), de 9 sitios anatómicos por antecedente; (piel, oral, epistaxis, gastrointestinal genitourinario, ginecológico, pulmonar, intracraneal y subconjuntival), y de 2 sitios en la exploración física (piel y oral). (Ver Cuadro 3)	**4** **NICE** *Arnold DM, 2017*
E	La escala de hemorragia de Buchanan y Adix es una clasificación general en grados del 0 al 5, el cual incluye la evaluación de 3 sitios anatómicos, que incluye hemorragia cutánea, y mucosas, graduando desde 0 (ausencia de hemorragia) a 5 (hemorragia que pone en riesgo la vida); esta clasificación es la más utilizada en niños al ser rápida, fácil de aplicar y con alta confiabilidad entre evaluadores para hemorragia no cutánea. (Ver Cuadro 4)	**4** **NICE** *Schoettler ML, 2017*
R	Se recomienda, en niños y adultos, realizar la valoración clínica con base al grado de manifestaciones hemorrágicas, con apoyo de las herramientas y escalas establecidas. (Ver Cuadros 2, 3 y 4)	**D** **NICE** *Schoettler ML, 2017* *Arnold DM, 2015*

3. ¿En el diagnóstico inicial por laboratorio, la realización de la biometría hemática completa con frotis de sangre periférica, tiene mayor utilidad que el aspirado de médula ósea?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	En los casos de presentación típica, el diagnóstico se puede realizar con la historia clínica completa, examen físico, biometría hemática completa (BHC) y frotis de sangre periférica (FSP). El diagnóstico se concluye cuando éstos, no sugieran otra posible etiología de trombocitopenia. Sí hay anemia estará relacionada a la gravedad de la hemorragia.	**4** **NICE** *Palau J, 2017* *Kuhne T, 2011*
E	En el FSP se evalúa morfología tanto de las plaquetas como de otras líneas celulares. Se buscará acúmulos plaquetarios (pseudotrombocitopenia), lo cual está relacionado al anticoagulante con EDTA (ácido etilendiaminotetraacético). Las plaquetas están disminuidas en cantidad, con morfología y tamaño normal, aunque en ocasiones se pueden observar macro plaquetas.	**4** **NICE** *Consolini R, 2017*
E	El volumen plaquetario medio (VPM), se reporta dentro de los resultados de la BHC realizada por contador electrónico, es normal o levemente alto. En las trombocitopenias hereditarias existen macro o micro plaquetas. EL VPM solo tiene relevancia si existe una gran diferencia, en las trombocitopenias hereditarias el volumen puede ser 50 a 100% mayor al normal.	**4** **NICE** *Consolini R, 2017*
E	Sí en la BHC existen otras citopenias hay que considerar otros diagnósticos fuera de TIP, excepto en los pacientes con hemorragia grave, quienes podrán mostrar datos de anemia. En caso de múltiples citopenias el diagnóstico de TIP es improbable y se deben buscar otras entidades etiológicas.	**4** **NICE** *Consolini R, 2017*
R	Se recomienda hacer el diagnóstico inicial de TIP, con historia clínica y examen físico, ambos completos. BHC con frotis de sangre periférica, con sólo trombocitopenia. Ante la sospecha de pseudotrombocitopenia realizar la BHC con anticoagulantes que no contengan EDTA, ej., citrato o heparina.	**C** **NICE** *Palau J, 2017* *Kuhne T, 2011* *Consolini R, 2017*
E	La guía de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) 2011, señala que para el diagnóstico de TIP en niños y adolescentes, el aspirado de médula ósea (AMO) no es necesario, siempre y cuando la presentación clínica o cuadro clínico sea típico.	**1** **NICE** *Rodeghiero F, 2014.*
R	Se recomienda no realizar AMO, independientemente de la edad de presentación, en quienes la valoración inicial con historia clínica completa, examen físico meticuloso, BHC y el FSP no sugieran otra etiología. (Ver Cuadro 5)	**B** **NICE** *Rodeghiero F, 2014* *Consolini R, 2017.*

4. ¿Realizar diagnóstico diferencial considerando edad de presentación, tiempo de evolución, antecedentes familiares, infecciones, ingesta de medicamento y/o enfermedades subyacente, orientará al pronóstico?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	El diagnóstico de la TIP sigue siendo de exclusión, el diagnóstico diferencial con otras formas de trombocitopenia es crucial. Cuando inicia a edad temprana, con o sin antecedentes familiares de trombocitopenia, con larga evolución, presencia de malformaciones físicas o albinismo hay que considerar trombocitopenia congénita o hereditaria.	**4** **NICE** *Provan D, 2010*
E	El diagnóstico diferencial de trombocitopenia en pediatría es muy amplio, incluyen pseudotrombocitopenia, síndrome de Evans, enfermedad autoinmune, exposición a medicamentos, síndrome de falla medular (congénito o adquirido), síndrome de inmunodeficiencia y trombocitopenia hereditaria. (Ver Cuadro 6)	**4** **NICE** *Roganovic J, 2015*
E	Otras causas de trombocitopenias crónicas son lupus eritematoso sistémico (LES), inmunodeficiencia combinada grave, síndrome linfoproliferativo autoinmune, infección por virus de inmunodeficiencia humana y otras infecciones crónicas como H. pylori, entre otras.	**4** **NICE** *Roganovic J, 2015*
E	En adultos la TIP constituye aproximadamente el 80% de los pacientes diagnosticados, y el 20% restante presentan trombocitopenia secundaria.	**4** **NICE** *Zufferey A, 2017*
R	En caso de trombocitopenia crónica, tanto en niños como adultos, investigar causas de trombocitopenia secundaria. (Ver Cuadro 6)	**D** **NICE** *Provan D, 2010* *Roganovic J, 2015*

2.3. Tratamiento

5. ¿La intensidad de la manifestación hemorrágica al diagnóstico tiene mayor peso que la cuenta de plaquetas para normar la conducta de tratamiento expectante o tratamiento farmacológico?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	La decisión de iniciar tratamiento, se basa en las manifestaciones hemorrágicas, cuenta de plaquetas, estado psicosocial, estilo de vida, actividad que desarrolle el paciente. La hemorragia mucocutánea, gravedad de las manifestaciones clínicas, o la cifra de plaquetas predicen las posibilidades de hemorragia que ponga en riesgo la vida.	**4** **NICE** *Provan D, 2010.* *Cooper N, 2017*
E	La probabilidad de presentar una hemorragia que ponga en riesgo la vida determina el tipo de tratamiento, expectante o farmacológico. La hospitalización del paciente, dependerá de la presencia de hemorragia significativa, problemática psicosocial, redes de apoyo, facilidades de acceso al hospital, y la distancia del mismo, hasta tener el teléfono del médico tratante y posibilidad de comunicación, la participación o no de deportes de contacto o actividades de riesgo de trauma craneal, pudiendo acudir a la escuela con restricción de actividades.	**4** **NICE** *Provan D, 2010.*
E	Tanto ASH como el IGW recomiendan la toma de decisión sobre aplicar tratamiento farmacológico con base a manifestaciones hemorrágicas. En el paciente de reciente diagnóstico que no presenta hemorragias graves solo recomiendan observación sin terapia medicamentosa. Para evaluar si la gravedad de la hemorragia existen varios instrumentos de escalas de evaluación pero no hay consenso de su utilización.	**4** **NICE** *Schoettler ML, 2017*
E	En 2011, la Sociedad Americana de Hematología (ASH), recomendó que los niños con TIP sin manifestaciones hemorrágicas o con manifestación muy leve (piel), solo se observaran, independientemente de la cifra de plaquetas.	**2+** **NICE** *Witmer CM, 2016*
E	No existe suficiente evidencia que demuestre si existe o no correlación entre el grado de trombocitopenia y hemorragias. La hemorragia en TIP es heterogénea, impredecible y parece estar más bien, relacionada con factores de riesgo.	**4** **NICE** *Neunert CE, 2017*
E	Aproximadamente 2 de cada 3 niños con TIP muestran una recuperación espontánea de la cuenta de plaquetas en los 6 primeros meses sin necesidad de tratamiento farmacológico, y puede ser sostenida. Muchos de los pacientes de reciente diagnóstico no muestran signos de hemorragia y conviene tratarlos con la estrategia de “ver y esperar”.	**4** **NICE** *Consolini R, 2017*

E	Rohmer et al, en un estudio prospectivo con 106 niños con TIP de reciente diagnóstico, evaluaron no dar tratamiento si la hemorragia era leve o no existía, independientemente de la cuenta de plaquetas. Confirman que la cuenta de plaquetas por sí sola, no es un riesgo individual predictivo de hemorragias graves.	**3** **NICE** *Rohmer B, 2014/2015*
R	Para los niños con reciente diagnóstico de TIP sin hemorragia o con hemorragia leve, la recomendación es observación cuidadosa, sin tratamiento farmacológico, independientemente de la cuenta de plaquetas.	**C** **NICE** *Witmer CM, 2016*
E	La TIP en el adulto tiene una baja morbilidad y mortalidad, pero una minoría puede ser resistente al tratamiento y mantener una cuenta de plaquetas baja. La recomendación de varias guías es dar tratamiento cuando la cuenta de plaquetas sea < de $30x10^9$/L.	**4** **NICE** *Provan D, 2015*
E	Un estudio de 152 pacientes >16 años, reporta que los tratamientos utilizados contribuyen significativamente a un incremento en la morbi-mortalidad. En esta cohorte, la mitad de las muertes se atribuyeron al tratamiento más que a hemorragias. Sugieren no tratar a adultos cuando la cuenta de plaquetas sea $>50x10^9$/L.	**4** **NICE** *Provan D, 2015*
E	Múltiples estudios reportan un incremento en el riesgo de hemorragia intracraneal en adultos en comparación al riesgo en niños (1.5-1.8% vs <1%), así como mayor predisposición en adultos, a presentar hemorragia visceral, esto probablemente asociado a trastorno funcional plaquetario aunado al trastorno cuantitativo propio de la TIP, además de la asociación con comorbilidades y/o uso crónico de medicamentos antiagregantes plaquetarios y/o anticoagulantes.	**2+** **NICE** *Moulis G, 2017*
E	En adultos se han considerado los siguientes factores de riesgo hemorrágico: • Edad mayor de 80 años • Uso concomitante de AINES • Uso de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes orales • Uso de inhibidores de la recaptura de serotonina • Hipertensión arterial sistémica como enfermedad subyacente.	**2+** **NICE** *Moulis G, 2017*
E	La meta principal del tratamiento del paciente adulto es alcanzar una cifra de plaquetas adecuada para cada paciente. El propósito no es normalizarla. En general el tratamiento casi nunca se requiere cuando las plaquetas son $\geq 20x10^9$/L. Cuando la cifra está por debajo, puede requerir tratamiento, el cual dependerá del estilo de vida, ocupación, historial de hemorragias y comorbilidades entre otros.	**4** **NICE** *Provan D, 2015*
R	La recomendación, para el adulto, con TIP de nuevo diagnóstico es dar tratamiento cuando la cuenta de plaquetas sea $\leq 30x10^9$/l, aún si no presentan hemorragia en mucosas. No tratar a estos pacientes si la cuenta de plaquetas es $>50x10^9$/L.	**D** **NICE** *Provan D, 2015* *Neunert C, 2017*

R	Valorar cuidadosamente y dar tratamiento en el adulto cuando la cuenta plaquetaria sea $\geq 20x10^9/l$. Sin embargo, si se recomienda darlo si la cifra de plaquetas está por debajo. En general valorar el tratamiento con base a estilo de vida, ocupación, historial de hemorragias, uso de medicamentos y comorbilidades.	**C** **NICE** *Moulis G, 2017*
R	En el adulto considerar como factores de riesgo hemorrágico: • Edad mayor de 80 años • Uso concomitante de AINES • Uso de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes orales • Uso de inhibidores de la recaptura de serotonina • Hipertensión arterial sistémica como enfermedad subyacente	**B** **NICE** *Moulis G, 2017*

6. ¿Para el tratamiento de primera línea en TIP de reciente diagnóstico, tanto en niños como adultos, el desenlace del uso de esteroides, inmunoglobulina intravenosa e inmunoglobulina anti D es similar?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	Las opciones de tratamiento recomendadas como tratamiento de primera línea incluyen corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosa (IgG IV) e inmunoglobulina anti D. Prednisona a 1mg/kg/día o dexametasona 40mg/día por 4 días, son usualmente la dosis inicial en pacientes en quienes no está contraindicado el tratamiento con corticoesteroides, prefiriéndose cursos largos sobre los cursos cortos.	**4** **NICE** *Jang JH, 2017*
E	De acuerdo a las guías de ASH 2011, una dosis única de IgIV a 1g/kg o cursos cortos de corticoesteroides son recomendados en pacientes pediátricos como tratamiento de primera línea. De acuerdo a las mismas guías, la IgG IV puede ser usada cuando se desea un incremento más rápido en la cuenta plaquetaria.	**4** **NICE** *Jang JH, 2017*
E	Todas las guías apoyan el uso de corticoesteroides como primera línea de tratamiento. La prednisona (PDN) es frecuentemente efectiva en inducir una adecuada respuesta en pacientes pediátricos cuando se administra a dosis de 1–2 mg/kg, por 7–14 días o a dosis altas de 4 mg/kg/día por 3 o 4 días, alcanzando niveles de plaquetas de $50x10^9/L$ en las primeras 72h, en el 72–88% de los casos.	**4** **NICE** *Consolini R, 2017* *Yacobovich J, 2013* *Kuhne T, 2011*

E	Mithoowani y col. realizó una revisión sistemática con meta análisis con inclusión de 9 estudios aleatorizados (n=1138; 809 adultos y 329 niños), se evaluó la respuesta a diferentes esquemas de esteroide en pacientes con TIP sin tratamiento previo. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de altas dosis de corticoesteroides como tratamiento inicial en adultos y niños con TIP sin tratamiento previo. Compararon la respuesta a 6 meses o más, con dexametasona (DXM) a dosis máxima de 40 mg/día, por 4 días consecutivos, con dosis estándar de prednisona (1 mg/kg/día por 4-6 semanas); además de comparar la respuesta inicial con cuenta de plaquetas se evaluó también toxicidad a los esquemas.	**1+** **NICE** *Mithoowani S, 2016*
E	No se encontró diferencia en la cuenta de plaquetas a 6 meses en adultos tratados con dosis altas de dexametasona y dosis estándar de prednisona. Sin embargo, la respuesta ocurrió más rápidamente con dosis altas de dexametasona, sin toxicidad adicional. De la misma manera en niños, la respuesta inicial con incremento de la cuenta plaquetaria fue similar con varios regímenes de dosis altas de corticoesteroides.	**1+** **NICE** *Mithoowani S, 2016*
R	En el adulto con TIP grave, que no haya recibido tratamiento previamente, se recomienda dosis altas de DXM sobre el uso de PDN.	**B** **NICE** *Mithoowani S, 2016*
E	En un estudio que incluyó 197 pacientes, se comparó 97 tratados con dosis altas de DXM contra 98 con PDN oral, se observó incremento más rápido del recuento plaquetario, similar tiempo de remisión de manera sostenida, mayor incremento plaquetario y mejor tolerancia con el esquema de DXM, incluso en adultos mayores de 60 años.	**1+** **NICE** *Wei Y, 2016*
E	En el estudio multicéntrico GIMEMA se utilizaron altas dosis de dexametasona (HD-DXM), por intervalos cortos. Fue bien tolerada en adultos y niños, con adecuada respuesta inicial (86%) y baja tasa de recaída (13%), con sobrevida libre de recaída de 81% a 15 meses. El porcentaje más alto de respuesta se logró después del tercer ciclo.	**4** **NICE** *Consolini R, 2017* *Yacobovich J, 2013* *Kuhne T, 2011*
E	El registro español de trombocitopenias inmunes primarias y otras trombocitopenias inmunes, publicó un estudio multicéntrico en el que se incluyeron 484 pacientes, con edades desde 2 meses hasta adultos, con TIP diagnosticada en los últimos 6 meses, con cuenta de plaquetas <100x10^9/L. Con evaluaciones a los 6 y 12 meses.	**3** **NICE** *Palau J, 2017*
E	La mayoría de los pacientes fueron adultos (87.6%). El 18.9% de los pacientes de recién diagnóstico no requirieron tratamiento. Del resto 81.1% recibió tratamiento de primera línea, 41.3% un solo medicamento, 31.6% dos, el 6% tres y 2.2% de cuatro a	**3** **NICE** *Palau J, 2017*

	cinco medicamentos. La esplenectomía no se utilizó como tratamiento de primera línea.	
E	Los esteroides fueron los medicamentos más comúnmente utilizados de primera línea, como monoterapia 40.6% o en combinación con inmunoglobulina (32.8%), 5.8% de los pacientes se trataron con IgG IV. Los que recibieron tratamiento farmacológico presentaban al diagnóstico, cuenta de plaquetas muy bajas y más manifestaciones hemorrágicas, que el grupo que no lo recibió.	**3** **NICE** *Palau J, 2017*
R	En niños se recomienda como tratamiento de primera línea una dosis única de IgG IV a 1g/kg o cursos cortos de corticoesteroides; prednisona 1–2 mg/kg por 7–14 días o a dosis altas de 4 mg/kg/día por 3 o 4 días. Cuadro 7	**C** **NICE** *Palau J, 2017*
R	Se recomienda en adultos, como terapia de primera línea, DXM a dosis de 40mg/día por 4 días o metilprednisolona a 10 mg/kg/día con dosis máxima de 1g, ambos con reducción progresiva, y mantenimiento con PDN oral con reducción también progresiva. En caso de recaída administrarse un segundo ciclo. Cuadro 7	**B** **NICE** *Wei Y, 2016* *Mithoowani S, 2016*
✓	Se recomienda en personas <de 16 años utilizar prednisona a dosis de 1-2 mg VO, por 2 a 3 semanas, con reducción posterior de manera lenta y progresiva.	**Punto de buena práctica**
E	Las inmunoglobulinas han sido utilizadas desde 1981 por su efecto en la inmunomodulación. El tratamiento con inmunoglobulina G intravenosa (IgG IV) en TIP, induce elevación del recuento plaquetario en 80% de los pacientes pediátricos obteniendo un efecto en las primeras 48h más frecuentemente que con esteroides.	**4** **NICE** *Consolini R, 2017*
E	Múltiples estudios han documentado la eficacia de la IgG IV. Sin embargo, el incremento plaquetario es transitorio y no se ha demostrado el efecto a largo plazo.	**4** **NICE** *Consolini R, 2017*
E	En un estudio comparativo tratamiento con metilprednisolona (MPN) a 10mg/kg por 3 dosis vs IgG IV a 1g/kg, seguida de PDN a 1mg/kg/día vía oral, mantenida de 4 a 6 semanas. Se evaluó el incremento plaquetario al día 7 y a los 6 meses, con respuesta similar con ambos esquemas, el tiempo de mantenimiento con esteroide oral fue de 3 meses para ambos, con resultados similares en el seguimiento a 1, 3 y 5 años, solo hubo respuesta inicial más rápida con el uso de IgG IV que con MPD.	**3** **NICE** *Kim CH, 2015*
E	La dosis establecida para iniciar IgG IV es de 0.8-1g/kg, y una 2ª dosis en caso de tener una respuesta incompleta; se han reportado respuestas efectivas incluso con dosis de 0.6g/kg, y en algunos esquemas con dosis de 0.2g/kg por 5 dosis, pero estos esquemas solo están indicados en pacientes con pobre tolerancia al medicamento o	**4** **NICE** *Consolini R, 2017* *Cooper N 2017*

	pacientes ancianos. Los efectos adversos más comunes fueron cefalea y fiebre, menos comunes reacción anafiláctica y meningitis aséptica; estos últimos se han reportado con dosis más altas de 1g/kg o con varias dosis en días consecutivos.	
E	Si hay nuevo descenso al término de esquema con esteroides, usar IgG IV tempranamente en el curso de la enfermedad. Algunos pacientes requieren curso largo de esteroide mientras otros medicamentos dan respuesta con protección gástrica y ósea.	**4** **NICE** *Cooper N 2017*
E	En pacientes con contraindicación de esteroide o en pacientes cuyo diagnóstico no esté bien definido, se utiliza IgG IV a 1g/kg en el día 1 y repetir en día 2 si la respuesta no fue adecuada. En el paciente que tiene alto riesgo trombótico y en ancianos que no toleran altas dosis de IgG IV, es útil la dosis de 0.4g/kg por 5 días.	**4** **NICE** *Cooper N 2017*
R	Se recomienda utilizar IgG IV en los siguientes escenarios: • TIP con hemorragia que pone en riesgo la vida • Pacientes con intolerancia a los glucocorticoides • Para realizar esplenectomía • Parto o cirugía electiva o urgente Utilizar IV a dosis de 0.8/kg por 5 días o1g/kg por una dosis, aplicar una segunda dosis, en 24h, si la respuesta fue incompleta. No emplear dosis mayor a 1g/kg/día.	**D** **NICE** *Consolini R, 2017*
R	Se recomienda iniciar IgG IV a dosis de 0.8-1g/kg, una dosis, emplear una 2ª en caso de tener una respuesta incompleta.	**D** **NICE** *Consolini R, 2017*
✓	Considerar el uso de IgG IV como tratamiento de primera línea en lactantes.	**Punto de buena práctica**
E	La Inmunoglobulina anti-D se utiliza vía intravenosa a dosis de 50–75 más rápidamente que la IgG IV. Algunos efectos secundarios son hemolisis, falla renal aguda y coagulación intravascular diseminada. Solo puede utilizarse en pacientes Rh positivos.	**4** **NICE** *Consolini R, 2017*
✓	Antes de considerar tratamiento con anti-D, ya sea IV o IM, se recomienda verificar que el paciente sea Rh+, así como realizar prueba de Coombs de manera periódica.	**Punto de buena práctica**
R	Se recomienda clasificar la respuesta al tratamiento de acuerdo al Consenso Internacional de Investigación y Manejo TIP. (Ver Cuadro 8).	**D** **NICE** *Weber E, 2017*

7. ¿Son la edad, la cuenta inicial de plaquetas al diagnóstico, la presentación aguda o insidiosa, los factores determinantes de evolución a la cronicidad?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	Predecir el curso de la enfermedad al tiempo del diagnóstico pudiera ser una herramienta útil para planear el tratamiento en un intento de minimizar el riesgo de hemorragia mientras se evitan complicaciones de los fármacos. También ayuda para que los padres conozcan que esperar en el futuro y puedan enfrentar los cambios que se presenten.	**2+** **NICE** *Makis A, 2017*
E	De 57 niños 7% fueron persistentes y 25% crónicos. La edad > 10 años fue estadísticamente significativa para desarrollo de cronicidad p=0.015. Con el género no hubo diferencias p=0.72, la historia de infección reciente precedente se documentó en el 79% de los casos recientes/persistentes y en el 21% de las formas crónicas con diferencia significativa p=0-013, lo que indica que los niños de reciente diagnóstico tuvieron más infección precedente. La mediana de la cuenta de plaquetas al diagnóstico fue de $14.6x10^9$/L en los de reciente diagnóstico y de $26.3x10^9$/L en los crónicos con una p=0.01. Cuenta de plaquetas $<10x10^9$/L se observó en 34 de 43 niños con TIP reciente/persistente y 5 de 14 con la crónica p=0.01.	**2+** **NICE** *Makis A, 2017*
E	Presencia de hemorragia mucocutánea no fue diferente en los dos grupos p=0.81. Solo 1 paciente de TIP de reciente diagnóstico presentó un hematoma subdural secundario a traumatismo cefálico, con buena evolución. El inicio de los síntomas fue abrupto en el 91% de los casos recientes y 21% de los casos crónicos p=0.001 Los marcadores inmunológicos fueron positivos en 12% de los niños con TIP reciente/persistente y en 65% con la forma crónica p=0.003. Los factores predictivos para evolucionar a la cronicidad más significativos fueron: Inicio gradual, historia negativa de infección reciente, edad mayor de 10 años, cuenta de plaquetas $>10x^9$/L y marcadores inmunológicos anormales. (Ver Cuadro 9)	**2+** **NICE** *Makis A, 2017*
E	Debido al ambiente inmunológico de la TIP, es mandatorio el estudio y monitoreo para investigar enfermedades autoinmunes de base, especialmente en los casos crónicos y refractarios. Lowe y Buchanans en una muestra de 126 niños entre 10-18 años, encontraron que el 27% de ellos tuvieron AAN positivos al diagnóstico, 31% eran crónicos y 20% agudos. Estos casos deben estar en constante monitoreo ya que la presencia de marcadores inmunológicos (AAN, Anti DNA, anticuerpos	**2+** **NICE** *Makis A, 2017*

	antifosfolípido anticuerpos anticardiolipinas) posee un alto índice de sospecha para causas secundarias de TIP incluyendo LES, síndrome antifosfolípido, síndrome de Evans y es más frecuente en los casos crónicos. La hemorragia de mucosas está relacionada con curso corto de la enfermedad.	
E	Los datos del grupo de estudio intercontinental de TIP infantil demuestran que los niños con la forma aguda se trataron con mayor frecuencia recibieron IgG IV o corticosteroides y concluyeron que puede prevenir la progresión a la forma crónica de TIP. La administración de inmunoglobulina IV tiene efectos inmunomoduladores, y afecta las vías celular y humoral.	**2+** **NICE** *Makis A 2017*
E	En TIP bloquea la activación de los receptores Fc en los macrófagos del sistema reticuloendotelial. Puede tener efectos varios en pacientes diferentes lo que explicaría porque no todos los pacientes responden al mismo tratamiento.	**2+** **NICE** *Makis A 2017*
E	Aproximadamente 20-25% de los niños con TIP de reciente diagnostico van a evolucionar a la enfermedad crónica. Debido al impacto que la cronicidad tiene en el paciente con TIP en las actividades de la vida diaria se ha intentado predecir el curso de la enfermedad al diagnóstico.	**2+** **NICE** *Weber E, 2017*
E	Heitink-Pollé et al. reportaron como predictores clínicos de cronicidad a: • Género femenino (OR 1.17, IC 95% 1.04-1.31) • Edad > 8 años (OR 2.97 IC 95% 1.42-6.21) o mayor de 11 años (OR2.47 IC 95%1.94-3.15) • Ausencia de una infección o no antecedente de vacunación en la historia clínica poco antes de los primeros signos clínicos de TIP (OR 3.08 IC95% 2.19-4.32) • Inicio insidioso (OR 11.27 IC95% 6.27-20.27) • Cuenta plaquetaria >$10x^9$/L al momento del diagnóstico (OR 2.15 IC 95% 1.63-2.83) se relacionó con cronicidad • Cuenta baja de leucocitos y de linfocitos totales, y presencia de AAN positivos al diagnóstico también se relacionó con evolución hacia la cronicidad • La presencia de hemorragia o su gravedad al momento del diagnóstico, no se relacionó con cronicidad.	**1+** **NICE** *Heitink-Pollé K, 2014*
E	El tratamiento recibido al momento del diagnóstico, no demostró relación con cronicidad. Los pacientes que recibieron solo IgG IV no desarrollaron cronicidad, pero si los tratados con combinación de IgG IV más corticosteroides. Dos Polimorfismos genéticos se relacionaron con cronicidad: TGF-B1 cod 25 alelo A y el IL-4 intron 3 alelo RP1.	**2+** **NICE** *Weber E, 2017*

R	Se recomienda considerar como factores de alto riesgo para evolucionar hacia la cronicidad las siguientes características: femenino, edad >8 años, con incremento en >de 11 años, ausencia de infección o sin vacunación poco antes de la presentación del cuadro clínico, inicio insidioso, cuenta plaquetaria >10x^9/L al momento del diagnóstico, cuenta baja de leucocitos, linfopenia, y/o presencia de AAN positivos. Cuadro 9	**B** **NICE** *Heitink-Pollé K, 2014* *Makis A 2017*

8. ¿En los casos de TIP persistente o crónica, el tratamiento de segunda línea en el paciente pediátrico requiere ser menos agresivo que en el adulto?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	La categoría de TIP persistente ha sido creada para señalar el alto potencial de pacientes con TIP que mejoraran o se recuperan dentro de 3 a 12 meses después del diagnóstico. En los niños las opciones de tratamiento son las mismas que en TIP de reciente diagnóstico, en el adulto es más agresivo.	**4** **NICE** *Kühne T, 2017*
E	En los casos de pacientes pediátricos con TIP persistente, crónica o refractaria antes de iniciar un tratamiento hay que evaluar si la clínica hemorrágica lo justifica. El tratamiento profiláctico sólo se utilizará para cirugías o si hay riesgo real de hemorragia grave con ciertas actividades físicas.	**4** **NICE** *Berrueco R, 2018*
E	En publicación de Heitink-Pollé K, 2014, el porcentaje de niños con TIP que evolucionan hacia la cronicidad fue de 20 a 25 %.	**1+** **NICE** *Heitink-Pollé K, 2014*
E	Cuando el niño no responde a tratamientos de primera línea, las opciones terapéuticas a considerar son esplenectomía, rituximab y los agonistas de trombopoyetina (TPO-ARs). Se tendrán, a diferencia de los adultos, ciertas consideraciones: la esplenectomía es menos deseable que en el adulto por el riego de sepsis y el no haber completado esquema de inmunizaciones, hay controversias sobre el efecto del rituximab en el sistema inmune en desarrollo y la expectativa de remisiones espontáneas.	**4** **NICE** *Neunert CE, 2018*
E	Los fármacos de segunda línea más utilizados, en orden de frecuencia, fueron rituximab, corticoesteroides, esplenectomía, romiplostim y corticoesteroides combinados con IgG IV o solos.	**3** **NICE** *Palau J, 2017*

E	En una revisión sistemática que incluyó 300,000 estudios en adultos de Europa, EUA, Japón, China y Australia, se identificaron como terapias utilizadas con mayor frecuencia en TIP persistente o crónica: esplenectomía, rituximab, romiplostim y eltrombopag, con menor frecuencia azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, danazol, dapsona, micofenolato, vinblastina, y vincristina, en estos últimos los estudios que evalúan su efectividad y seguridad son limitados.	**1+** **NICE** *Bylsma LC, 2019*
E	Weber E, et al, realizaron metaanálisis que evalúa la eficacia de medicamentos inmunomoduladores como tratamiento de segunda línea en enfermedad persistente o crónica en adultos. El riesgo de hemorragia con plaquetas bajas es difícil de determinar, y los tratamientos pueden tener más riesgo que beneficios.	**2+** **NICE** *Weber E, 2017*
E	De los medicamentos analizados, danazol, hidroxicloroquina y dapsona, tuvieron eficacia similar comparada con el interferón, con buena y más sostenida respuesta, el costo en relación con rituximab y TPO-ARs fue menor, sin riesgo a infección relacionado con la inmunosupresión por rituximab. Sin embargo, no están indicados en hemorragias que ponen en riesgo la vida por el tiempo de respuesta, se deberán de coadministrar con curso transitorio de corticoesteroides.	**2+** **NICE** *Weber E, 2017*
E	Dada su eficacia similar, la elección de uno u otro, debería basarse en los efectos secundarios. El danazol tuvo más efectos secundarios y 5% de los pacientes murieron en el seguimiento posterior al tratamiento con este fármaco. El efecto virilizante limita su uso en mujeres. La hidroxicloroquina fue la elección en los que tienen AAN positivos. La dapsona tuvo menos efectos secundarios. El Interferón alfa debería evitarse en el tratamiento actual de la TIP.	**2+** **NICE** *Weber E 2017*
R	Se recomienda en el adulto con AAN positivos la hidroxicloroquina. Se recomienda utilizar con precaución el danazol y no utilizar el interferón alfa.	**C** **NICE** *Weber E 2017*
E	Múltiples agentes inmunosupresores se utilizan en TIP, solos o en combinación. En un estudio retrospectivo con 19 pacientes refractarios a otros agentes de primera y segunda línea, se trataron con micofenolato, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina o combinaciones de estos, 14 respondieron con una media de 24 meses, 8 recayeron posteriormente. No se observaron efectos secundarios graves durante su uso. (Ver Cuadro 10)	**4** **NICE** *Khan A, 2017* *Cuker A. 2016* *Taylor A, 2015*
R	Los agentes inmunosupresores, se recomiendan en adultos cuando no hay respuesta con las terapias previas o que requieren dosis altas de corticoesteroides. (Ver Cuadro 10)	**D** **NICE** *Khan A, 2017* *Cuker A, 2016* *Taylor A, 2015*

E	En un estudio de Moulis et al., con 105 pacientes con TIP persistente, se comparó tratamiento con rituximab n=43 vs esplenectomía n= 62, en un seguimiento de 3 a 8.4 años. Se demostró que el uso de cualquiera de estas terapias no incrementa los factores de riesgo hemorrágico ni las infecciones asociadas. Se prefirió tratar con rituximab a pacientes con comorbilidades o con mayor riesgo quirúrgico.	**2+** **NICE** *Moulis G, 2014*
E	La respuesta de la esplenectomía, en comparación con el rituximab, fue más efectiva; tanto en alcanzar como en mantener remisión completa. La probabilidad de respuesta con esplenectomía fue 4.4 veces mayor que con rituximab a 12 meses, sin infecciones posteriores y solo con eventos trombóticos menores. En todos los pacientes esplenectomizados se usó profilaxis contra neumococo.	**2+** **NICE** *Moulis G, 2014*
E	En un estudio retrospectivo de 254 pacientes con esplenectomía (167 adultos/87 niños), 40% con TIP persistente y 59.4% con TIP crónica, se observó que esta fue efectiva en pacientes que no habían obtenido respuesta con esquemas previos con esteroide o eran esteroides dependientes, se asoció con baja morbimortalidad y más cuando se realizó vía laparoscópica.	**2** **NICE** *Ahmed R, 2016*
E	La esplenectomía en TIP crónica está indicada en pacientes pediátricos seleccionados: • Intolerancia o refractarios al tratamiento médico con esteroides, inmunoglobulinas, TPO-ARs e inmunosupresores • Ante hemorragia que pone en riesgo la vida • A petición del familiar • En paciente con mala calidad de vida a pesar de haber recibido tratamientos previos	**4** **NICE** *Berrueco R, 2018*
R	En el adulto, si no tiene contraindicación quirúrgica o comorbilidades que incrementen el riesgo quirúrgico, preferir esplenectomía en pacientes con TIP persistente como terapia de 2ª línea. (Ver Cuadro 10)	**B** **NICE** *Moulis G, 2014*
R	Considerar esplenectomía en niños con TIP crónica si existe falla a tratamientos previos (esteroides, inmunoglobulinas, TPO-ARs e inmunosupresores) o dependencia a esteroides, hemorragia que ponga en peligro la vida, mala calidad de vida con medicamentos para TIP.	**D** **NICE** *Berrueco R, 2018* *Ahmed R, 2016*
R	La esplenectomía la realizará cirujano con experiencia y de preferencia por vía laparoscópica. Administrar profilaxis con vacunas contra neumococo e influenza. Dar profilaxis posquirúrgica antibiótica y antitrombótica, esta última dependiendo del caso.	**D** **NICE** *Berrueco R, 2018* *Ahmed R, 2016*
R	La esplenectomía está contraindicada de acuerdo al cuadro 11. En estos casos se recomiendan usar otras alternativas terapéuticas como rituximab, TPO-ARs u otros inmunosupresores. (Ver Cuadro 11, 12, 13)	**D** **NICE** *Jang JH, 2017*

E	Una serie retrospectiva evaluó el uso de rituximab en pacientes pediátricos y adultos, la respuesta inicial fue de 57%, pero la respuesta solo se mantuvo en el 26%. Dado los efectos secundarios potenciales: enfermedad del suero, riesgo de reactivación de virus hepatitis C, hipogammaglobulinemia y necesidad de postergar las inmunizaciones hasta 6 meses posteriores a su administración; múltiples estudios no lo recomiendan en pediatría.	**4** **NICE** *Berrueco R, 2018*
R	Se recomienda individualizar el uso de rituximab en niños con TIP crónica, con base a particularidades del paciente, contraindicación a otras terapias o evento quirúrgico. Será indicado y empleado por médico con experiencia en el fármaco.	**D** **NICE** *Berrueco R, 2018*
R	En adultos con TIP persistente, se recomienda utilizar rituximab, cuando exista presencia de comorbilidades importantes que contraindiquen otra terapia de 2ª línea o riesgo quirúrgico elevado para esplenectomía (edad mayor a 65 años, diabetes mellitus , hipertensión, asma, enfermedad cardiaca bajo tratamiento, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Inmunodeficiencia común variable, historia de cirugía abdominal extensa, obesidad extrema, IMC > 30kg/m^2, alergia a vacunas, pobre respuesta a IgG IV o anti-D, conteo plaquetario menor de 30x10^9/L, o cuando no se obtenga incremento al doble del recuento plaquetario respecto al nivel basal.	**B** **NICE** *Moulis G 2014*
✓	En niños con poca accesibilidad a los recursos de salud, se recomiendan dosis de rituximab en dosis única a 375 mg/m^2 o dosis de 100 mg por dosis por semana por 4 semanas.	**Punto de buena practica**

9. ¿Utilizar agonistas de trombopoyetina en TIP crónica o refractaria, incrementa la respuesta clínica, con disminución de la morbilidad en comparación con otros tratamientos de segunda línea, tanto en niños como adultos?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	Los agentes trombopoyéticos, incluidos dentro de las terapias de segunda línea, estimulan la producción plaquetaria actuando como agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-ARs). Se ha demostrado su seguridad, efectividad, buena tolerancia y mínima taquifilaxis en 5 grandes ensayos clínicos aleatorizados, (con más de 100 pacientes adultos cada estudio). Hay 2 agentes TPO-ARs actualmente aprobados: • Romiplostim SC semanal • Eltrombopag VO diariamente	**4** **NICE** *Ramaswamy K, 2014* *Grainger J, 2017*

E	En un estudio retrospectivo en 2009, se analizaron 33 pacientes pediátricos, se comparó la efectividad entre romiplostim (21 pacientes) y eltrombopag (12 pacientes); se observó un incremento plaquetario inicial similar, respuesta en 27 pacientes y el tiempo para lograr un recuento plaquetario de >5x10^9/l fue de 2 semanas, similar en ambos grupos, la dosis media al inicio para romiplostim fue de 5.0 µg/kg a 10 µg/kg semanalmente y para eltrombopag de 50 a 75 mg diarios, 7 de los 33 pacientes (21%) lograron remisión completa sostenida ya sin el medicamento, 8 pacientes al suspender el medicamento presentaron con recaída a 24 meses.	**3** **NICE** *Ramaswamy K, 2014.*
E	Zhang J y cols., realizaron una revisión sistemática de 261 estudios clínicos para valorar la eficacia y seguridad de los TPO-ARs, en niños con TIP. Se comparó con grupo placebo. La proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta plaquetaria durable fue significativamente mayor con eltrombopag (*P*=0.0004) y con romiplostim (*P*=0.002). En las manifestaciones clínicas hemorrágica en comparación con el grupo placebo, con eltrombopag, fueron significativamente menores, mientras con el romiplostim no hubo diferencia significativa. Concluyen que con los TPO-ARs pueden tener un efecto durable en la recuperación de la cuenta de plaquetas.	**1++** **NICE** *Zhang J, 2017*
E	En 2018, Zhang J y cols., realizaron una revisión sistemática, de 786 estudios clínicos controlados, para valorar eltrombopag y romiplostim versus placebo, en pacientes adultos con TIP. Los resultados fueron similares para ambos TPO-ARs. Concluyen que ambos medicamentos son equivalentes en eficacia y seguridad.	**1++** **NICE** *Zhang J, 2018*
R	Se recomienda utilizar TPO-ARs como tratamiento de segunda línea, tanto en el paciente adulto como pediátrico, si se cuenta con el recurso.	**A** **NICE** *Zhang J, 2017* *Zhang J, 2017*

10. ¿El tratamiento farmacológico en trombocitopenia refractaria dependerá de la manifestación hemorrágica independientemente de la cuenta de plaquetas?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO

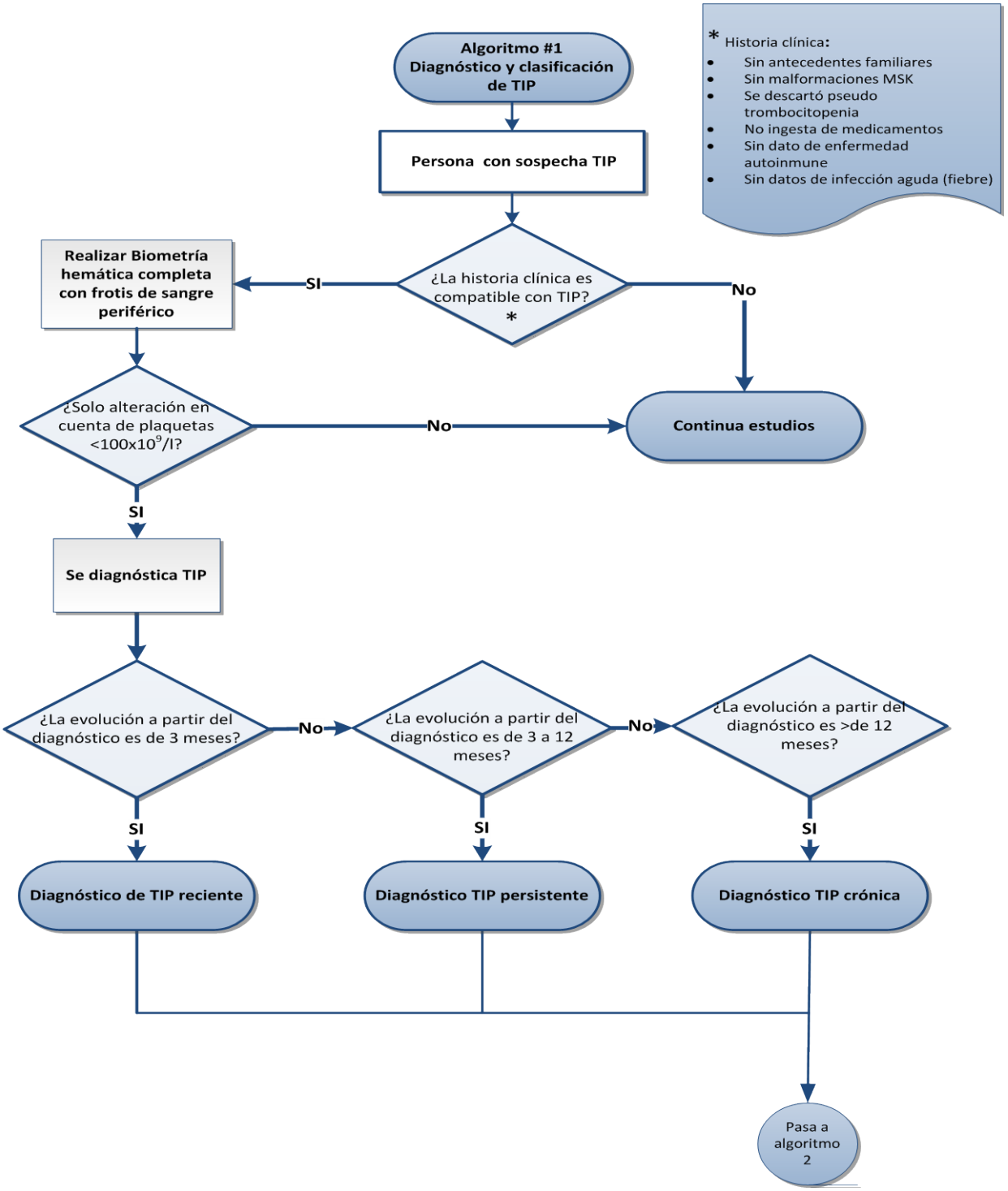
E	El grupo internacional e trabajo (IWG por sus siglas en inglés) define TIP refractaria como enfermedad que no responde o es una recaída después de esplenectomía y que requiere tratamiento para reducir el riesgo de hemorragia clínicamente significativa, o para mejorar la calidad de vida.	**4** **NICE** *Cuker A 2016*
E	Cuando el paciente no responde al tratamiento estándar para TIP, hay que reconsiderar el diagnóstico e investigar otras causas de trombocitopenia.	**4** **NICE** *Cuker A 2016*
R	En los pacientes con TIP refractaria que no responden a esplenectomía, se recomienda reconsiderar el diagnóstico. (Ver cuadro 6)	**D** **NICE** *Cuker A 2016*
R	Se recomienda observación sin tratamiento farmacológico, cuando el paciente adulto, después de la esplenectomía, mantenga una cuenta de plaquetas $\geq 20x10^9/L$, y sin hemorragias significativas. Cuando la cuenta de plaquetas es $\leq 20x10^9/L$, se recomienda los medicamentos del cuadro 12, 13 y 14.	**D** **NICE** *Cuker A 2016*

3. Anexos

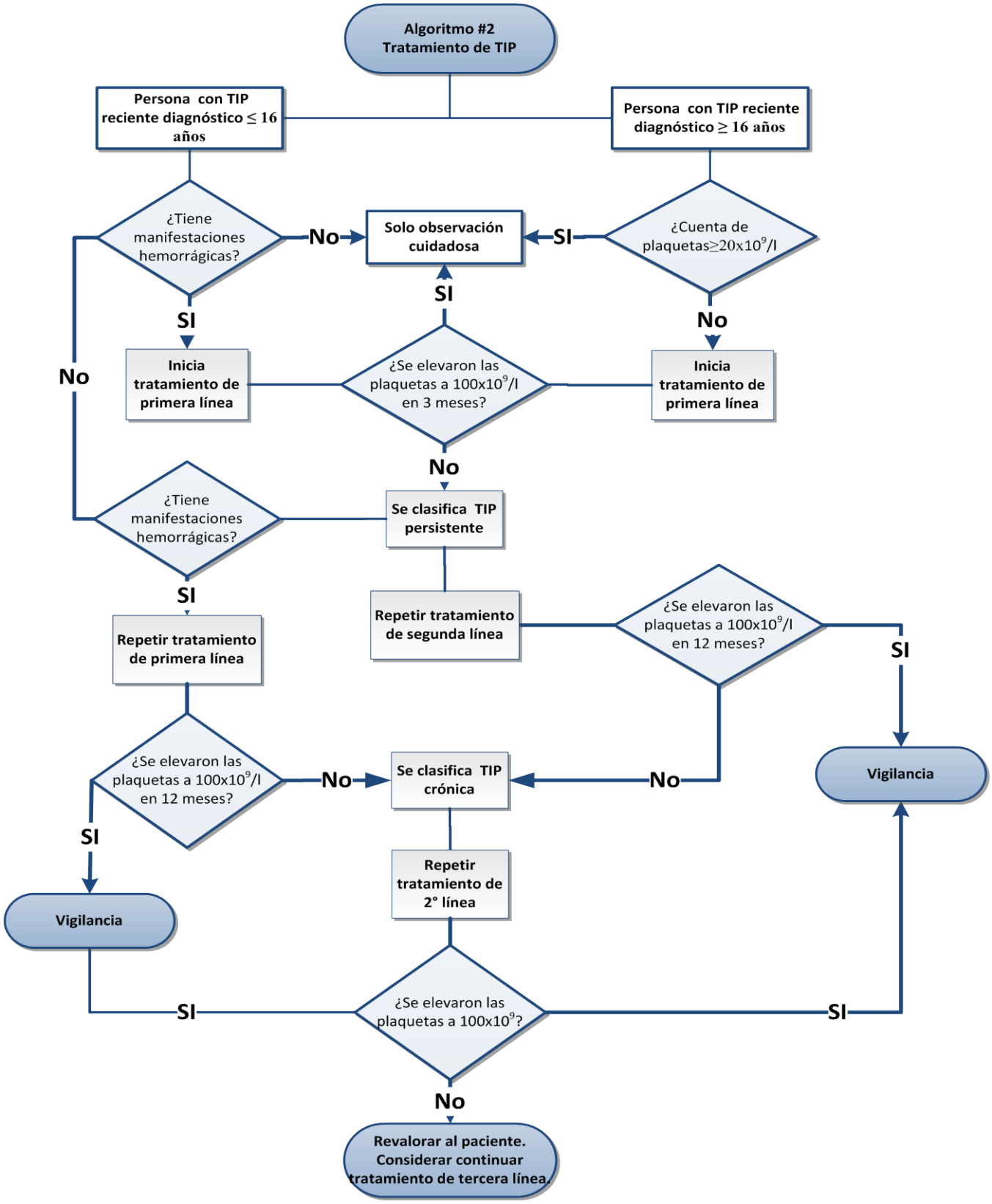
3.1. Diagramas de flujo

3.1.1. Algoritmos

Algoritmo 1. Diagnóstico y clasificación de TIP



Algoritmo 2. Tratamiento de TIP



3.2. Cuadros o figuras

Cuadro 1. Clasificación de TIP y Fases de la Enfermedad

Clasificación de TIP	
TIP primaria	Trombocitopenia aislada (conteo <100x10⁹/L) en ausencia de otra enfermedad conocida.
TIP secundaria	Todas las formas de trombocitopenia inmune diferentes a TIP.
TIP refractaria	Se mantiene la cuenta de plaquetas <100x10⁹/L. Es la que cumple con 2 criterios al mismo tiempo: ausencia de respuesta o recaída y que amerite tratamiento después de la esplenectomía. La respuesta temporal a esteroides o a inmunoglobulina no excluye la refractaria.
Fases de la enfermedad	TIP de reciente diagnóstico la cuenta de plaquetas es <100x10⁹/L, con duración <3 meses.
	TIP persistente cuando cuenta de plaquetas se mantiene <100x10⁹/L por 3 a 12 meses a partir del diagnóstico, incluyendo a los que no alcanzan remisión espontánea o que no tienen remisión completa sostenida sin medicamentos.
	TIP crónica cuenta de plaquetas <100x10⁹/L más allá de los 12 meses, a partir del diagnóstico.
	TIP grave presencia de hemorragia que amerite tratamiento o nuevos eventos hemorrágicos que requieren, ya sea tratamiento adicional diferente a los ya usados o un incremento en la dosis de los mismos.

Teachey DT, 2013.

Cuadro 2. Manifestaciones hemorrágicas en TIP

Localización de la hemorragia	Manifestación	Definición
Piel (epidermis y dermis)	Petequia	Hemorragia puntiforme de coloración roja (recientes) o purpura (de más días de duración) en la piel, con un diámetro de 0.5 a 3mm que no desparecen con la presión y que no son palpables.
	Equímosis (máculas púrpura, contusiones)	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, vesícula o encapsulamiento	Bula es una lesión circunscrita con contenido hemático, >5mm y más grande que una vesícula, sin embargo todos estos pueden ser considerados como bulas.
Mucosas	Epistaxis	Cualquier hemorragia nasal ya sea anterior o

		posterior, uni o bilateral
	Hemorragia gingival	Cualquier hemorragia de las encías
	Hemorragia sub conjuntival	Puntilleo hemorrágico o equimosis en la conjuntiva
	Hematuria	
Músculos y tejidos blandos	Hematoma	Cualquier colección de sangra localizada visible, palpable o visible por imagen, puede disecar planos de las fascias.

Rodeghiero F, 2013

Cuadro 3. Escala de Page para seguimiento de TIP

Localización	Grado de hemorragia		
	0	1	2
Piel (examen físico)	Ninguna	1-5 equimosis y/o escasas petequias	>5 equimosis con diámetro > a 2cm y/o petequias difusas
Oral (examen físico)	Ninguna	1 vesícula sanguínea o > 5 petequias en encías que se aclaran fácilmente con enjuagues	Vesículas hemáticas múltiples y/o hemorragia en encías
Piel (historia)	Ninguno	1-5 equimosis y/o escasas petequias	>5 equimosis con diámetro > a 2cm y/o petequias difusas
Oral (historia)	Ninguno	1 vesícula sanguínea o > 5 petequias en encías y/o gingivorragia <5 min.	Vesículas hemáticas múltiples y/o hemorragia en encías >5 min.
Epistaxis	Ninguno	Hemorragia al sonarse la nariz y/o epistaxis < de 5 min. (por episodio)	Hemorragia >5 min. por episodio
Gastrointestinal	Ninguno	Sangre oculta	Sangre visible
Urinario	Ninguno	Hematuria microscópica por tira reactiva	Hematuria macroscópica
Ginecológico	Ninguno	Manchas fuera de un periodo menstrual normal	Hemorragia o manchado mayor fuera del periodo menstrual, o periodos muy abundantes
Pulmonar	Ninguno	N/A	Si
Intracraneal	Ninguno	N/A	Si
Subconjuntival	Ninguno	Si	N/A

Arnold DM, 2015

Cuadro 4. Escala de Buchanan y Adix modificada, para riesgo hemorrágico en TIP en pediatría

Grado	Equivalencia riesgo	Clínica
0	Ninguno	Sin nuevas hemorragia
1	Menor	Pocas petequias (≤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 (≥3cm de diámetro)
3	Bajo riesgo* Moderado	Costras hemáticas en fosas nasales, púrpura oral no dolorosa, petequias oral/ palatinas, purpura 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 documentada o hemorragia de cualquier localización que comprometa la vida.

Grado 3/Moderada: cualquier hemorragia en mucosas (epistaxis, gingivorragia, menorragia, gastrointestinal, etc) que no requiere atención o intervención médica inmediata.
Schoetter ML, 2017

Cuadro 5. Pruebas de laboratorio recomendadas al diagnóstico de TIP en niños y adultos

Estudios Básicos	Exámenes de utilidad específica en el manejo de TIP	Exámenes con beneficio incierto
Antecedentes Personales Patológicos.	Anticuerpos específicos para glicoproteínas	Niveles de trombopoyetina
Antecedentes heredofamiliares	Anticuerpos Anti fosfolípidos (incluyendo anticardiolipinas y anticoagulante lúpico)	Plaquetas reticuladas
Exploración Física completa	Prueba de embarazo en mujeres en edad reproductiva	PAIG
	Anticuerpos anti tiroides y función tiroidea	
BHC y conteo de reticulocitos	Anticuerpos Antinucleares	Estudios de supervivencia plaquetaria
Frotis de Sangre periférica	PCR para CMV y Parvovirus	Tiempo de hemorragia
Niveles de Inmunoglobulina*		Complemento sérico.
Aspirado de Medula Ósea (en pacientes seleccionados)		
Grupo y Rh		
Test de Anti globulina directa		
Búsqueda de H pylori*		
VIH, VHC, VHB **		

TIP: Trombocitopenia Inmune Primaria, VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana, VHC: Virus de Hepatitis C, PCR: Reacción en cadena de Polimerasa, CMV: Citomegalovirus, PAIG: Inmunoglobulina G asociada a plaquetas.
*Se recomienda en pacientes con TIP persistente **Se recomienda en pacientes adultos
Provan D, 2010

Cuadro 6. Diagnóstico diferencial

Condición	Desorden	Pruebas sugeridas
Laboratorio	Pseudotrombocitopenia	Frotis de sangre periférica. BH con distintos anticoagulantes (cambiar EDTA por heparina o citrato).
Destrucción periférica adquirida	Púrpura trombocitopénica trombótica Síndrome hemolítico urémico Secuestro esplénico Síndrome de Kassabach-Merrit	BHC con frotis de sangre periférica. Pruebas de coagulación
	Trombocitopenia aloinmune neonatal	HPA genotipificación: anticuerpos plaquetarios maternos.
	Trombocitopenia inducida por medicamentos	Historia clínica de ingesta crónica de medicamentos. Anticuerpos contra medicamentos.
	Enfermedades infecciosas	Serología (VIH, VHB, VHC, CMV, VEB)
	Lupus eritematoso sistémico	Anticuerpos antinucleares, prueba de Coombs directo.
	Síndrome de anticuerpos antifosfolípido	Anticoagulante lúpico, anticardiolipinas.
Falla adquirida en la producción	Anemia aplásica	Aspirado de médula ósea Biopsia de hueso Estudios genéticos
	Infiltración a médula ósea	
	Síndrome mielodisplásico	
Trombocitopenias hereditarias	Síndrome Bernard–Soulier	Historia familiar. BHC con frotis de sangre periférica (morfología plaquetaria, tamaño y volumen plaquetario). Citometría de flujo de plaquetas. Aspirado de médula ósea, Biopsia de hueso. Estudios genéticos
	Trombocitopenia del Mediterráneo	
	Síndrome de Jacobsen/trombocitopenia de París-Trousseau	
	Síndrome de Di George, síndrome velocardiofacial	
	Síndrome de Wiskott-Aldrich	
	Trombocitopenia ligada al cromosoma X	
	Trombocitopenia amegacariocítica congénita	
	Trombocitopenia con ausencia de radio	
	Desórdenes relacionados con mutación MYH-9	
	Mutación GATA 1	
	Enfermedad de von Willebrand tipo 2B	Determinación de FvW Ag, CoR, FVIII, multímeros, RIPA
	Anemia de Fanconi	BHC, frotis de sangre periférica, estudios genéticos con cariotipo,

		e inducción de ruptura cromosómica
	Síndrome linfoproliferativo autoinmune	BHC, proteína FAS y ligando FAS.

BHC=biometría hemática completa, EDTA= ácido etilendiaminotetraacético, HPA, VIH=virus de inmunodeficiencia humana, VHB=virus hepatitis B, VHC= virus hepatitis C, CMV=Citomegalovirus, VEB=virus Epstein Bar, FvW Ag=factor von Willebrand antigénico, CoR=cofactor de ristocetina, FVIII=factor VIII, RIPA=agregometría con ristocetina.
Roganovic J, 2015

Cuadro 7. Opciones de tratamiento de primera línea en niños y adultos con TIP de reciente diagnóstico

Grupo de edad	Recomendaciones	Sugerencias
Niños	Independientemente de la cuenta de plaquetas si no sangran, solo observación.	Una sola dosis de anti-D en niños que requieran tratamiento y no estén esplenectomizados
	Si requieren tratamiento administrar una sola dosis de IgG IV (800 mg o 1g/kg) o un curso corto de corticoesteroides	
	En especial utilizar IgG IV si se requiere un incremento rápido de plaquetas	
Adultos		Iniciar tratamiento sí la cuenta de plaquetas es < de $30x10^9$/L
		Se prefieren cursos largos de esteroides a cursos cortos y a IgG IV
		La IgG IV más corticoesteroides se puede usar cuando se requiere un incremento rápido de la cuenta de plaquetas
		Tanto IgG IV o anti D, se pueden utilizar si los corticoesteroides están contraindicados
		Sí se utiliza IgG IV, usar dosis de 1g/kg, una dosis y repetirla, en 24h, si la respuesta no fue adecuada.

Neunert CE, 2017

Cuadro 8. Clasificación de respuesta al tratamiento por Consenso Internacional de Investigación y Manejo TIP

Tipo de respuesta	Cuenta Plaquetaria
Respuesta completa	> 100 x 10^9/L
Respuesta Parcial	> 30 x 10^9/L
No Respuesta	< 30 x 10^9/L

Weber E, 2017

Cuadro 9. Factores que impactan en la evolución de la TIP

Parámetros	Reciente diagnóstico y persistente (#43)	Crónica (#14)	Valor de *P*
Masculino	23	7	0.72
Edad años (mediana, rango)	4.8 (1-12)	11.3 (8-16)	0.015
Infección reciente	34	3	0.013
Cuenta inicial plaquetas(mediana, rango)	14.6 (0-52)	26.3 (0-92)	0.01
Hemorragia de mucosas	30	7	0.81
Inicio abrupto	39	3	0.001
Marcadores inmunológicos anormales	5	9	0.003
Tratamiento con IgG IV y/o corticosteroides	40	12	0.78

#; Número de pacientes.
Makis A, 2017

Cuadro 10. Principales tratamientos y procedimientos utilizados en la TIP persistente y crónica

Fármaco/Procedimiento	Dosis	Tasa de respuesta	Tiempo hasta obtener respuesta	Efectos adversos
Esplenectomía		70-85% inicial 60-75% a los 5 años	Inmediata	Riesgo infeccioso. Riesgo de trombosis
Rituximab	375mg/m2/dosis Semanal(x4)IV	60-68% inicial, 20-25% a los 5 años	1-8 semanas	Reacción a la aplicación, enfermedad del suero, reactivación de VHB, leucoencefalopatía multifocal progresiva,
Romiplostim	1-10 µg/kg semanal, SC	40-50% de respuesta mantenida	1-4 semanas	Fibrosis medular, trombosis.
Eltrombopag	25-75 mg/d/ VO	40-50% de respuesta mantenida	1-2 semanas	Fibrosis medular, trombosis, hepatotoxicidad.
Prednisona a dosis bajas	<5mg/día	<10%	N/A*	Ganancia de peso, hiperglicemia, hipertensión, osteoporosis, catarata.
Azatioprina	1-2 mg/kg/d VO (max 150mg/d)	40-60%	3-6 meses	Hepatotoxicidad, neutropenia, infección, pancreatitis
Micofenolato mofetilo	250-1000 mg VO 2 veces/día	11-80% respuesta mantenida variable	4-6 semanas	Cefalea, diarrea, nauseas, anorexia, infección.
6-mercaptopurina	50-75 mg/m²/día	83%	No reportado	Hepatotoxicidad, neutropenia, infección, pancreatitis.
Ciclosporina	5-6mg/kg C/12h (nivel diana 100-200ng/ml)	30-60%	3-4 semanas	Nefrotoxicidad, hipertensión, temblor, parestesias, hiperplasia gingival
Danazol	50-800 mg/d VO divididos en 2 a 4 dosis	10-70%	3-6 meses	Hepatotoxicidad, virilización, amenorrea.
Dapsona	75-100 mg VO una vez al día	40-75%	3 semanas	Hemolisis (con déficit de G6PD), rash, nausea, metahemoglobinemia, agranulocitosis, anemia aplásica.
Ciclofosfamida	0.3 -1 g/m² IV C/2-4 semanas (1-3 dosis) 50-200mg VO una vez al día.	24-85%	1-16 semanas	Neutropenia, náusea, vómito, infertilidad, tumores secundarios.

NA, no aplicable; IV, intravenoso; G6PD: glucosa 6 fosfato deshidrogenasa; SC, subcutáneo; VHB, virus hepatitis B; VO: vía oral; NA, no aplicable. Berrueco R, 2018

Cuadro 11. Contraindicaciones de esplenectomía

Condición	
Edad	>65 años
Comorbilidades	DM, hipertensión, enfermedad cardiaca que requiere tratamiento, asma, EPOC, inmunodeficiencia variable común, antecedente de cirugía abdominal extensa
Obesidad extrema	IMC ≥ 30 kg/m^2
Alergia a inmunizaciones	Neumococo
Pobre respuesta a IgG IV	Cuenta de plaquetas <30×10^9/L, o no incremento del doble de la cifra basal

DM, diabetes mellitus; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC, índice de masa corporal; IgG IV; inmunoglobulina G intravenosa.
Jang JH, 2017

Cuadro 12. Opciones de tratamiento TIP refractaria

Medicamento	Dosis	Tasa de respuesta	Tiempo respuesta/semana	Toxicidad esperada
Prednisona a baja dosis	≤ 5mg VO/día	<10%	N/A	Ganancia de peso, hiperglicemia, hipertensión arterial, osteoporosis, cataratas
Rituximab	375 mg/m^2 IV una vez/semana por 3-4 semanas (dosis menores pueden ser efectivas)	60% total, 40% completo, 20%-25% a 5 años	1-8	Reacción alérgica durante la infusión, enfermedad del suero, reactivación de HBV, PML (raro)
Romiplostin	1-10 μg/kg SC por semana	80% total, 40%-50% persistente	1-4	Fibrosis reticulínica, rebote de la trombocitopenia, trombosis
Eltrombopag	25-75 mg VO una vez/día	80% total, 40%-50% persistente	1-2	Fibrosis reticulínica, rebote de la trombocitopenia, trombosis, hepatotoxicidad

HBV, hepatitis B virus; IV, intravenoso; N/A, no aplicable; LPM, leucoencefalopatía progresiva multifocal; SC, subcutáneo.
Cuker A, 2016

Cuadro 13. Otras opciones terapéuticas en niños y adultos con TIP refractaria

Fármaco	Dosis	% de respuesta	Tiempo esperado de respuesta	Toxicidad
6-mercaptopurina	50-75 mg/m2 VO C/24h.	83	No reportado	Hepatotoxicidad, neutropenia, infecciones, pancreatitis
Azatioprina	1-2 mg/kg VO C/24h (dosis máxima 150mg/día)	40-60	3-6 meses	Hepatotoxicidad, neutropenia, infecciones, pancreatitis
Ciclosporina A	5-6 mg/kg/día VO, dividido en 2 dosis al día (titulado a niveles de 100-200 ng/ml)	30-60	3-4 semanas	Nefrotoxicidad, hipertensión, temblor, parestesias, hiperplasia gingival
Danazol	50-800mg/día, VO dividido en 2 a 4 dosis al día	10-70	3-6 meses	Hepatotoxicidad, virilización, amenorrea
Ciclofosfamida	0.3-1.9mg/m^2 IV repetir 1 vez cada 2 a 4 semanas por 1 a 3 dosis o 50-200 mg oralmente 1 vez al día; después de lograr respuesta, las dosis pueden ser disminuidas a 50mg.	24-85	1-16 semanas	Neutropenia, nausea/vomito, infertilidad, malignidad secundaria.
Dapsona	75-100mg VO, cada 24h	40-75	3 semanas	Hemólisis (en deficiencia de G6PD), rash, nausea, metahemoglobinuria)
Micofenolato de mofetilo	250-1000 mg VO, C/12h	11-80	4-6 semanas	Cefalea, diarrea, nausea, anorexia, infección
Alcaloides de la Vinca (No se calculan por peso. Son dosis totales por semana)	Vincristina: 1-2mg IV 1 vez por semana por 3 semanas O vinblastina: 10mg IV 1 vez por semana por 3 semanas.	10-75	5-7dias	Neuropatía periférica, vesículas por infiltración en el sitio de infusión, constipación, fiebre, neutropenia

VO; vía oral, IV; intravenoso, G6PD; glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
Cuker A, 2016

Cuadro 14. Opciones extremas en TIP refractaria

Tratamiento	Dosis	% respuesta	Toxicidad
ATRA	10 mg VO 3 veces/día	29	Síndrome del ácido retinoico, síntomas de gripe, dolores musculoesquelético, nausea, vómitos y neuropatía periférica
TCTH-Au		43	Neutropenia febril, infecciones
Colchicina	1.2g VO/día	21	Agranulocitosis, neuritis, diarrea, nausea y vómitos
Interferón	¿?	0-36	Neutropenia, fiebre, síntomas gripe, hepatotoxicidad
Recambio plasmático	Un volumen de recambio por día por 8-10días	29-80	Hipocalcemia, reacciones anafilácticas
Recambio plasmático con columna de inmunoadsorción de proteína A	Promedio de 6 tratamientos (0.25-2.0 L de plasma por tratamiento) por 2-3 semanas	21	Reacción de hipersensibilidad, dolores, nausea, vómitos, complicaciones cardiopulmonares
Vitamina C	2 g VO/día	0-82	Dispepsia, nausea, vómitos.

ATRA; ácido all-trans retinoico; VO; vía oral, TCTH-Au; trasplante de células tallo hematopoyéticas autólogo.
Cuker A, 2016

3.3. Listado de Recursos

3.3.1. Tabla de Medicamentos

Medicamentos mencionados en la guía e indicados en el tratamiento de **Trombocitopenia inmune primaria** del **Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud:**

Clave	Principio activo	Dosis recomendada	Presentación	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
010.000.3432.00	Dexametasona	De acuerdo a GPC	Oral Tableta con dexametasona 0.5 mg. Uso oral Envase con 30 tabletas.	Catarata subcapsular posterior, hipoplasia suprarrenal, síndrome de Cushing, obesidad, osteoporosis, gastritis, superinfecciones, glaucoma, coma hiperosmolar, hiperglucemia, catabolismo muscular, cicatrización retardada, retraso en el crecimiento y trastornos hidroelectrolíticos. Riesgo en el Embarazo C.	El alcohol y los antiinflamatorios no esteroideos incrementan los efectos adversos gastrointestinales. Efedrina, fenobarbital y rifampicina disminuyen el efecto terapéutico Con tiazidas, furosemida y anfotericina B se aumenta la hipokalemia. Rifampicina, fenitoína y fenobarbital aumentan su biotransformación hepática. Estrógenos disminuyen su biotransformación Los antiácidos disminuyen su absorción. Con digitálicos se aumenta el riesgo de intoxicación digitálica. Aumenta la biotransformación de	Hipersensibilidad al fármaco. Micosis sistémica. Precauciones en: úlcera péptica, hipertensión arterial, DM tipo 1 y 2, insuficiencias hepática y renal, inmunosupresión, uso de tiazidas y furosemida
010.000.0476.00	Metilprednisolona	De acuerdo a GPC	Inyectable. Envase con 50 frascos ámpula y 50 ampolletas con 8 ml de diluyente. Frasco con succinato sódico de metilprednisolona equivalente a 500 mg			
010.000.3433.00			Inyectable. Frasco ámpula con 2 ml. Cada ml con 40 mg de acetato metilprednisolona.			
010.000.0472.00	Prednisona	De acuerdo a GPC	Oral Cada tableta contiene Prednisona 5 mg. Envase con 20	Catarata subcapsular posterior, hipoplasia suprarrenal, síndrome de Cushing, obesidad, osteoporosis, gastritis,		

			tabletas.	superinfecciones, glaucoma, coma hiperosmolar, hiperglucemia, hipercatabolismo muscular, cicatrización retardada y retraso en el crecimiento. Riesgo en el Embarazo B	isoniazida.	
010.000.3461.00	Azatioprina	De acuerdo a GPC	Cada tableta contiene azatioprina 50 mg. Envase con 50 tabletas.	Anorexia, náusea, vómito, leucopenia, anemia, pancitopenia, infecciones, hemorragias, hepatotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad. Riesgo en el Embarazo D	Con el alopurinol se inhibe su biotransformación y aumentan sus efectos adversos. Puede antagonizar el bloqueo neuromuscular producido por pancuronio.	Hipersensibilidad al fármaco, tratamiento previo con agentes alquilantes. Precauciones en disfunción hepática, infecciones sistémicas.
010.000.1751.00 010.000.1751.01	Ciclofosfamida	De acuerdo a GPC	Cada gragea contiene 50 mg ciclofosfamida. Envase con 30 Envase con 50	Anorexia, náusea, vómito, estomatitis aftosa, enterocolitis, ictericia, fibrosis pulmonar, cistitis hemorrágica, leucopenia, trombocitopenia, azoospermia, amenorrea, alopecia, hepatitis. Riesgo en el Embarazo D	Fenobarbital, fenitoína, hidrato de cloral, corticosteroides, alopurinol, cloranfenicol, cloroquina, imipramina, fenotiazinas, vitamina A, succinilcolina y doxorrubicina favorecen los efectos adversos	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones en Mielosupresión e infecciones.
010.000.1752.00			Solución inyectable. Cada frasco con 200 mg ciclofosfamida. Envase con 5 frascos ámpula.			
010.000.1753.00			Solución inyectable. Cada frasco con 500 mg de ciclofosfamida Envase con 2 frascos ámpula.			
010.000.4294.00	Ciclosporina	De acuerdo a GPC	Emulsión oral. Cada ml contiene 100 mg de ciclosporina modificada o en microemulsión Envase con 50 ml	Disfunción hepática y renal, hipertensión, temblor, cefalea, parestesia, anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival, hiperlipidemia, calambres	Alimentos ricos en grasa o jugo de toronja aumentan su biodisponibilidad. Disminuyen su concentración barbitúricos,	Hipersensibilidad al fármaco y al aceite de ricino polioximetilado cuando se administra por vía endovenosa.

			y pipeta dosificadora	musculares, mialgia, hipertricosis, fatiga. Riesgo en el Embarazo D.	carbamazepina, fenitoína, rifampicina, octreotida. La eritromicina, claritromicina, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, diltiazen, nicardipino, verapamilo, metoclopramida, anticonceptivos orales y alpurinol, aumentan su concentración. Administración conjunta con aminoglucósidos, amfotericina B, ciprofloxacino, vancomicina, produce sinergia nefrotóxica. Puede reducir depuración de digoxina, colchicina, lovastatina, pravastatina y prednisolona	
010.000.4298.00			Cápsula de gelatina Blanda. Cada cápsula contiene 100 mg de ciclosporina modificada o en microemulsión. Envase con 50 cápsulas			
010.000.4306.00			Cápsula de gelatina Blanda. Cada cápsula contiene 25 mg de ciclosporina. Envase con 50 cápsulas.			
010.000.4236.00			Solución inyectable. Ampolleta con 50 mg ciclosporina Envase con 10 ampolletas con un ml.			
010.000.1093.00	Danazol	De acuerdo a GPC	Cápsula o comprimido contiene danazol 100 mg. Envase con 50 cápsulas o comprimidos.	Acné, edema, hirsutismo leve, piel o cabello graso, aumento de peso, hipertrofia del clítoris, manifestaciones de hipoestrogenismo (síndrome climatérico), erupción cutánea, vértigo, náusea, cefalea, trastornos del sueño, irritabilidad, elevación de la presión arterial. Riesgo en el Embarazo C	Con warfarina prolonga el tiempo de protrombina. Puede aumentar los requerimientos de insulina en diabéticos. Puede aumentar la concentración de carbamazepina.	Hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia hepática, cardiaca y renal, tumor dependiente de andrógenos. Precauciones en personas con migraña, epilepsia, hipertensión arterial, diabetes mellitus.
010.000.0906.00	Dapsona	De acuerdo a GPC	Cada tableta contiene dapsona 100 mg.	Anemia hemolítica, metahemoglobinemia, leucopenia, agranulocitosis,	El probenecid aumenta la concentración	Hipersensibilidad al fármaco.

			Envase con 1000 tabletas.	dermatitis alérgica, náusea, vómito, hepatitis. Riesgo en el Embarazo C.	plasmática de dapsona	
010.000.1591.00	Inmunoglobulina anti-D	De acuerdo a GPC	Solución inyectable Ámpula o jeringa pre llenada con0.300 mg de Inmunoglobulina anti D. Envase con un frasco con o sin diluyente.	Hipertermia local o general. Riesgo en el Embarazo C.	Ninguna de importancia clínica.	Hipersensibilidad al fármaco. NO USARSE SI EL PACIENTE CON TIP ES Rh NEGATIVO
010.000.5240.00 010.000.5240.01	Inmunoglobulina G	De acuerdo a GPC	Solución inyectable. Frasco con liofilizado o solución de Inmunoglobulina G no modificada 6g. Envase con frasco de 120 ml con 200 ml de diluyente.	Reacción anafiláctica, hiperemia, cefalea, náusea, vómito, hipotensión y taquicardia. Riesgo en el Embarazo D	Disminuye la eficacia de la inmunización activa; por lo tanto no debe de vacunarse al paciente durante la utilización de la inmunoglobulina.	Hipersensibilidad a inmunoglobulinas humanas, especialmente en pacientes con anticuerpos Ig A.
010.000.5244.00 010.000.5244.01			Solución inyectable. Frasco con Inmunoglobulina G no modificada 5g. Envase con 100 ml, liofilizado y frasco con 90 a 100 ml de diluyente.			
010.000.5696.00	Inmunoglobulina humana	Administrar a la mínima concentración e infundir a velocidad mínima.	Solución inyectable Cada frasco contiene: Inmunoglobulina humana normal 2.5 g. Envase con un frasco con 25 ml.	Reacciones de hipersensibilidad, náusea, vómito, dolor abdominal, hipotensión, taquicardia, mareo, cefalea, fiebre. Riesgo en el Embarazo C	No mezclar con otros fármacos o líquidos para infusión intravenosa o con vacunas de virus vivos como sarampión, parotiditis, rubeola.	Hipersensibilidad al biológico, deficiencia de Ig A. Precauciones: No administrar por vía intramuscular o subcutánea. Precaución en pacientes con antecedentes de

010.000.5697.00			Solución inyectable Cada frasco contiene Inmunoglobulina humana normal 5.0 g. Envase con un frasco ámpula con 50 ml.			enfermedad cardiovascular o trombosis, insuficiencia renal. La disfunción renal, insuficiencia renal aguda, nefrosis osmótica y la muerte pueden ser asociadas con inmunoglobulina intravenosa humana.
010.000.5698.00			Solución inyectable Cada frasco contiene Inmunoglobulina humana normal 10 g. Envase con frasco con 100 ml.			
010.000.5306.00	Micofenolato de mofetilo	De acuerdo a GPC	Cada comprimido contiene Micofenolato de mofetilo 500 mg. Envase con 50 comprimidos	Temblor, insomnio, cefalea, hipertensión, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipofosfatemia, hipokalemia, predispone a infecciones sistémicas, anemia, trombocitopenia, leucopenia y reacciones alérgicas hormonales. Riesgo D en embarazo.	Aciclovir y ganciclovir favorecen su toxicidad, con colestiramina e hidróxido de aluminio y magnesio, disminuyen su absorción. Pueden afectar la eficacia de anticonceptivos.	Hipersensibilidad al fármaco.
010.000.1761.00 010.000.1761.01	Mercaptopurina	De acuerdo a GPC	Cada tableta contiene Mercaptopurina 50 mg. Envase con 20 Envase con 25	Anemia, leucopenia, trombocitopenia, náusea, vómito, anorexia, diarrea, úlceras bucales, ictericia, necrosis hepática, hiperuricemia, eritema, hiperpigmentación. Riesgo D en embarazo.	Con radiación y medicamentos mielosupresores aumentan efectos adversos. Inhibe el efecto anticoagulante de la warfarina. Con tiazidas y furosemida se incrementa el riesgo de hiperuricemia.	Hipersensibilidad al fármaco. Valorar riesgo beneficio en mielosupresión, infección sistémica, disfunción hepática o renal e hiperuricemia.
010.000.5433.00 010.000.5433.01	Rituximab	De acuerdo a GPC	Solución inyectable. Cada ámpula contiene	Náusea, vómito, fatiga, cefalea, prurito, exantema, rinitis, broncoespasmo,	Con medicamentos mielosupresores aumentan sus efectos	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: en cardiopatía isquémica o

			rituximab 100 mg. Envases con 1 o con 2 frasco con 10 ml.	angioedema, hipotensión, rubor, arritmias, exacerbación de angina de pecho o de insuficiencia cardíaca, trombocitopenia, neutropenia o anemia. Riesgo D en embarazo.	adversos.	con mielosupresión.
010.000.5445.00 010.000.5445.01			Solución inyectable Cada frasco ámpula contiene rituximab 500 mg. Envases con un o dos frasco ámpula con 50 ml C/U			
010.000.1768.00	Vincristina	De acuerdo a GPC	Solución inyectable Cada frasco contiene: Sulfato de Vincristina 1 mg. Envase con frasco ámpula con 10 ml de diluyente.	Náusea, vómito, estreñimiento, dolor abdominal, pérdida de peso, necrosis intestinal, alopecia. Neurotoxicidad, anemia y leucopenia y broncoespasmo. Riesgo en el Embarazo D	Con medicamentos neurotóxicos y bloqueadores de canales de calcio aumentan efectos adversos. Incrementa el efecto de metotrexato.	Hipersensibilidad al fármaco y a los alcaloides de la vinca, infecciones sistémicas, síndrome desmielinizante de Charcot- Merie Tooth, insuficiencia hepática radioterapia en campos que incluyan el hígado.
010.000.5636.00	Eltrombopag	De acuerdo a GPC	Cada tableta contiene eltrombopag 25 mg. Envase con 28 tabletas.	Faringitis, infecciones urinarias, nausea, vómito, diarrea, boca seca, alopecia, exantema, prurito, dolor musculo esquelético, mialgias, artralgias, fatiga, ojo seco, catarata, incremento de las concentraciones de AST y ALT. Riesgo en el embarazo C.	Inhibidores de la HMG CoA Reductasa (pravastatina, sinvastatina, lovastatina y rosuvastatina). Sustrato de la OATP1B1 y BCRP (Metotrexato/Topotecan). Sustrato del citocromo P450.	Hipersensibilidad al fármaco, durante el embarazo y lactancia, en menores de 18 años e insuficiencia hepática grave. Vigilar: función hepática y visión. En caso de Hemorragia suspender medicamento y acudir a su médico inmediato.
010.000.5637.00			Cada tableta contiene eltrombopag 50 mg. Envase con 28 tabletas.			
010.000.5624.00	Romiplostin	De acuerdo a GPC. Dosis máxima 10 µ emana	Envase con ámpula con polvo (250 µg/ reconstituido).	Trastornos de médula ósea, trombocitopenia, angioedema, nauseas, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, artralgia, mialgia, espasmo muscular, dolor en espalda, extremidades, huesos; mareos, migraña, parestesia,	Cuando se combine con otros medicamentos se debe controlar los recuentos plaquetarios a fin de evitar estén fuera del intervalo recomendado. Debe	Hipersensibilidad al fármaco. Reaparición de trombocitopenia y hemorragia tras la finalización del tratamiento, aumento de la reticulina en la médula ósea, progresión de

				insomnio, embolia pulmonar, prurito, equimosis, erupción. Riesgo C en embarazo.	reducirse o interrumpirse la administración de corticosteroides, danazol y azatioprina. Cuando se reduzcan o interrumpan otros tratamientos para la TIP recomendado.	síndromes mielodisplásico existentes, pérdida de respuesta a romiplostim, efectos de romiplostim sobre los eritrocitos y leucocitos.

3.4. Protocolo de Búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó en documentos obtenidos con la temática de **Diagnóstico y tratamiento de trombocitopenia inmune primaria** Se realizó en PubMed, sitios Web especializados de guías de práctica clínica y del área clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en **inglés y español**
- Documentos publicados los últimos **10 años***
- Documentos enfocados **al diagnóstico y tratamiento de trombocitopenia inmune primaria**
- Documentos enfocados a humanos

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma, diferente al español o inglés.

*Periodo recomendado de búsqueda para GPC de nueva creación, en caso de ser escasa o nula la información, extender la búsqueda a 5 años previos. Cuando la GPC es de actualización, la búsqueda se realiza a partir de la fecha de cierre del protocolo de búsqueda de la GPC.

3.4.1. Búsqueda de Guías de Práctica Clínica

Se realizó la búsqueda en PubMed, utilizando el (los) término(s) MeSh **immune thrombocytopenia** considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron 11 resultados, de los cuales se utilizaron **2** documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
("purpura, thrombocytopenic, idiopathic"[MeSH Terms] OR ("purpura"[All Fields] AND "thrombocytopenic"[All Fields] AND "idiopathic"[All Fields]) OR "idiopathic thrombocytopenic purpura"[All Fields] OR ("immune"[All Fields] AND "thrombocytopenia"[All Fields]) OR "immune thrombocytopenia"[All Fields]) AND ((Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND "2009/03/25"[PDat] : "2019/03/22"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang])).	11

Además se realizó la búsqueda de GPCs en los sitios Web especializados enlistados a continuación:

SITIOS WEB**	ALGORITMO DE BÚSQUEDA **ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
GIN	Immune thrombocytopenia primary	1	0
NGC	Immune thrombocytopenia	6	0
NICE	Immune thrombocytopenia	14	0
SIGN	Immune thrombocytopenia	0	0
GUIASALUD	Trombocitopenia inmune	0	0
GUIAS AUGE (Ministerio Salud	Trombocitopenia inmune	0	0

Chile)			
Australian Government. National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guidelines portal	Immune thrombocytopenia	0	0
NHS Evidence	Immune thrombocytopenia	127	8
CMA INFOBASE			
TOTAL		148	8

**Realizar la búsqueda en sitios web de GPC con temáticas específicas (SOGC y RCOG en ginecología; AAN en neurología; NCCN en oncología, entre otros)

3.4.2. Búsqueda de Revisiones Sistemáticas

Se realizó la búsqueda en PubMed con el (los) término(s) MeSh **immune thrombocytopenia** considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron **49** resultados, de los cuales se utilizaron 8 documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
("purpura, thrombocytopenic, idiopathic"[MeSH Terms] OR ("purpura"[All Fields] AND "thrombocytopenic"[All Fields] AND "idiopathic"[All Fields]) OR "idiopathic thrombocytopenic purpura"[All Fields] OR ("immune"[All Fields] AND "thrombocytopenia"[All Fields]) OR "immune thrombocytopenia"[All Fields]) AND (systematic[sb] AND "2009/03/25"[PDat] : "2019/03/22"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))	49

Además, se buscaron revisiones sistemáticas en los sitios Web especializados enlistados a continuación:

SITIOS WEB	ALGORITMO DE BÚSQUEDA **<ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA>**	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
COCHRANE LIBRARY	Immune thrombocytopenia	1	0
NHS EVIDENCE	Immune thrombocytopenia	32	7
TOTAL		33	7

3.4.3. Búsqueda de Ensayos Clínicos Aleatorizados y Estudios Observacionales***

La búsqueda se realizó en PubMed de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de acuerdo a los criterios definidos, utilizando el (los) término(s) MeSh **immune thrombocytopenia** Se obtuvieron **129** resultados, de los cuales se utilizaron **4** documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
("purpura, thrombocytopenic, idiopathic"[MeSH Terms] OR ("purpura"[All Fields] AND "thrombocytopenic"[All Fields] AND "idiopathic"[All Fields]) OR "idiopathic thrombocytopenic purpura"[All Fields] OR ("immune"[All Fields] AND "thrombocytopenia"[All Fields]) OR "immune thrombocytopenia"[All Fields]) AND ((Observational Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND "2009/03/25"[PDat] : "2019/03/22"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang])).	129

En resumen, en el desarrollo de este protocolo de búsqueda se obtuvieron un total de **344 resultados**, de los cuales se utilizaron **46** en la integración de esta GPC.

3.5. Escalas de Gradación

Niveles de evidencia para estudios de NICE

Nivel de Evidencia	Interpretación
1++	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con muy bajo riesgo de sesgos
1+	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con bajo riesgo de sesgos
1-	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con alto riesgo de sesgos*
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo*
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
4	Opinión de expertas/os

*Los estudios con un nivel de evidencia con signos "-" no deberían utilizarse como base para elaborar una recomendación. Adaptado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
**National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidelines Development methods. Guideline Development Methods-Chapter 7: Reviewing and grading the evidence. London: NICE update March 2005.The guidelines manual 2009.

Grados de recomendación para estudios de NICE

Nivel de Evidencia	Interpretación
1++	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con muy bajo riesgo de sesgos
1+	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con bajo riesgo de sesgos
1-	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con alto riesgo de sesgos*
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo*
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
4	Opinión de expertas/os

*Los estudios con un nivel de evidencia con signos "–" no deberían utilizarse como base para elaborar una recomendación. Adaptado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
**National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidelines Development methods. Guideline Development Methods-Chapter 7: Reviewing and grading the evidence. London: NICE update March 2005.The guidelines manual 2009.

3.6. Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave

Diagnóstico(s) Clínico(s):	Trombocitopenia inmune primaria		
CIE-9-MC / CIE-10	D69 Púrpura y otras afecciones hemorrágicas		
Código del CMGPC:	GPC-IMSS-143-19		
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA			Calificación de las recomendaciones
POBLACIÓN BLANCO	USUARIOS DE LA GUÍA	NIVEL DE ATENCIÓN	
Hombres y mujeres de todas las edades con trombocitopenia inmune primaria.	Médicos especialistas, enfermeras generales, enfermeras especialistas, pediatras, internistas, estudiantes, personal de laboratorio clínico.	Segundo y tercer nivel	(Cumplida: SI=1, NO=0, No Aplica=NA)
PROMOCIÓN			
Utiliza la nomenclatura actualizada de trombocitopenia Inmune Primaria y establece el abordaje diagnóstico y tratamiento adecuado. Considera trombocitopenia cuando la cuenta de plaquetas sea menor al valor de corte de $100x10^9$/L. Cuadro 1			
DIAGNÓSTICO			
Hace el diagnóstico inicial de TIP, con historia clínica y examen físico, ambos completos. Biometría Hemática Completa con frotis de sangre periférica, con resultado de sólo trombocitopenia. Ante la sospecha de pseudotrombocitopenia realiza BHC con anticoagulantes que no contengan EDTA, ej., citrato o heparina. Cuadro 5			
En caso de trombocitopenia crónica, tanto en niños como adultos, investigar causas de trombocitopenia secundaria. Cuadro 6			
TRATAMIENTO			
En el niño con reciente diagnóstico de TIP sin hemorragia o con hemorragia leve, independientemente de la cuenta de plaquetas, recomienda observación cuidadosa, sin tratamiento farmacológico.			
En el adulto, con TIP de nuevo diagnóstico da tratamiento cuando la cuenta de plaquetas es≤ $30x10^9$/l, aún si no presentan hemorragia en mucosas. No trata a estos pacientes si la cuenta de plaquetas es >$50x10^9$/L.			
En el niño con manifestaciones hemorrágicas moderadas o graves da tratamiento de primera línea con IgG IV a dosis única de a 1g/kg o cursos cortos de corticoesteroides; prednisona 1–2 mg/kg por 7–14 días o a dosis altas de 4 mg/kg/día por 3 o 4 días. Cuadro 7			
En el adulto, como terapia de primera línea, utiliza DXM a dosis de 40mg/día por 4 días o metilprednisolona a 10 mg/kg/día con dosis máxima de 1g, ambos con reducción progresiva, y mantenimiento con PDN oral con reducción también progresiva. En caso de recaída administra un segundo ciclo. Cuadro 7			
Como terapia de segunda línea, en el adulto utiliza agentes inmunosupresores, cuando no hay respuesta con las terapias previas o que requieren dosis altas de corticoesteroides. Cuadro 10			
En el adulto, si no tiene contraindicación quirúrgica o comorbilidades que incrementen el riesgo quirúrgico, recomienda esplenectomía en casos persistente, como terapia de 2ª línea. Cuadro 10			
Considera esplenectomía en niños con TIP crónica si existe falla a tratamientos previos (esteroides, inmunoglobulinas, TPO-ARs e inmunosupresores) o dependencia a esteroides, hemorragia que ponga en peligro la vida, mala calidad de vida con medicamentos para TIP.			
La esplenectomía la realiza cirujano con experiencia y de preferencia por vía laparoscópica. Previo a la misma indica profilaxis con vacunas contra neumococo e influenza. Da profilaxis posquirúrgica antibiótica y antitrombótica, esta última dependiendo del caso.			
Cuando la esplenectomía está contraindicada recomienda otras alternativas terapéuticas como rituximab, TPO-ARs u otros inmunosupresores.			

Cuadro 11, 12, 13.	
En el paciente con TIP refractaria que no responde a esplenectomía reconsidera otro diagnóstico. Ver cuadro 6	
En el paciente adulto, que después de la esplenectomía, mantenga una cuenta de plaquetas ≥ $20x10^9$/L, y no tenga hemorragias que pongan en riesgo la vida, solo se mantiene en observación. Cuando la cuenta de plaquetas es ≤ $20x10^9$/L, utiliza los medicamentos del cuadro 12, 13 y 14.	
RESULTADOS	
Total de recomendaciones cumplidas (1)	
Total de recomendaciones no cumplidas (0)	
Total de recomendaciones que no aplican al caso evaluado (NA)	
Total de recomendaciones que aplican al caso evaluado	
Porcentaje de cumplimiento de las recomendaciones evaluadas (%)	
Apego del expediente a las recomendaciones clave de la GPC (SI/NO)	

4. Glosario

Helicobacter pylori (H. pylori): bacteria comensal de tubo digestivo, condicionante de gastritis crónica

Inhibidores de la recaptura de serotonina:

Interleucina 2: citoquina con funciones pro inflamatorias reguladas de Células T.

Interleucina 7: citoquina con funciones pro inflamatorias reguladas de Células T.

Interleucina 10: citoquina con funciones reguladoras de Células Th.

Interleucina 11: citosina que estimula la producción y liberación de plaquetas

Púrpura: manifestaciones hemorrágicas en piel y mucosas (petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragias, hematuria, etc.).

Respuesta completa: cifra de plaquetas de $>150x10^9/L$ por más de 3 meses sin tratamiento.

Respuesta parcial: cifra de plaquetas de $50-150x10^9/L$ por más de 3 meses con o sin tratamiento.

Falta de respuesta: cifra de plaquetas de $<30x10^9/L$ o sin cambios en la cuenta de plaquetas.

Respuesta Sostenida: respuesta que permanece por un tiempo mayor a 3 meses, después de suspender el tratamiento.

Tratamiento de primera línea: primer tratamiento que se administra para una enfermedad. Es el tratamiento aceptado como el mejor.

Tratamiento de segunda línea: terapias aprovechadas cuando el tratamiento aceptado como de primera línea ha fracasado.

Trombopoyetina: hormona producida principalmente en hígado que actúa en los precursores de megacariocitos cuyo efecto es incrementar la producción de megacariocitos y plaquetas.

Prueba de Coombs: prueba que utiliza suero de conejo para identificar anticuerpos unidos a eritrocitos. Directo o Indirecto.

Abreviaturas:

TPO-ARs: Agonistas de los receptores de trombopoyetina

HIC: Hemorragia intracraneal

LES: Lupus eritematoso sistémico.

SAAF: Síndrome de anticuerpos antifosfolípido.

TIP: Trombocitopenia Inmune primaria

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

VHC: Virus de hepatitis C.

VHB: Virus de hepatitis B.

5. Bibliografía

1. Ahmed R, Devasia AJ, Viswabandya A, Lakshmi KM, Abraham A, Karl S, et al. Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia(ITP) in adults and children : Splenectomy in ITP. Ann Hematol. 2016 Sep; 95(9):1429-34.

2. Arnold DM, Nazy I, Clare R, Jaffer AM, Aubie B, Li N, Kelton JG. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. Blood Adv. 2017 Nov 28;1(25):2414-2420.

3. Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:237-42.

4. Berrueco R, Dapena JL, Sebastián E, Sastre A. Controversies in the treatment of paediatric immune thrombocytopenia. An Pediatr (Barc). 2018 Sep;89(3):189.e1-189.e8.

5. Bylsma LC, Fryzek JP, Cetin K, Callaghan F, Bezold C, Mehta B, Wasser JS. Systematic literature review of treatments used for adult immune thrombocytopenia in the second-line setting. Am J Hematol. 2019 Jan; 94(1):118-132.

6. Consolini R, Legítimo A, Caparello MC. The Centenary of Immune Thrombocytopenia - Part 1: Revising Nomenclature and Pathogenesis. Front Pediatr. 2016 Oct 19; 4: 102.

7. Consolini R, Costagliola G, Spatafora D. The Centenary of Immune Thrombocytopenia-Part 2: Revising Diagnostic and Therapeutic Approach. Front Pediatr. 2017 Aug 21;5:179.

8. Cooper N. State of the art - how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2017 Apr;177(1):39-54.

9. Cuker A, Cines DB, Neunert CE. Controversies in the treatment of immune thrombocytopenia. Curr Opin Hematol. 2016 Sep; 23(5):479-85.

10. Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. Blood. 2016 Sep 22;128(12):1547-54.

11. Grainger JD, Thind S. A practical guide to the use of eltrombopag in children with chronic immune thrombocytopenia. Pediatr Hematol Oncol. 2017 Mar; 34(2):73-89.

12. Heitink-Pollé KM, Nijsten J, Boonacker CW, de Haas M, Bruin MC. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. Blood. 2014 Nov 20;124(22):3295-307. Review

13. Jang JH, Kim JY, Mun YC, Bang SM, Lim YJ, Shin DY, et al.; on the behalf of Korean Aplastic Anemia Working Party. Management of immune thrombocytopenia: Korean experts recommendation in 2017. Blood Res. 2017 Dec; 52(4):254-263.

14. Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical Practice Updates in the Management Of Immune Thrombocytopenia. P T. 2017 Dec; 42(12):756-763.

15. Kim CH, Choi YS, Moon JY, Kim DY, Lee SY, Lee HJ, et al. Methylprednisolone versus intravenous immune globulin as an initial therapy in adult primary immune thrombocytopenia. Korean J Intern Med. 2019 Mar;34 (2):383-389.

16. Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, Wu R, Donato H, Espina B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. Haematologica. 2011 Dec; 96(12):1831-7.

17. Kühne T. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood. Hamostaseologie. 2017 Jan 31;37(1):36-44. Review.

18. Kühne T. Treatment of pediatric primary immune thrombocytopenia with thrombopoietin receptor agonists. Semin Hematol. 2015 Jan; 52(1):25-30.

19. Kurata Y, Fujimura K, Kuwana M, Yomiyama Y, Murata M. Epidemiology of primary immune thrombocytopenia in children and adults in Japan: a population-based study and literature review. Int J Hematol. 2011; 93 (3): 329-335.

20. Makis A, Gkoutsias A, Palianopoulos T, Pappa E, Papapetrou E, Tsaousi C, et al. Prognostic Factors for Immune Thrombocytopenia Outcome in Greek Children: A Retrospective Single-Centered Analysis. Adv Hematol. 2017;2017: 7878605.

21. Michel M. Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients. Eur J Haematol Suppl. 2009 Mar;(71):3-7. Review

22. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, Miller MC, Wang G, Noroozi N, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol. 2016 Oct;3(10):e489-e496.

23. Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al.; CARMEN Investigators Group. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. Am J Hematol. 2017 Jun;92(6):493-500.

24. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M y Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. Blood. 2014; 124: 3308-3015.

25. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011 Apr 21;117(16):4190-207.

26. Neunert C1, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. J Thromb Haemost. 2015 Mar;13(3):457-64.

27. Neunert CE, Cooper N. Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018 Nov 30 (1):568-575.

28. Neunert CE. Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes? Blood Adv. 2017 Nov 14;1(24):2295-2301. Review.

29. Palau J, Sancho E, Herrera M, Sánchez S, Mingot ME, Upegui RI, et al. Characteristics and management of primary and other immune thrombocytopenias: Spanish registry study. Hematology. 2017 Sep; 22(8):484-492.

30. Provan D, Newland AC. Current Management of Primary Immune Thrombocytopenia. Adv Ther. 2015 Oct; 32(10):875-87. Review

31. Provan D, Stasi R, Newland A, Blanchette V, Bolto-Maggs P, Bussel J, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood, 2010; 115 (2):168-186.

32. Ramaswamy K, Hsieh L, Leven E, Thompson MV, Nugent D, Bussel JB. Thrombopoietic agents for the treatment of persistent and chronic immune thrombocytopenia in children. J Pediatr. 2014 Sep;165(3):600-5.e4.

33. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. Blood, 4, 2013, 121, 14.

34. Rodeghiero F, Ruggeri M. ITP and international guidelines: what do we know, what do we need? Presse Med. 2014 Apr;43(4 Pt 2):e61-7.

35. Roganović J. Immune thrombocytopenia in children. Rad 524. Medical Sciences, 42 (2015): 59-72.

36. Rohmer B, Valla FV, Baleydier F, Launay V, Dommange-Romero F, Pondarré C. Newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in childhood: successful implementation of a limited intervention strategy in the setting of pediatric emergency care. J Pediatr. 2015 Feb;166(2):480-2.

37. Schoettler ML, Graham D, Tao W, Stack M, Shu E, Kerr L, Neufeld EJ, et al. Increasing observation rates in low-risk pediatric immune thrombocytopenia using a standardized clinical assessment and management plan (SCAMP®). Pediatr Blood Cancer. 2017 May;64(5).

38. Taylor A, Neave L, Solanki S, Westwood JP, Terrinonive I, McGuckin S, Kothari J, Cooper N, Stasi R, Scully M. Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2015 Nov;171(4):625-30.

39. Teachey DT, Lambert MP. Diagnosis and management of autoimmune cytopenias in childhood. Pediatr Clin North Am. 2013 Dec;60(6):1489-511.

40. Weber E, Reynaud Q, Fort R, Durupt S, Cathébras P, Durieu I, Lega JC. Immunomodulatory treatments for persistent and chronic immune thrombocytopenic purpura: A PRISMA-

compliant systematic review and meta-analysis of 28 studies. Medicine (Baltimore). 2017 Sep;96(37):e7534.

41. Wei Y, Ji XB, Wang YW, Wang JX, Yang EQ, Wang ZC, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. Blood. 2016 Jan 21;127(3):296-302;

42. Witmer CM, Lambert MP, O'Brien SH, Neunert C. Multicenter Cohort Study Comparing U.S. Management of Inpatient Pediatric Immune Thrombocytopenia to Current Treatment Guidelines. Pediatr Blood Cancer. 2016 Jul;63(7):1227-31.

43. Yacobovich J, Revel-Vilk S, Tamary H. Childhood immune thrombocytopenia--who will spontaneously recover? Semin Hematol. 2013 Jan;50 Suppl 1:S71-4. doi: 10.1053/j.seminhematol.2013.03.013. Review.

44. Zhang J, Liang Y, Ai Y, Li X, Xie J, Li Y, et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: A systematic review incorporating an indirect-comparison meta- analysis. PLoS ONE. 2018, 13(6): e0198504

45. Zhang J, Liang Y, Ai Y, Xie J, Li Y, Zheng W. Thrombopoietin-receptor agonists for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. Expert Opin Pharmacother. 2017 Oct;18(15):1543-1551.

46. Zufferey A, Kapur R, Semple J. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). J. Clin. Med. 2017; 6 (16): 1-21.

6. Agradecimientos

Se agradece a las autoridades de **Instituto Mexicano del Seguro Social** las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por **Instituto Mexicano del Seguro Social**, y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

Asimismo, se agradece a las autoridades de **Secretaría de Salud, Secretaría de Salud CD MEX** que participó en los procesos de **validación y verificación** su valiosa colaboración en esta guía.

7. Comité Académico

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Coordinación Técnica de Excelencia Clínica

Dr. Efraín Arizmendi Uribe	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dra. Italy Adriana Arvizu	Coordinadora Técnica de Excelencia Clínica
Dr. Antonio Barrera Cruz	Jefe del Área del Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefa del Área de Innovación de Procesos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Adolfina Bergés García	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Manuel Vázquez Parrodi	Coordinador de Programas Médicos
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador
Lic. Óscar Percastegui Cerna	Analista Coordinador

8. Directorio Sectorial y del Centro Desarrollador

DIRECTORIO SECTORIAL

Secretaría de Salud
Dr. Jorge Alcocer Varela
Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social
Lic. Germán Martínez Cázares
Director General

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
Mtro. Luis Antonio Ramírez
Director General

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia
Lic. María del Rocío García Pérez
Titular del Organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos
Ing. Octavio Romero Oropeza
Director General

Secretaría de Marina Armada de México
Almte. José Rafael Ojeda Durán
Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional
Gral. Luis Cresencio Sandoval González
Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General
Dr. José Ignacio Santos Preciado
Secretario del Consejo de Salubridad General

DIRECTORIO DEL CENTRO DESARROLLADOR

Instituto Mexicano del Seguro Social
Lic. Germán Martínez Cázares
Director General

Dr. Víctor Hugo Borja Aburto
Director de Prestaciones Médicas

Dr. Efraín Arizmendi Uribe
Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad

9. Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica

Dra. Asa Cristina Laurell ***Subsecretaria de Integración y Desarrollo del Sector Salud***	Presidente
Dr. Hugo López-Gatell Ramírez ***Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud***	Titular
Dr. Alejandro Mohar Betancourt ***Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad***	Titular
Mtra. Angélica Ivonne Cisneros Lujan ***Comisionada Nacional de Protección Social en Salud***	Titular
Dra. María Eugenia Lozano Torres ***Secretaria Técnica del Consejo Nacional de Salud***	Titular
Dr. José Ignacio Santos Preciado ***Secretario del Consejo de Salubridad General***	Titular
Gral. Bgda. M.C. Ramón Arturo Valdés Espinosa ***Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional***	Titular
Cap. Nav. SSN. M.C. Derm. Luis Alberto Bonilla Arcaute ***Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina Armada de México***	Titular
Dr. Víctor Hugo Borja Aburto ***Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social***	Titular
Dr. Ramiro López Elizalde ***Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado***	Titular
Dr. Rodolfo Lehmann Mendoza ***Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos***	Titular
Lic. Rubén Ernesto Martínez Rodríguez ***Directora General de Integración del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia***	Titular
Dr. Rigoberto González Piña ***Director General de Rehabilitación del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia***	Titular
Dr. Onofre Muñoz Hernández ***Comisionado Nacional de Arbitraje Médico***	Titular
Dr. Sebastián García Saisó ***Director General de Calidad y Educación en Salud***	Titular
Dra. Elsa Ladrón de Guevara Morales ***Director General de Evaluación del Desempeño***	Titular
Dr. Francisco Ramos Gómez ***Director General de Información en Salud***	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
Dr. Marco Antonio Cantú Cuevas ***Director General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud***	Titular 2019-2020
C.P. Adolfo Enrique Clausen Iberr ***Secretario de Salud del Estado de Morelos***	Titular 2019-2020
Dr. Sergio Velázquez García ***Secretario de Salud Pública del Estado de Sonora***	Titular 2019-2020
Dra. Teresita Corona Vázquez ***Secretario de Salud y Director General del instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes***	Titular
Dr. Juan Miguel Abdo Francis ***Presidenta de la Academia Nacional de Medicina de México***	Titular
Dr. Javier Mancilla Ramírez ***Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía***	Titular
Lic. Héctor Valle Mesto ***Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría***	Titular
Dr. Julio César Gómez Fernández. ***Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud, A.C.***	Asesor Permanente
Dr. Heberto Arboleya Casanova ***Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina, A.C.***	Asesor Permanente
Dr. Roberto Simón Sauma ***Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales, A.C.***	Asesor Permanente
Dr. Sigfrido Rangel Frausto ***Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados, A.C.***	Asesor Permanente
Dr. Jesús Ojino Sosa García ***Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud***	Secretario Técnico
Director de Integración de Guías de Práctica Clínica	