

# GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO DE **TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA (PTI)** EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

---

2018



# TABLA DE CONTENIDO

---

Grupo desarrollador	3
Como usar esta guía	5
Resumen de las recomendaciones	6
Presentación y justificación	9
Marco teórico	10
Alcance y usuarios	15
Objetivos y población diana	15
Metodología	15
Composición del grupo desarrollador	16
- Declaración de conflictos de interés	16
- Declaración de independencia editorial	16
- Decisión sobre desarrollo de novo o adaptación	16
- Formulación de preguntas clínicas de la guía de práctica clínica	16
- Búsqueda de la literatura	17
Preguntas clínicas	18
Pregunta 1. ¿cuáles deben ser los exámenes iniciales para el diagnóstico de PTI aguda?	19
Pregunta 2. ¿cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento de PTI aguda?	23
Pregunta 3. ¿cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento de PTI persistente y crónica?	28
Pregunta 4. ¿cuál es el tratamiento de urgencia del paciente con PTI con sangrado que pueda comprometer la vida?	34
Pregunta 5. ¿Cuál es la recomendación de vacunación para los pacientes pediátricos con PTI?	36
Actualización de la guía	38
Plan de implementación	39
Referencias	42
Anexos	47
Anexo 1. Preguntas PICO	47
Anexo 2. Estrategias de búsqueda	51
Anexo 3. Perfiles de evidencia grade	53
Anexo 4. Algoritmos	72

## Coordinadores

Edgar Vladimir Cabrera Bernal. Médico. Pediatra. Oncohematólogo pediatra, HOMI Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia.

Marcela Torres. Química Farmacéutica. Maestría en epidemiología clínica. Doctorado en Salud Pública. Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Coordinadora de Centro de Investigaciones, HOMI Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia.

## Equipo temático

- Adriana Linares Ballesteros. Médico. Pediatra. Oncohematóloga pediatra. Profesora Titular Departamento de Pediatría de la Universidad Nacional de Colombia. HOMI Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia.
- Isabel Cristina Sarmiento Urbina. Médico. Pediatra. Oncohematóloga pediatra. Especialista en Epidemiología. Profesora Auxiliar Departamento de Pediatría de la Universidad Nacional de Colombia.
- Agustín Contreras Acosta. Médico. Pediatra. Oncohematólogo pediatra. HOMI Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia.
- Ángel Castro. Médico. Pediatra. Oncohematólogo pediatra. Profesor Auxiliar Departamento de Pediatría, Universidad de Cartagena.
- Patricia Montenegro. Médico. Pediatra. Oncohematóloga pediatra, Hospital Federico Lleras Acosta, Ibagué.
- Viviana Lotero. Médico. Pediatra. Oncohematóloga pediatra. Docente Universidad ICESI, Cali y Universidad del Cauca.
- Juan Camilo Villada Valencia. Médico. Pediatra.
- Alexis Antonio Franco Moreno. Médico.

## Expertos epidemiológicos

- María Teresa Vallejo. Médico. Maestría en Epidemiología. Investigadora Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia.
- Andrés Galindo. Médico. Especialidad Pediatría. Maestría en Epidemiología. Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia.

## Búsquedas de la literatura

- Cochrane STI. Universidad Nacional de Colombia.

## PANEL DE EXPERTOS

Nombre	Entidad
Diana Gavassa Romero	Presidente de Academia Colombiana de Pediatría y Puericultura
Mauricio Chaparro	Presidente de Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica
Indira Caicedo	Oficina de Calidad. Ministerio de Salud y Protección Social
Miguel Barrios	Profesor Departamento de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia
Javier Aguilar	Pediatra Urgencias, HOMI Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia
Daissy Ramirez	Asociación usuarios, HOMI Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia
Alexander Casallas	Enfermero, Clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá
María Fernanda Barraza	Jefe de residentes de pediatría, Universidad Nacional de Colombia
Angélica Castillo	Oncohematóloga pediatra, Clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá
Óscar Gonzalez	Oncohematólogo pediatra, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá
Lorena Serna	Oncohematóloga pediatra, Universidad de Antioquia, Medellín
Jaime Perez Niño	Oncohematólogo pediatra, Universidad Nacional de Colombia
Ana María Infante	Oncohematóloga pediatra, Universidad Militar, Bogotá
Nelson Aponte	Oncohematólogo pediatra, HOMI Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia
Carlos Pardo	Oncohematólogo pediatra, HOMI Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia
Jimmy Lagos	Oncohematólogo pediatra, HOMI Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia
Ernesto Rueda	Oncólogo pediatra, Hospital Universitario de Santander, HOPE - San Luis, Bucaramanga
Yathy Jimenez	Oncohematóloga pediatra, Clínica de Hemato-Oncología Bonnadona y Clínica Porto Azul, Barranquilla

## REVISORES PARES

- Dra. María Teresa Álvarez Román, Especialidad en Hematología. PhD. Jefe de Sección de Hemostasia Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.
- Dr. Ojino Sosa Garcia. Director de Integración de Guías de Práctica Clínica. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud . México.

# COMO USAR ESTA GUÍA

Cada pregunta clínica presenta un grupo de recomendaciones y buenas prácticas que brindan indicaciones de manejo de PTI en población pediátrica. Cada recomendación presenta la calidad de la evidencia siguiendo el sistema GRADE:

Juicio	Características
<p>Alta</p> <p>⊕ ⊕ ⊕ ⊕</p>	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
<p>Moderada</p> <p>⊕ ⊕ ⊕ ○</p>	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
<p>Baja</p> <p>⊕ ⊕ ○ ○</p>	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
<p>Muy Baja</p> <p>⊕ ○ ○ ○</p>	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

Y las recomendaciones incluyen la fuerza de la recomendación de acuerdo al sistema GRADE:

Fuerza de la Recomendación	Significado
<b>Fuerte a favor</b>	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. <b>SE RECOMIENDA HACERLO</b>
<b>Débil/condicional a favor</b>	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. <b>SE SUGIERE HACERLO</b>
<b>Débil/condicional en contra</b>	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. <b>SE SUGIERE NO HACERLO</b>
<b>Fuerte en contra</b>	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. <b>SE RECOMIENDA NO HACERLO</b>

# RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

Las recomendaciones con \* han sido seleccionadas como recomendaciones claves para el proceso de implementación

## PREGUNTA 1. ¿CUÁLES DEBEN SER LOS EXÁMENES INICIALES PARA EL DIAGNÓSTICO DE PTI AGUDA?

Grado de Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a favor	1	Se recomienda, en pacientes menores de 18 años con sospecha diagnóstica de PTI aguda, realizar hemograma automatizado completo y extendido de sangre periférica los cuales deberán ser leídos por personal entrenado *. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○ Opinión de expertos.
Débil/condicional en contra	2	No se sugiere realizar de manera sistemática a todos los pacientes aspirado/biopsia de médula ósea como parte de las pruebas iniciales para el diagnóstico de PTI en población pediátrica si el cuadro clínico es característico de la entidad. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
Fuerte en contra	3	No se recomienda ordenar de rutina examen de médula ósea a todos los menores de 18 años que presentan falla terapéutica con IGIV como parte del esquema diagnóstico de PTI. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
Débil/condicional a favor	4	Se sugiere dejar a consideración del hematólogo pediatra tratante la realización del estudio de médula ósea en los casos de menores de 18 años con PTI persistente o crónica. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
Débil/condicional a favor	5	Se sugiere hacer estudios de hemoclasificación, cuantificación de inmunoglobulinas y prueba de Coombs directo en el diagnóstico inicial de PTI para población pediátrica. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○ Opinión de expertos.
Débil/condicional a favor	6	Se recomienda realizar estudio para VIH en pacientes con factores de riesgo: neonatos, adolescentes y adultos jóvenes en el diagnóstico inicial de PTI. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○ Opinión de expertos.
Débil/condicional en contra	7	No se sugiere realizar la medición rutinaria de anticuerpos antifosfolípidos, anti DNA, ANAs, niveles de trombopoyetina, estudio de <i>H. pylori</i> en el diagnóstico de PTI aguda en población pediátrica. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○ Opinión de expertos.
Fuerte en contra	8	No se recomienda la medición de anticuerpos antiplaquetarios para el diagnóstico de PTI en población pediátrica. Calidad de la evidencia: Baja ⊕ ⊕ ○ ○
Fuerte en contra	9	No se recomienda la realización de marcadores moleculares como predictores de PTI crónica. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○

## PREGUNTA 2. ¿CUÁL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO DE PTI AGUDA?

Grado de Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a favor	10	Se recomienda que los niños diagnosticados con PTI sin sangrado o sangrado leve (petequias, equimosis) con más de $20 \times 10^9/L$ plaquetas sean manejados con observación con el fin de evitar tratamientos innecesarios *. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
Fuerte a favor	11	Se recomienda que los niños con sangrado moderado (sangrado de mucosas) no explicado por otra condición diferente a PTI, inicien tratamiento farmacológico con el fin de controlar el sangrado. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
Fuerte a favor	12	Se recomienda como primera línea de tratamiento IGIV (0,8 a 1g/kg dosis total) o un curso corto de corticoesteroide oral por 4 a 7 días en pacientes pediátricos con PTI aguda con el fin de controlar el sangrado *. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
Punto de buena práctica	✓	Se sugiere dosis de prednisona de 4 mg/kg/día por 4 días ó 1 a 2 mg/kg/día máximo por 14 días con el fin de controlar el sangrado.
Débil/condicional a favor	13	Se sugiere como una alternativa terapéutica el uso de Ig anti-D en pacientes no esplenectomizados, Rh positivo y Coombs directo negativo, con el fin de reducir el sangrado y aumentar el número de plaquetas. Se debe vigilar eventos adversos durante el tratamiento. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
Punto de buena práctica	✓	Se sugiere considerar el uso de agentes que actúen sobre la hemostasia primaria especialmente en pacientes con sangrado activo de mucosas.

## PREGUNTA 3. ¿CUÁL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO DE PTI PERSISTENTE Y CRÓNICA?

Grado de Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a favor	14	Se recomiendan ciclos con dosis altas de dexametasona (0,6 mg/kg/día por 4 días) para pacientes pediátricos con PTI persistente o crónica sintomáticos, que no responden a IGIV, Ig anti-D o dosis convencionales de corticoesteroides con el fin de controlar el sangrado. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
Punto de buena práctica	✓	Las dosis altas de dexametasona también pueden considerarse una alternativa a la esplenectomía en niños y adolescentes con PTI persistente o crónica o en pacientes que no responden favorablemente a la esplenectomía.
Débil/condicional a favor	15	Se sugiere el uso de agonistas del receptor de la trombopoyetina para pacientes pediátricos sintomáticos con PTI crónica o como alternativa previa a esplenectomía con el fin de controlar el sangrado. Calidad de la evidencia: Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○
Débil/condicional a favora	16	Se sugiere el uso de rituximab en población pediátrica sintomática con PTI persistente o crónica que no responden al tratamiento con IGIV, Ig anti-D o corticoesteroides con el fin de controlar el sangrado. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○

Grado de Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a favor	17	Se recomienda el uso de rituximab en población pediátrica sintomática con PTI crónica como una alternativa previa a la esplenectomía. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
Fuerte a favor	18	Se recomienda la esplenectomía de urgencia en pacientes con PTI con sangrado que pueda comprometer la vida y que no respondan a las medidas anteriormente descritas. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
Fuerte a favor	19	Se recomienda que la esplenectomía se realice por laparoscopia debido a menor sangrado y estancia hospitalaria. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
Punto de buena práctica	✓	Se sugiere que la esplenectomía sea contemplada después de al menos 12 meses del diagnóstico, a menos que la PTI esté acompañada por un sangrado grave, que no responda a otras medidas farmacológicas o que afecte la calidad de vida.

#### PREGUNTA 4. ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE URGENCIA DEL PACIENTE CON PTI CON SANGRADO QUE PUEDA COMPROMETER LA VIDA?

Grado de Recomendación	No.	Resumen
Débil/condicional a favor	20	Se sugiere el uso combinado de corticoesteroide e IGIV para el tratamiento de los pacientes con PTI con sangrado que pueda comprometer la vida con el fin de controlar el sangrado. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
Punto de buena práctica	✓	Los pacientes con PTI con sangrado que pueda comprometer la vida deben ser remitidos de forma inmediata a un centro especializado.
Fuerte a favor	21	Se recomienda la transfusión de plaquetas en concomitancia con IGIV en pacientes con PTI con hemorragia grave que pueda comprometer la vida con el fin de controlar el sangrado. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
Débil/condicional a favor	22	Se sugiere la esplenectomía de urgencia en pacientes con PTI con sangrado que pueda comprometer la vida y que no respondan a las medidas anteriormente descritas. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○

#### PREGUNTA 5. CUÁL ES LA RECOMENDACIÓN DE VACUNACIÓN PARA LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PTI?

Grado de Recomendación	No.	Resumen
Débil/condicional a favor	23	Se sugiere aplicar el esquema de vacunación completo contra paperas, sarampión y rubeola en niños con historia previa de PTI. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
Punto de buena práctica	✓	Se sugiere vacunar a niños con historia de PTI después de 8 a 12 semanas de haber recibido tratamiento con IGIV o 4 semanas de haber suspendido el corticoesteroide.

## PRESENTACIÓN Y JUSTIFICACIÓN

---

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una de las causas más frecuentes de trombocitopenia en la edad pediátrica. Es un desorden inmunológico caracterizado por trombocitopenia aislada (recuento de plaquetas menor a  $100 \times 10^9/L$ ), transitoria o persistente, en ausencia de otra causa o patología subyacente (1-3).

La incidencia reportada en la población pediátrica está entre 1,1 a 12,5 casos por cada 100.000 niños (4), presentándose con más frecuencia entre los 2 y los 8 años de edad (5). En Colombia, no se identificaron datos de incidencia o prevalencia en pediatría.

Las manifestaciones clínicas en la población pediátrica generalmente son leves y sólo aproximadamente el 3% de los casos son graves, que pueden ser desde pacientes asintomáticos o con mínimas manifestaciones cutáneas hasta sangrados graves como hemorragia gastrointestinal o intracraneana y que pueden poner en riesgo la vida del paciente(3).

En pediatría, la evolución en general tiene un curso favorable, entre el 75 al 80% de los niños recuperan el conteo de plaquetas en los primeros 6 meses (6) y hasta el 90% a los 12 meses del diagnóstico (3, 7). La fisiopatología incluye la presencia de autoanticuerpos plaquetarios identificados por el sistema retículo endotelial principalmente en el bazo, destrucción plaquetaria mediada por linfocitos T citotóxicos y disminución de la producción por disfunción o destrucción de los megacariocitos (8). El diagnóstico es de exclusión ya que no existe ninguna prueba con suficiente evidencia para establecerlo con certeza (1, 9, 10).

El tratamiento es un reto para el clínico por la gran heterogeneidad de estrategias encaminadas a conseguir el control de las manifestaciones hemorrágicas y la recuperación del recuento plaquetario, haciendo difícil la toma de decisiones en el ámbito clínico (11); incluye desde la observación, seguimiento clínico, manejo farmacológico específico con inmunoglobulinas, corticoesteroides, más recientemente análogos del receptor de trombopoyetina (TPO-asR) hasta la esplenectomía (1, 2, 11-13).

La PTI es una de las causas más frecuentes de trombocitopenia en la edad pediátrica (14). A pesar de haber sido descrita hace más de cien años y que los primeros reportes sobre su fisiopatología se generaron hace más de 60 años(15), se evidencia en la práctica clínica una gran variabilidad de conceptos, definiciones, abordajes diagnósticos y terapéuticos llevando a una confusión para los médicos tratantes (16).

La presente guía se propone con el objetivo de unificar las definiciones, disminuir la variabilidad del proceso diagnóstico y proveer indicaciones de tratamiento para PTI aguda, persistente y crónica en niños y adolescentes menores de 18 años, dando recomendaciones informadas en la evidencia.

## MARCO TEÓRICO

La PTI es un desorden inmunológico caracterizado por trombocitopenia aislada (recuento de plaquetas menor a  $100 \times 10^9/L$ ) en ausencia de otras causas o patologías que puedan estar asociados a trombocitopenia. (1) (Tabla 1).

Tabla 1. Causas de Trombocitopenia Inmune Secundaria.

Causas de Trombocitopenia Inmune Secundaria
• Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
• Trombocitopenia autoinmune (ej: síndrome de Evans)
• Inmunodeficiencia común variable
• Efectos secundarios a medicamentos
• Infecciones: citomegalovirus, H. pylori, hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana, varicela zoster.
• Desórdenes linfoproliferativos
• Efectos secundarios de trasplante de médula ósea
• Efectos secundarios de vacunación
• Lupus eritematoso sistémico

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

## Definiciones

El International Working Group (IWG) siguiendo el consenso de Vicenza, Italia (17), propuso una nueva terminología con el objetivo de destacar la patogénesis autoinmune de la PTI (18). Como primera medida decidieron mantener el término PTI, pero con un significado diferente al inicial, donde la “P” de púrpura es remplazada por el término primaria (sin una causa completamente conocida) (17), ya que la denominación púrpura representa un síntoma ausente en la mayoría de los pacientes con la enfermedad. En segundo lugar se diferencia claramente dejando el término “Trombocitopenia Inmune Primaria” como se usará para referirse a ésta patología (Tabla 2) (16).

### Tabla 2. Definiciones de PTI

Definiciones de PTI	
<b>PTI</b>	Trombocitopenia inmune aislada con conteo de plaquetas $<100 \times 10^9/L$ en ausencia de otra causa o desorden que puedan estar asociadas con trombocitopenia.
<b>Trombocitopenia inmune secundaria</b>	Trombocitopenia $<100 \times 10^9/L$ debido a una enfermedad subyacente al momento del diagnóstico.
<b>PTI grave</b>	Presencia de síntomas de sangrado en su presentación que requieren tratamiento o la aparición de nuevos síntomas de sangrado que necesiten una intervención terapéutica adicional con un agente diferente o una dosis mayor de la utilizada inicialmente.

*Tomado de: Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;113(11):2386-93*

La PTI presenta unas fases en la medida que evoluciona la enfermedad, desde su debut hasta su resolución, la cual está establecida por el comportamiento del conteo plaquetario, que en ocasiones una vez presentada la enfermedad, no logra la normalidad con facilidad. De acuerdo a lo anterior, la definición de las diferentes fases se presentan en la Tabla 3 (18).

### Tabla 3. Fases de la PTI

Definiciones de PTI	
<b>PTI de reciente diagnóstico</b>	Hace referencia a todos los casos al momento del diagnóstico, con una duración del recuento plaquetario por debajo de $100 \times 10^9/L$ inferior a los 3 meses. En la mayoría de los casos es auto limitada y precedida de un proceso infeccioso viral.
<b>PTI persistente</b>	Incluye los casos que no logran remisión espontánea o no tienen la respuesta completa a la terapia, en un lapso comprendido entre 3 y 12 meses.
<b>PTI crónica</b>	Se usa para pacientes con más de 12 meses de duración de la enfermedad.

El IWG también presentó recomendaciones para evaluar la respuesta al tratamiento de la PTI (Tabla 4)

Tabla 4. Criterios de respuesta al tratamiento en PTI (2)

<b>Definiciones de PTI</b>	
<b>Respuesta (R)</b>	Paciente sin sangrado, conteo plaquetario $> 30 \times 10^9/L$ y $< 100 \times 10^9/L$ o un aumento del recuento de plaquetas dos veces el recuento basal medido en dos ocasiones con 7 días de diferencia y sin manifestaciones de sangrado.
<b>Respuesta completa (RC)</b>	Paciente sin sangrado, con dos recuentos de plaquetas con 7 días de diferencia que muestren conteos por encima de $100 \times 10^9/L$ .
<b>No respuesta (NR)</b>	Paciente con $< 30 \times 10^9/L$ plaquetas ó con sangrado activo ó paciente sin aumento del recuento de plaquetas del doble del recuento basal (la toma debe ser mínimo con un día de diferencia).
<b>Tiempo de respuesta</b>	Desde el inicio del tratamiento hasta tener respuesta o respuesta completa.
<b>Duración de la respuesta</b>	Desde la respuesta o respuesta completa hasta la pérdida de ésta.
<b>Pérdida de Respuesta</b>	Paciente con $< 30 \times 10^9/L$ plaquetas o recuento menor del doble de la línea de base, medido en dos ocasiones con más de un día de diferencia o con manifestaciones de sangrado.
<b>Pérdida de la respuesta completa</b>	Recuentos de plaquetas menores de $100 \times 10^9/L$ medido en dos ocasiones, con más de un día de diferencia y/o con manifestaciones de sangrado.
<b>Corticodependencia</b>	Necesidad de administración repetida de corticoesteroides al menos por dos meses, para mantener recuentos de plaquetas por encima de $30 \times 10^9/L$ y/o evitar sangrados.
<b>PTI refractaria</b>	PTI grave después de esplenectomía. Los pacientes no esplenectomizados son sólo respondedores o no respondedores a cierta terapia, pero no se consideran refractarios.

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

## Fisiopatología

La PTI se caracteriza por aumento en la destrucción de las plaquetas y megacariocitos, mediados por mecanismos inmunológicos humorales y celulares, por pérdida de tolerancia a los antígenos plaquetarios (19), así como por una producción inapropiada de las plaquetas (20). El evento desencadenante de la PTI es desconocido y no es claro si hay defectos en la inmunidad asociados que influyan en la patogénesis (20).

Clásicamente, el evento primario de PTI es el surgimiento de auto anticuerpos antiplaquetarios que se unen principalmente a glicoproteínas (GP) o complejos de GP (especialmente GPIIb/IIIa y GPIb/IX/V y menos comúnmente GPIa/IIa, IV o VI) presentes no solo en la superficie plaquetaria, sino también en la membrana de los megacariocitos en las primeras etapas de diferenciación (8).

Estos anticuerpos son principalmente tipo IgG, pero también se han descrito tipo IgA e IgM (21). Tanto las plaquetas como los megacariocitos opsonizados, son reconocidos por los receptores FcR de los macrófagos del sistema fagocítico-monocítico (macrófagos y células dendríticas) del bazo (y en menor proporción del hígado), favoreciendo su eliminación (16, 22).

Por otro lado, existen indicios que la unión de anticuerpos, principalmente tipo IgM, a los antígenos de membrana de las plaquetas y megacariocitos, pueden fijar el complemento (C3), desencadenando la destrucción celular mediada por la activación del complejo de ataque de membrana (23). Estudios posteriores han descrito la capacidad intrínseca de las plaquetas de activar la vía clásica y alternativa del complemento (16).

La trombopoyetina (TPO) es el principal regulador de la megacariopoyesis y de la trombopoyesis. En los pacientes con PTI se han encontrado niveles muy bajos de TPO comparados con los de las anemias aplásicas, en quienes los niveles de TPO son más altos en respuesta a la trombocitopenia grave. El modelo de regulación en la producción hepática de TPO se basa en que la concentración de TPO es inversamente proporcional a la masa plaquetaria; recientemente se ha descrito un mecanismo de retroalimentación fisiológica. Grozosky et al, en 2015 demostraron que la vida de las plaquetas circulantes depende de la pérdida de ácido siálico de la superficie de la membrana por envejecimiento, lo que desencadena su eliminación mediado por los receptores hepáticos de Ashwell-Morell (AMR). La remoción de plaquetas viejas sin ácido siálico mediada por AMR regula la síntesis de TPO en el hígado al generar señales intracelulares por la vía JAK 2 - STAT 3 (24). En pacientes con trombocitopenia inmune primaria, las plaquetas con ácido siálico son eliminadas por anticuerpos circulantes lo cual evitaría su remoción mediada por AMR y, por consiguiente, la síntesis de TPO (16, 20). Entonces el freno en la megacariopoyesis, también se debe a una baja producción de la TPO hepática (25). Este mecanismo ha justificado el uso de los análogos del receptor de la TPO en estos pacientes (16).

Se ha descrito varios mecanismos que llevan a la formación de los anticuerpos antiplaquetarios. Después de un proceso infeccioso, se forma un microambiente que selecciona el fenotipo de las células presentadoras de antígenos (CPA) (26). Un grupo de CPA llamadas células dendríticas derivadas de monocitos (moDC) (27), presentan antígenos a clonas de linfocitos B, las cuales producen inmunoglobulinas con regiones de cadenas pesadas y ligeras altamente restringidas, que formarán los anticuerpos anti plaquetarios específicos (28). Por otro lado el predominio de linfocitos Th1 sobre Th2, conlleva a una pérdida de los mecanismos de tolerancia inmune, favoreciendo la producción masiva de anticuerpos por las clonas de linfocitos B descritos (29).

La inmunidad celular también tiene una participación importante en la fisiopatología. Los linfocitos T citotóxicos (LTC) son capaces de destruir células neoplásicas o infectadas por virus o bacterias a través de la activación de la apoptosis. En pacientes con PTI, sin autoanticuerpos antiplaquetarios identificables, se ha demostrado que los LTC aumentan la lisis de plaquetas y de megacariocitos (16).

En PTI también se ha demostrado una pérdida de la autotolerancia, con desequilibrio en la homeostasis inmunitaria Th1/Th2. La respuesta tipo Th1 está implicada en el control de patógenos intracelulares y en general promueve células proinflamatorias. El tipo Th2, funciona para patógenos extracelulares y genera la respuesta de hipersensibilidad de tipo inmediato. En PTI la relación está desequilibrada hacia el fenotipo Th1, favoreciendo la proliferación de linfocitos B autoreactivos (16). Además, se ha evidenciado una disminución de los linfocitos T reguladores (Tregs) y linfocitos B reguladores (Bregs) lo que perpetúa la respuesta humoral y celular en la PTI (30).

## Manifestaciones Clínicas

Usualmente las manifestaciones son agudas; los signos y síntomas son variables y pueden ir desde pacientes asintomáticos, hemorragias en mucosas (epistaxis, gingivorragia, metrorragias) y/o piel hasta hemorragia intracraneana (HIC) o gastrointestinal que pueden incluso poner en riesgo la vida (2). Debe realizarse una evaluación del sangrado mediante herramientas validadas (31).

Tabla 5. Grado de severidad de la hemorragia en niños con PTI (1)

**Grado de severidad de la hemorragia en niños con PTI**

<b>Severidad del sangrado en general</b>	
<b>1 Menor</b>	Piel: <100 petequias y/o < 5 equimosis (<3 cm de diámetro) Sin sangrado en mucosas.
<b>2 Leve</b>	Piel: > 100 petequias y/o >5 equimosis (>3 cm de diámetro) Sin sangrado en mucosas.
<b>3 Moderada</b>	Sangrado en mucosas: epistaxis, gingivorragia, ampollas orales con sangre, metrorragia, sangrado gastrointestinal, hematuria.
<b>4 Severa</b>	Sangrado en mucosas o sospecha de hemorragia interna (cerebral, pulmonar, muscular, articular, etc.).
<b>5 Fatal o que amenaza la vida</b>	Hemorragia intracraneana documentada o en cualquier otro sitio que amenace la vida.

Tomado de: Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115(2):168-86.

Se ha establecido además que la evaluación de algunos parámetros (ver tabla 3), puede ser útil para la identificación de pacientes con bajo riesgo de tener una enfermedad prolongada o crónica de acuerdo al puntaje, por ejemplo, un mayor puntaje (10 a 14), identifica pacientes de bajo riesgo: Ver tabla 6.

Tabla 6. Calificación de acuerdo a características clínicas (32)

**Calificación de acuerdo a características clínicas**

<b>Puntaje</b>	<b>Síntoma</b>
<b>5</b>	Inicio Abrupto (síntomas < 14 días)
<b>3</b>	Edad < 10 años
<b>2</b>	Post-infección (infección o vacunación < 1 mes antes del inicio de los síntomas)
<b>2</b>	Conteo plaquetario menor a 50 x 10 <sup>9</sup> /L
<b>1</b>	Púrpura húmeda (con sangrado mucoso)
<b>1</b>	Hombre

Tomado de: Edslev PW, Rosthøj S, Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson OG, et al. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Br J Haematol. 2007;138(4):513-6.

Se suman los puntos y la interpretación es la siguiente:

Puntaje Alto (10 a 14): tiene 73% de probabilidad de tener una duración breve de la enfermedad.

Puntaje medio (5 a 9): tiene 53% de probabilidad de tener una enfermedad de curso corto.

Puntaje Bajo (0 a 4): tiene 19% de probabilidad de tener un curso corto.

## ALCANCE Y USUARIOS

---

Esta guía de práctica clínica provee recomendaciones informadas en la evidencia para el manejo de trombocitopenia inmune primaria (PTI) en población pediátrica.

Las recomendaciones están dirigidas a hematólogos pediatras, pediatras y médicos generales quienes atienden a los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria (PTI). La guía está concebida para ser usada por tomadores de decisiones y miembros de entidades gubernamentales con el fin de facilitar el proceso de implementación.

Los aspectos a incluir en la presente guía son: diagnóstico y tratamiento. Esta guía no incluirá aspectos relacionados con el manejo de enfermería ni comorbilidades.

## OBJETIVOS Y POBLACIÓN DIANA

---

### Objetivo General

Proporcionar al personal médico recomendaciones informadas en la evidencia disponible para el diagnóstico y tratamiento de la PTI en pacientes menores de 18 años.

### Objetivos Específicos

- Definir los criterios de diagnóstico de la enfermedad y las pruebas que se deben realizar al paciente para su evaluación.
- Brindar indicaciones de manejo de PTI aguda, crónica y persistente.
- Proponer opciones de tratamiento de acuerdo a la evidencia disponible.
- Dar indicación de manejo en PTI con riesgo de sangrado que pueda comprometer la vida.
- Orientar la toma de decisiones a nivel individual, organizacional y de los sistemas de salud.

### La población diana está constituida por:

Niños, niñas y adolescentes menores de 18 años con sospecha diagnóstica o diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria (PTI) aguda, persistente o crónica que van a ser evaluados y manejados en todos los niveles de atención del país.

## METODOLOGÍA

---

La presente guía siguió los métodos de desarrollo rápido de guías GRADE propuestos por OPS. *Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las américas.* Washington, D.C.: OPS; 2018.

## COMPOSICIÓN DEL GRUPO DESARROLLADOR

---

El grupo contó con la participación de expertos en hematología pediátrica, pediatras, epidemiólogos y salubristas. El panel de expertos contó con representantes de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica, Academia Colombiana de Pediatría y Puericultura.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Todos los miembros del grupo desarrollador, del panel de expertos, así como las personas que participaron en la revisión externa, firmaron un formato de conflicto de interés.

## DECLARACIÓN DE INDEPENDENCIA EDITORIAL

Se declara que HOMI Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia no influenció el contenido de la guía.

## DECISIÓN SOBRE DESARROLLO DE NOVO O ADAPTACIÓN

---

El Grupo Desarrollador de Guía (GDG) procedió a realizar una búsqueda sistemática de la literatura con el objeto de identificar todas las Guías de Práctica Clínica (GPC) nacionales e internacionales que abordarán el manejo de niños con trombocitopenia inmune primaria y que guardarán similitud con los alcances y objetivos propuestos para esta guía. Se evaluó la calidad de las GPC recuperadas con el Instrumento AGREE II (33) y cada documento fue calificado independientemente por dos evaluadores con el fin de obtener la calidad global de la guía. Posteriormente se procedió a decidir a través de una adaptación de una matriz (34) si existía alguna guía susceptible a ser adaptada. La matriz de decisión considera los siguientes aspectos: las guías identificadas deben guardar relación con los alcances y objetivos de la GPC objeto de desarrollo, ser recomendadas de acuerdo con la herramienta AGREE II, contar con las tablas de evidencia, haber sido publicadas antes de 4 años y haber usado el enfoque GRADE.

Con base en los resultados de la matriz de decisión, se identificó que no existen guías susceptibles a ser adaptadas y la guía debe ser desarrollada de novo.

## FORMULACIÓN DE PREGUNTAS CLÍNICAS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

---

El GDG revisó los aspectos clínicos relevantes a ser abordados y se formularon en primera instancia preguntas genéricas las cuales fueron convertidas a preguntas específicas mediante su estructuración en formato PICO (Población, Intervención, Comparación y Desenlaces). Las preguntas PICO se encuentran en el Anexo 1.

El GDG realizó un ejercicio de priorización de desenlaces con el ánimo de identificar aquellos que resultan claves y que deberían ser incluidos. Se identificaron y priorizaron aquellos desenlaces clínicos de seguridad, efectividad, calidad de vida y todo aquel importante para los pacientes. Cada desenlace fue clasificado como crítico, importante no crítico y no importante para los pacientes con base en una escala de 9 unidades propuesta por el grupo GRADE (35, 36).

Una vez las preguntas a responder fueron identificadas en la guía, se procedió a buscar la evidencia de bases de datos y diligenciar esta plantilla.

## BÚSQUEDA DE LA LITERATURA

El primer paso desarrollado fue la búsqueda de revisiones sistemáticas de las siguientes bases de datos: Pubmed, Econlit, EMBASE, LILACS, Google scholar, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDRS), Center for Reviews and Dissemination (CRD) que incluye las bases de datos de Health technology assessment (HTA) database, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) y NHS Economic Evaluation Database (NHS EED). Adicionalmente se realizó búsqueda de literatura gris en páginas especializadas y google scholar.

El especialista de la información del Grupo Cochrane STI con apoyo del GDG, desarrolló y corrió las estrategias de búsqueda. Las estrategias fueron elaboradas para cada aspecto clínico por medio de la utilización de formatos de identificación de palabras relacionadas con las preguntas clínicas que funcionaron como sustrato para la selección de términos Mesh y palabras clave. Se restringió la búsqueda a estudios en inglés y español. Las estrategias de búsqueda se encuentran disponibles en el Anexo 2 del presente documento junto con el diagrama PRISMA de selección de la evidencia. La búsqueda se desarrollo hasta enero del 2018.

## CALIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA

Las revisiones sistemáticas (RS) identificadas para los diferentes aspectos clínicos fueron evaluadas utilizando la lista de chequeo AMSTAR(37). Cada revisión sistemática fue evaluada con respecto a su contenido, calidad y relevancia clínica para identificar aquellas de mayor calidad metodológica que deberían ser incluidas al interior de la guía. En caso de no identificar revisiones sistemáticas de alta calidad, se procedió a la evaluación de estudios primarios utilizando la herramienta de riesgo de sesgos sugerida por Cochrane (38). Si no se identificó evidencia, se identificaron guías de consenso. La síntesis de los estudios seleccionados se realizó a través de la construcción de los perfiles de evidencia con ayuda del portal <https://gradepro.org> y los niveles de evidencia fueron graduados según la clasificación GRADE. Los perfiles de evidencia GRADE se encuentran en el Anexo 3.

Para alcanzar la transparencia y simplicidad, el sistema GRADE califica la calidad de evidencia en uno de cuatro niveles (35): alta, moderada, baja y muy baja. Ver sección como usar esta guía para más información.

## FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Las recomendaciones fueron formuladas en dos pasos. Primero, el GDG elaboró las recomendaciones preliminares considerando el balance riesgo beneficio, preferencias de los pacientes y el contexto de implementación. Posteriormente, las recomendaciones se discutieron y ajustaron en un panel de expertos con representantes de sociedades científicas, entes gubernamentales y pacientes quienes contribuyeron a definir la fuerza de las recomendaciones.

La metodología GRADE ofrece dos grados de fuerza de recomendación: “fuerte” y “débil/condicional”. Una vez se contempló el balance riesgo beneficio, la calidad de la evidencia, valores y preferencias y el contexto, se determinó la fuerza de cada recomendación utilizando la siguiente estructura:

Fuerza de la Recomendación	Significado
<b>Fuerte a favor</b>	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
<b>Débil/condicional a favor</b>	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO
<b>Débil/condicional en contra</b>	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO
<b>Fuerte en contra</b>	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO

Finalmente se verificó que el panel de expertos estuviera de acuerdo con las recomendaciones sugeridas y que éstas incorporaran la perspectiva de los participantes. El grado de recomendación y cada recomendación fueron votadas a través de una votación electrónica. Si en la primera ronda no se logró obtener la mayoría de los votos (mayor 70%) se procedió a otra ronda. En la reunión del panel de expertos, se obtuvo mayoría en todas las votaciones en la primera ronda.

## CONTEXTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA:

A partir de la síntesis de evidencia, las reuniones del GDG y del panel de expertos, se identificaron aspectos relevantes del contexto de implementación de las recomendaciones las cuales ayudaron al proceso de generación de las recomendaciones considerando su aplicabilidad. Adicionalmente, siguiendo las metodologías de adaptación rápida se crearon las matrices de juicio de valor para cada grupo de recomendaciones. La matriz desarrollada es una adaptación de la matriz de la GPC de OMS para “Treatment of *Treponema pallidum* (syphilis)” (39) la cual contiene apreciaciones sobre el impacto del problema, efectos deseables, efectos no deseados, confianza en la evidencia, consistencia de la evidencia, balance de los efectos, recursos requeridos, calidad global de la evidencia, equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación. Las tablas fueron creadas en una reunión de consenso del GDG (Anexo 4).

## INCORPORACIÓN DE COSTOS Y PREFERENCIAS DE PACIENTES

En la presente guía se incluyó valores y preferencias de pacientes provenientes de la literatura y aportes de la representante de pacientes en el panel de expertos.

## INCORPORACIÓN DE COSTOS Y ACCESO

En la presente guía se consideraron aspectos globales de costos y acceso en áreas remotas a los servicios de salud con el fin de formular recomendaciones implementables.

## INCLUSIÓN DE COMENTARIOS PARES EVALUADORES EXTERNOS

Esta GPC fue revisada de forma independiente por pares expertos en metodología y contenido temático. Los pares expertos fueron invitados a revisar y comentar sobre la amplitud y la exactitud de la interpretación de la evidencia que soportó las recomendaciones de esta Guía. El GDG evaluó cada comentario realizado por los pares expertos y justificó cualquier desacuerdo con los comentarios de los revisores.

## PREGUNTAS CLÍNICAS

La presente guía abordará las siguientes preguntas clínicas

- ¿Cuáles deben ser los exámenes iniciales para el diagnóstico de PTI?
- ¿Cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico de PTI aguda?
- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la esplenectomía en PTI persistente y crónica?
- ¿Cuál es el tratamiento de urgencia del paciente con PTI con sangrado que pueda comprometer la vida?
- ¿Cuál es la recomendación de vacunación para los pacientes pediátricos con PTI?

# PREGUNTA 1. ¿CUÁLES DEBEN SER LOS EXÁMENES INICIALES PARA EL DIAGNÓSTICO DE PTI AGUDA?

## Introducción

El diagnóstico de PTI se realiza por exclusión de otras causas de trombocitopenia (1) ya que no existe ninguna prueba con suficiente evidencia para establecerlo con certeza (1, 9, 10). La evaluación básica inicial debe incluir una historia clínica completa y una exploración física donde se descarten signos sugestivos de trombocitopenia secundaria, como visceromegalias, hepatoesplenomegalia, masas abdominales, linfadenopatías o dolores óseos. Debe realizarse un hemograma automatizado con extendido de sangre periférica (2, 40), éste último debe ser evaluado por personal entrenado, ya que permite descartar otras entidades como las trombocitopenias secundarias (16, 41).

Se debe considerar una PTI "atípica" cuando existen antecedentes familiares de síndrome purpúrico o trombocitopenia, cuando se identifican factores de riesgo para VIH o hay manifestaciones clínicas como fiebre, dolores óseos o articulares, hallazgos al examen físico como anomalías morfológicas esqueléticas o de tejidos blandos, palidez, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y/o alteraciones en el hemograma como anemia no explicada por sangrados, otras citopenias, conteo elevado de leucocitos o alteración en su morfología (2, 3).

## ¿Cuál es la utilidad del hemograma automatizado, frotis de sangre periférica, tiempos de coagulación, anti - ADN, anticuerpos antifosfolípidos, niveles de trombopoyetina, hemoclasificación, test de Coombs directo, estudios para H. pylori y para VIH en el diagnóstico de PTI en población pediátrica?

No se identificaron revisiones sistemáticas ni estudios primarios que evaluaran de forma directa el rendimiento operativo de estas pruebas para el diagnóstico de PTI.

Una guía de práctica clínica desarrollada por la American Society of Hematology (ASH) en el año 2011 formuló recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de PTI en población pediátrica (2).

Estas recomendaciones correspondieron a la actualización de la guía desarrollada por la misma organización en el año 1996 (42). Estas guías consideran el hemograma automatizado y el frotis de sangre periférica como exámenes diagnósticos básicos. Por otro lado, no se identificó evidencia suficiente para recomendar o sugerir el uso de rutina de anticuerpos antiplaquetarios, antifosfolípidos y anticuerpos antinucleares, ni niveles de trombopoyetina (TPO) o índices plaquetarios obtenidos en equipos automatizados en la evaluación de niños o adolescentes con sospecha de PTI. Se sugiere en la evaluación inicial solicitar niveles de inmunoglobulinas para descartar inmunodeficiencia común variable (IDCV), teniendo en cuenta que la trombocitopenia puede ser su manifestación inicial, sin embargo, la utilidad de evaluar a todos los pacientes con PTI para IDCV no es clara. La prueba de VIH en la guía de 1996 se recomienda en pacientes con factores de riesgo especialmente en neonatos, sin que la versión del año 2011 realice algún tipo de declaración sobre esta prueba excepto en adolescentes y adultos jóvenes en quienes la infección de VIH o hepatitis puede cursar con trombocitopenia. Ninguna de las dos versiones de la guía formuló recomendaciones o declaraciones sobre la realización de estudios de Coombs directo, H.pylori, test anti ADN y hemoclasificación. Una de las alternativas terapéuticas iniciales es la inmunoglobulina anti-D para algunos pacientes, es indispensable previo a su administración confirmar que son pacientes Rh positivo, que no están esplenectomizados y que no tienen hemólisis, para cual es necesario hacer la prueba de Coombs directo (2, 43).

Como evidencia de soporte, fueron incluidos estudios de tipo series de casos. La calidad de la evidencia fue muy baja.

## ¿Cuál es la utilidad de anticuerpos antiplaquetarios en el diagnóstico de PTI en población pediátrica?

Un estudio de pruebas diagnósticas evaluó el rendimiento operativo de los niveles de inmunoglobulinas antiplaquetarias para la detección de trombocitopenia inmune primaria en niños y adultos. Como estándares de referencia, los autores usaron los diagnósticos clínicos de 59 pacientes con PTI y 59 pacientes con otros diagnósticos diferentes a PTI y los tipos de inmunoglobulina detectados fueron IgG, IgM e IgA. Como resultados, los autores encontraron un rendimiento aceptable de la prueba tanto para IgG sola (sensibilidad 66,1%, especificidad: 84,7%, VPP: 81,3%, VPN: 71,4%) como para la detección de IgG e IgM (sensibilidad 74,6%, especificidad: 79,7%, VPP: 78,6%, VPN: 75,8%) y para la detección de IgG, IgM e IgA (sensibilidad 74,6%, especificidad: 78%, VPP: 77,2%, VPN: 75,4%) (44). La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en el riesgo de sesgos y la evidencia indirecta.

## ¿Cuál es la utilidad de estudio de médula ósea en el diagnóstico de PTI en población pediátrica?

No se identificaron revisiones sistemáticas que evaluaran de forma directa el rendimiento operativo de esta prueba para el diagnóstico de PTI.

En la guía desarrollada por la ASH se formularon recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de población pediátrica con PTI. La guía declaró que el estudio de médula ósea no es necesario en niños y adolescentes con PTI con manifestaciones clínicas típicas, ni en los pacientes que fallen a la terapia con inmunoglobulina intravenosa. Tampoco sugieren la realización de estudio de médula ósea en pacientes que vayan a iniciar tratamiento con corticosteroides o vayan a ser sometidos a esplenectomía (2). Para la generación de las recomendaciones, los autores declararon ausencia de evidencia.

De manera complementaria a lo establecido por la ASH, una guía desarrollada en consenso por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia en el año 2011, formuló recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la PTI en población adulta y pediátrica. Para el diagnóstico de la PTI en niños, la guía recomendó el estudio de médula ósea por aspiración en niños cuyas manifestaciones clínicas no sean típicas, tengan anomalías en el cuadro hemático y donde la morfología del frotis de sangre periférico no haya sido evaluada por un experto en el área, especialmente si se inicia tratamiento con corticosteroides (9). La evidencia que soportó esta recomendación provino de un protocolo de manejo.

Un estudio de tipo cohorte retrospectiva, evaluó el aspirado de médula ósea (AMO) en pacientes pediátricos con PTI aguda para descartar leucemia como diagnóstico diferencial. Se realizaron 484 AMO en pacientes con PTI típica y atípica. No se detectaron casos de leucemia en los 332 niños con PTI típica, mientras que 3 pacientes de los 152 que se clasificaron como PTI atípica fueron diagnosticados con leucemia. El estudio consideró que el riesgo de leucemia fue menor del 1%, sin superar el riesgo de leucemia en la población general (45).

## ¿Cuál es la utilidad de los estudios moleculares en el diagnóstico de PTI en población pediátrica?

Una revisión sistemática de la literatura de estudios observacionales (AMSTAR 6/11) evaluó la presencia de marcadores moleculares como predictores de PTI crónica en pacientes con diagnóstico reciente. La revisión comparó la frecuencia de los marcadores moleculares en pacientes con PTI crónica y PTI en recuperación, sin encontrar diferencias en los marcadores DNMT3B 579 T/G (OR 1,08 IC95% 0,64 a 1,82), FCyRIIIa-131 H/R (OR 1,39 IC95% 0,83 a 2,33) y FCyRIIIa - 158 F/V (OR 0,86 IC95% 0,54 a 1,38) (46). La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, precisión y confusión.

## Evidencia de valores y preferencias de los pacientes

Un estudio cualitativo evaluó la toma de decisiones en el manejo de niños con PTI recientemente diagnosticados. Usando grupos focales con niños, padres y profesionales de la salud se identificaron las experiencias y percepciones de los actores involucrados. Los niños expresaron ansiedad, miedo, confusión y la necesidad de comprender la información y las opciones de tratamiento. También se identificó que las percepciones de la enfermedad dependen de la edad de los pacientes, siendo más difícil para los adolescentes. Los padres o cuidadores expresan que sienten ansiedad, miedo y confusión con relación a la enfermedad. También expresan que no se sienten parte del proceso de toma de decisiones. Los profesionales de la salud asumen que hacen lo mejor sin considerar la aceptación de los padres a las opciones de manejo. Se plantea brindar información a los padres, los niños y mantener un alto grado de comunicación(47).

<b>Factores que pueden fortalecer una recomendación</b>	<b>Comentario</b>
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia de forma general es muy baja con limitaciones por alto riesgo de sesgos, precisión y que proviene de consenso de expertos.
Balance entre los efectos deseables y lo indeseable	El panel de expertos considera que los beneficios de las intervenciones diagnósticas recomendadas superan los riesgos.
Valores y preferencias	La evidencia proveniente de revisiones sistemáticas reporta la necesidad de comunicar a los padres, cuidadores y a la población pediátrica con sospecha de PTI, los riesgos y beneficios de las pruebas diagnósticas utilizadas.
Costos (asignación de recursos)	Las pruebas se encuentran cubiertas por el sistema de salud y plan de beneficios. El panel buscó dar recomendaciones sobre las pruebas más útiles con el fin de no realizar estudios innecesarios que lleven a un aumento en los costos del diagnóstico de PTI.
Aceptabilidad y viabilidad	<p>El panel de expertos considera que las pruebas son aceptadas por los usuarios y pacientes. Adicionalmente recomienda que el hemograma sea automatizado tipo III* que incluye el recuento de plaquetas.</p> <p>*Hemograma tipo III: tiene recuento directo de eritrocitos, Hb, VCM, leucocitos, diferencial y plaquetas (hemograma tipo II hace recuentos por métodos manuales). Hemograma tipo IV: tiene adicionalmente índices como ADE(ancho de distribución eritrocitaria) y ADP (ancho de distribución plaquetaria) y plaquetocrito.</p>

## Recomendaciones

Grado de Recomendación	No.	Resumen
<b>Fuerte a favor</b>	<b>1</b>	Se recomienda, en pacientes menores de 18 años con sospecha diagnóstica de PTI aguda, realizar hemograma automatizado completo y extendido de sangre periférica los cuales deberán ser leídos por personal entrenado. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○ Opinión de expertos.
<b>Débil/condicional en contra</b>	<b>2</b>	No se sugiere realizar de manera sistemática a todos los pacientes aspirado/biopsia de médula ósea como parte de las pruebas iniciales para el diagnóstico de PTI en población pediátrica si el cuadro clínico es característico de la entidad. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
<b>Fuerte en contra</b>	<b>3</b>	No se recomienda ordenar de rutina examen de médula ósea a todos los menores de 18 años que presentan falla terapéutica con IGIV como parte del esquema diagnóstico de PTI. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
<b>Débil/condicional a favor</b>	<b>4</b>	Se sugiere dejar a consideración del hematólogo pediatra tratante la realización del estudio de médula ósea en los casos de menores de 18 años con PTI persistente o crónica. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
<b>Débil/condicional a favor</b>	<b>5</b>	Se sugiere hacer estudios de hemoclasificación, cuantificación de inmunoglobulinas y prueba de Coombs directo en el diagnóstico inicial de PTI para población pediátrica. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○ Opinión de expertos.
<b>Débil/condicional a favor</b>	<b>6</b>	Se recomienda realizar estudio para VIH en pacientes con factores de riesgo: neonatos, adolescentes y adultos jóvenes en el diagnóstico inicial de PTI. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○ Opinión de expertos.
<b>Débil/condicional en contra</b>	<b>7</b>	No se sugiere realizar la medición rutinaria de anticuerpos antifosfolípidos, anti DNA, ANAs, niveles de trombopoyetina, estudio de H. pylori en el diagnóstico de PTI aguda en población pediátrica. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○ Opinión de expertos.
<b>Fuerte en contra</b>	<b>8</b>	No se recomienda la medición de anticuerpos antiplaquetarios para el diagnóstico de PTI en población pediátrica. Calidad de la evidencia: Baja ⊕ ⊕ ○ ○
<b>Fuerte en contra</b>	<b>9</b>	No se recomienda la realización de marcadores moleculares como predictores de PTI crónica. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○

## PREGUNTA 2. ¿CUÁL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO DE PTI AGUDA?

### Introducción

Cerca del 75% al 85% de los pacientes menores de 18 años con PTI, tendrán resolución de los síntomas en los primeros 6 meses después del diagnóstico (2) por lo cual la observación y seguimiento clínico del paciente hace parte de la estrategia de tratamiento. El inicio de terapia farmacológica depende de las manifestaciones hemorrágicas y buscando un rango seguro de recuento plaquetario (42) que disminuya la posibilidad de hemorragias graves, pero también tener una mejor calidad de vida con la mínima toxicidad asociada al manejo (5).

### ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la observación en el tratamiento de PTI aguda?

No se identificaron revisiones sistemáticas que evaluarán de forma directa la observación como alternativa de tratamiento.

Durante la reunión de expertos del International Cooperative ITP Study Group en Suiza en 2012 acerca del cuidado individualizado del paciente con PTI, el consenso toma en consideración las diferencias en presentación y evolución clínica de PTI entre adultos y niños. Los menores de edad tienen una recuperación espontánea más frecuente entre los 7 y 12 meses del diagnóstico inicial cuando no se ha administrado tratamiento específico. El consenso plantea que la observación puede ser considerada antes del inicio del tratamiento farmacológico teniendo en cuenta el riesgo-beneficio en población pediátrica (48). La calidad global de la evidencia fue muy baja por opinión de expertos.

### Evidencia de valores y preferencias de los pacientes

Un estudio cualitativo evaluó la toma de decisiones en el manejo de niños con PTI recientemente diagnosticados. Usando grupos focales con niños, padres y profesionales de la salud se identificaron las experiencias y percepciones de los actores involucrados. Los niños expresaron ansiedad, miedo, confusión y la necesidad de comprender la información y las opciones de tratamiento. También se identificó que las percepciones de la enfermedad dependen de la edad de los pacientes, siendo más difícil para los adolescentes. Los padres o cuidadores expresan que sienten ansiedad, miedo y confusión con relación a la enfermedad. También expresan que no se sienten parte del proceso de toma de decisiones. Los profesionales de la salud asumen que hacen lo mejor sin considerar la aceptación de los padres a las opciones de manejo. Se plantea brindar información a los padres, los niños y mantener un alto grado de comunicación(47).

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia de forma general es muy baja; proviene de consenso de expertos.
Balance entre los efectos deseables y lo indeseable	El panel de expertos consideró la recomendación de observar y tuvieron en cuenta los riesgos asociados a los eventos adversos del tratamiento y a la probabilidad de sangrado en pacientes pediátricos con PTI aguda.
Valores y preferencias	La evidencia proveniente de revisiones sistemáticas, reporta la necesidad de comunicar a los padres, cuidadores y a la población pediátrica con sospecha de PTI, los riesgos y beneficios de los esquemas terapéuticos utilizados incluyendo la observación.
Costos (asignación de recursos)	La observación conlleva a menores costos.
Aceptabilidad y viabilidad	El panel de expertos evaluó el contexto colombiano de implementación. Dado que en muchas ciudades pequeñas e intermedias y en instituciones que manejan pacientes de áreas remotas, el tratamiento de los pacientes con PTI puede proveerlo el médico general o pediatra, se buscó brindar un umbral seguro de recuento plaquetario con bajo riesgo de sangrado, que permita recomendar la observación y evitar administrar tratamientos innecesarios.

## Recomendaciones

Grado de Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a favor	10	Se recomienda que los niños diagnosticados con PTI sin sangrado o sangrado leve (petequias, equimosis) con más de $20 \times 10^9/L$ plaquetas sean manejados con observación con el fin de evitar tratamientos innecesarios. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
Débil/condicional en contra	11	Se recomienda que los niños con sangrado moderado (sangrado de mucosas) no explicado por otra condición diferente a PTI, inicien tratamiento farmacológico con el fin de controlar el sangrado. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE PTI AGUDA EN NIÑOS

---

### ¿Cuál es la eficacia y seguridad de Inmunoglobulina para el tratamiento de PTI aguda en población pediátrica?

La búsqueda identificó dos ECA que evaluaron la eficacia y los efectos secundarios de la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) comparada con inmunoglobulina anti-D (Ig anti-D) para el tratamiento de PTI aguda. Shahgholi et al, incluyó niños con recuento de plaquetas por debajo de  $20 \times 10^9/L$ , aleatorizados para recibir una dosis única intravenosa de Ig anti-D  $75 \mu\text{g}/\text{kg}$  o IGIV  $1 \text{ g}/\text{kg}$  durante dos días consecutivos (dosis total  $2 \text{ g}/\text{kg}$ ) (49). Mohsen 2006 evaluó aplicación de Ig anti-D en dosis de  $50 \mu\text{g}/\text{kg}$  intravenoso e IGIV dosis repetidas de  $250 \text{ mg}/\text{kg}$  por 2 días consecutivos. No se encontraron diferencias en el aumento del recuento de plaquetas a las 72 horas después del inicio del tratamiento (RR: 0.60 IC95% 0.32-1.12, 115 pacientes) ni en la respuesta a 7 días después del inicio del tratamiento (RR:0.96 IC95% 0.54-1.73, 115 pacientes). Se reportaron como efectos adversos (EA): fiebre de grado bajo (11,1%) y alergia (5.5%) para Ig anti-D. Los pacientes del grupo de bajas dosis de IGIV presentaron eventos adversos más leves de cefalea, fiebre y alergia (50).

La calidad global de la evidencia fue muy baja por alto riesgo de sesgo, heterogeneidad e imprecisión.

Una RS (AMSTAR 9/11) evaluó los efectos de dosis altas (dosis total de  $2\text{g}/\text{kg}$ ) comparada con dosis bajas (menos de  $2\text{g}/\text{kg}$ ) de IGIV para el tratamiento de PTI aguda en niños y adultos con 13 ECAS. No se encontraron diferencias en la tasa de respuesta completa, frecuencia de sangrado, tiempo para lograr el aumento del número de plaquetas, el número de plaquetas después de 2 semanas de tratamiento y en el riesgo de desarrollo de PTI crónica ( $p>0.05$ ). Se encontraron menos eventos adversos con dosis mas bajas de IGIV en población pediátrica, OR: 0.39 IC95% (0.18-0.83) (51).

La calidad global de la evidencia fue muy baja por alto riesgo de sesgo, evidencia indirecta e imprecisión.

### ¿Cuál es la eficacia y seguridad de corticoesteroides para el tratamiento de PTI aguda en población pediátrica?

Una RS (AMSTAR 7/11) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento de corticoesteroide comparado con IGIV para el tratamiento de PTI aguda en niños. Se incluyeron 10 ECAs con 401 pacientes. El resultado primario evaluado fue el número de pacientes con conteo plaquetario  $> 20 \times 10^9/L$  a las 48 horas de iniciado el tratamiento y los resultados secundarios fueron: el número de pacientes con conteo plaquetario  $> 20 \times 10^9/L$  a las 24 y 72 horas, el número de pacientes que desarrollaron PTI crónica, que presentaron hemorragia intracraneana (HIC) y mortalidad. Se encontró que la probabilidad de lograr un conteo plaquetario  $> 20 \times 10^9/L$  a las 48 horas después de iniciado el tratamiento favoreció significativamente a la IGIV (RR 0.74, IC95% 0.65-0.85) independiente de la dosis de corticoesteroides o IGIV. Se evidencia que los niños manejados con corticoesteroides para PTI aguda tenían un 26% menos de probabilidad de lograr un recuento plaquetario  $> 20 \times 10^9/L$  a las 48 horas. A las 24 y 72 horas también se evidenció un aumentó en el conteo de plaquetas en el grupo que recibió IGIV. Los eventos adversos más frecuentes con corticoesteroide fueron problemas gastrointestinales, acné, hipertensión, cambios en comportamiento, ganancia de peso y con IGIV vómito, náusea, fiebre, cefalea, vértigo e hipotensión (52).

No se encontraron ECAs en la actualización. La calidad global de la evidencia fue baja por alto riesgo de sesgo y heterogeneidad.

## ¿Cuál es la utilidad de dexametasona comparado con prednisona para el tratamiento de PTI aguda en población pediátrica?

Una RS (AMSTAR 8/11) evaluó con 8 estudios, la eficacia de dexametasona en el manejo de PTI aguda comparado con prednisona. Los estudios incluían pacientes con diagnóstico nuevo de PTI desde los 16 años de edad. No se encontraron diferencias en respuesta sostenida ( $p > 0.05$ ). Un análisis de subgrupo evidenció que dexametasona en 2 o más ciclos o dado como terapia de consolidación, presenta mayor respuesta sostenida comparada con prednisona (RR:1.82 IC95% 1.38-2.41). El mismo beneficio se evidencia en la respuesta global (RR 1.11 IC 95% 1.01-1.22) y la respuesta completa al tratamiento, (RR, 2.06; 95% CI, 1.52-2.78). Los pacientes que recibieron dexametasona presentaron menos eventos adversos (RR 0.45 IC95% 0.37-0.55)(53).

La calidad global de la evidencia fue muy baja por alto riesgo de sesgo, evidencia indirecta e imprecisión.

Una RS (AMSTAR 9/11) evaluó la eficacia y seguridad del efecto de dosis altas de dexametasona comparado con prednisona en el aumento del recuento plaquetario a largo plazo. Dosis altas fueron clasificadas como mayor o igual a 2 dosis de prednisona por día ( $>$  o igual 2 mg/kg de prednisona por día). 9 estudios con 329 pacientes pediátricos fueron incluidos. Se administraron entre uno y tres ciclos de dexametasona de 40 mg por día durante 4 días. No se reportaron diferencias en la respuesta inicial y a largo plazo ( $p > 0.05$ ). Los eventos adversos fueron reportados con mayor frecuencia en los brazos de los estudios que compararon dosis altas de corticoesteroides en niños (54).

La calidad global de la evidencia fue muy baja por alto riesgo de sesgo, evidencia indirecta e imprecisión.

## Evidencia de valores y preferencias de los pacientes

Un estudio cualitativo evaluó la toma de decisiones en el manejo de niños con PTI recientemente diagnosticados. Usando grupos focales con niños, padres y profesionales de la salud se identificaron las experiencias y percepciones de los actores involucrados. Los niños expresaron ansiedad, miedo, confusión y la necesidad de comprender la información y las opciones de tratamiento. También se identificó que las percepciones de la enfermedad dependen de la edad de los pacientes, siendo más difícil para los adolescentes. Los padres o cuidadores expresan que sienten ansiedad, miedo y confusión con relación a la enfermedad. También expresan que no se sienten parte del proceso de toma de decisiones. Los profesionales de la salud asumen que hacen lo mejor sin considerar la aceptación de los padres a las opciones de manejo. Se plantea brindar información a los padres, los niños y mantener un alto grado de comunicación(47).

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad global de la evidencia fue muy baja por alto riesgo de sesgo, evidencia indirecta e imprecisión.
Balance entre los efectos deseables y lo indeseable	El panel de expertos evaluó los beneficios y riesgos de las intervenciones. La evidencia y el panel presentaron la necesidad de monitorizar de manera estrecha el uso terapéutico de Ig anti-D.
Valores y preferencias	La evidencia proveniente de revisiones sistemáticas, reporta la necesidad de comunicar los riesgos y beneficios de las intervenciones utilizadas a los padres/cuidadores y pacientes. La representante de pacientes del panel mencionó la dificultad de que los niños con PTI pudieran acceder a la inmunoglobulina y expresa la necesidad de brindar varias alternativas de tratamiento de primera línea considerando los costos y la evidencia.
Costos (asignación de recursos)	El tratamiento con IGIV en el contexto colombiano es más costoso que el tratamiento con corticoesteroides. Esta incluida para manejo de PTI en el sistema de salud (plan de beneficios), pero presenta dificultades de recobro y el personal médico expresó su preocupación por que generalmente la IGIV debe ser administrada en Unidad de Cuidado intermedio o intensivo, lo cual hace más costosa la hospitalización.
Aceptabilidad y viabilidad	La Ig anti-D aprobada para uso en PTI, no está disponible con facilidad en Colombia.

## Recomendaciones

Grado de Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a favor	12	Se recomienda como primera línea de tratamiento IGIV (0,8 a 1g/kg dosis total) o un curso corto de corticoesteroide oral por 4 a 7 días en pacientes pediátricos con PTI aguda con el fin de controlar el sangrado. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
Punto de buena práctica	✓	Se sugiere dosis de prednisona de 4 mg/kg/día por 4 días ó 1 a 2 mg/kg/día máximo por 14 días con el fin de controlar el sangrado.
Débil a favor	13	Se sugiere como una alternativa terapéutica el uso de Ig anti-D en pacientes no esplenectomizados, Rh positivo y Coombs directo negativo, con el fin de reducir el sangrado y aumentar el número de plaquetas. Se debe vigilar eventos adversos durante el tratamiento. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
Punto de buena práctica	✓	Se sugiere considerar el uso de agentes que actúen sobre la hemostasia primaria especialmente en pacientes con sangrado de mucosas activo.

## PREGUNTA 3. ¿CUÁL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO DE PTI PERSISTENTE Y CRÓNICA?

### Introducción

Entre un 13 a 36% de los pacientes con PTI pueden no responder o tener una respuesta parcial al tratamiento de primera línea y desarrollarán una PTI persistente o crónica (51). Este grupo de pacientes requerirán el uso de una segunda línea de tratamiento, dentro de los que se encuentran el rituximab (55), la azatioprina con respuesta terapéutica variable, la esplenectomía en circunstancias especiales y más recientemente los análogos de la trombopoyetina (10) que estimulan la proliferación y diferenciación de los megacariocitos, incrementando la producción plaquetaria (56).

Si el tratamiento previo con corticoesteroides, IGIV o Ig anti-D ha sido exitoso, estas opciones pueden ser usadas nuevamente en los casos de PTI persistente o crónica con manifestaciones clínicas de sangrado, especialmente durante los primeros 12 meses de enfermedad, mientras se espera por una posible remisión espontánea (2).

### ¿Cuál es la eficacia y seguridad de dexametasona para el tratamiento de PTI persistente y crónica en población pediátrica?

Se identificó un ECA que evaluó 6 ciclos de dosis altas de dexametasona (0.6 mg/kg/día) durante 4 días comparado con IGIV, en 20 niños con PTI crónica. La remisión parcial o completa se obtuvo en el 25% de los pacientes tratados con corticoesteroides (57).

La calidad global de la evidencia fue muy baja por alto riesgo de sesgo, inconsistencia e imprecisión.

### ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los agonistas de receptores de trombopoyetina para el tratamiento de PTI crónica en población pediátrica?

Se identificó una RS con metanálisis en red (AMSTAR 11/11), debido a la falta de evidencia de comparaciones directas para evaluar la eficacia y seguridad de los agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-asR) para el tratamiento de PTI persistente o crónica (eltrombopag y romiplostim) en niños. Se incluyeron 5 ECA en los cuales los TPO-asR se comparaban con placebo (n: 261). La respuesta global (RR: 0.57 IC95% 0.21-1.56), la incidencia de EA (RR: 0.96 IC95% 0.66-1.39), la duración de la respuesta (RR 2.48 IC95% 0.2-2.73) y la proporción de pacientes que recibieron tratamiento de rescate (RR 0.73 IC95% 0.2 - 2.73) fueron similares entre eltrombopag y romiplostim. Sin embargo, eltrombopag puede tener menor riesgo de sangrado general (RR:0.43 IC 95% 0.23-0.80) y sangrado clínicamente significativo (RR:0.33 IC95% 0.12-0.89) comparado con romiplostim (58).

La calidad global de la evidencia fue baja por heterogeneidad, evidencia indirecta e imprecisión.

Una RS en población pediátrica (AMSTAR 9/11) evaluó en 261 pacientes con PTI crónica la eficacia y seguridad de TPO-asR comparados con placebo. Se encontró una mayor respuesta global con eltrombopag (RR:2.64, IC 95% 1.58 - 4.44) y con romiplostim (RR 5.05 IC95% 2.21-11.53). El sangrado clínicamente significativo (RR 0.37, IC 95% 0.15 - 0.93) y el total de hemorragias (RR 0.5 IC95% 0.29-0.87) en el grupo de Eltrombopag fueron menos frecuentes que en el grupo placebo, mientras que no se evidenció diferencia entre romiplostim y el grupo placebo. La proporción de pacientes que recibieron medicación de rescate y la incidencia de EA no presentó diferencias entre TPO-asR y placebo ( $p>0.05$ ). Los eventos adversos más comunes con TPO-asR fueron cefalea, infección del tracto respiratorio alto, nasofaringitis, rinitis, tos y diarrea. No se presentaron eventos tromboembólicos, lesiones malignas o muertes, ni se retiraron pacientes debido a EA (59).

La calidad global de la evidencia fue moderada y baja por heterogeneidad e imprecisión.

## ¿Cuál es la utilidad de rituximab en el tratamiento de PTI persistente y crónica en población pediátrica?

Una revisión sistemática (AMSTAR 7/11) evaluó la eficacia y seguridad del uso de rituximab en niños con PTI y trombocitopenia inmune secundaria que no respondieron a los tratamientos más utilizados de primera línea, como IGIV, corticoesteroides e Ig anti-D. Se incluyeron 18 estudios, principalmente series de casos. En pacientes con PTI se encontró respuesta completa al rituximab (definido como recuento de plaquetas  $>100 \times 10^9/L$ ) y tasa de respuesta (definido como recuento de plaquetas  $> 30 \times 10^9/L$ ) de 39% (IC 95% 30-49%) y 68% (IC 95% 58 - 77%) respectivamente con una duración de la respuesta de 12.8 meses aproximadamente. La dosis de rituximab más frecuentemente utilizada (84.5%) fue 375 mg/m<sup>2</sup>/semana entre 1 a 6 dosis.

Los EA ocurrieron en el 41.1% de los pacientes. El 84.3% fueron eventos leves a moderados incluyendo, prurito, urticaria, escalofrío y fiebre. Las reacciones graves presentadas fueron enfermedad del suero grado 3-4 (0,8%), reacción de hipersensibilidad grado 3-4 (0,5%), las cuales obligaron a la suspensión de la terapia. 4 pacientes presentaron infecciones posteriores al uso de rituximab. No se reportaron muertes asociadas a rituximab (60).

La calidad global de la evidencia fue muy baja por alto riesgo de sesgo, heterogeneidad e imprecisión.

### Evidencia de valores y preferencias de los pacientes

Un estudio cualitativo evaluó la toma de decisiones en el manejo de niños con PTI recientemente diagnosticados. Usando grupos focales con niños, padres y profesionales de la salud se identificaron las experiencias y percepciones de los actores involucrados. Los niños expresaron ansiedad, miedo, confusión y la necesidad de comprender la información y las opciones de tratamiento. También se identificó que las percepciones de la enfermedad dependen de la edad de los pacientes, siendo más difícil para los adolescentes. Los padres o cuidadores expresan que sienten ansiedad, miedo y confusión con relación a la enfermedad. También expresan que no se sienten parte del proceso de toma de decisiones. Los profesionales de la salud asumen que hacen lo mejor pero sin considerar la aceptación de los padres a las opciones de manejo. Se plantea brindar información a los padres, los niños y mantener un alto grado de comunicación(47).

<b>Factores que pueden fortalecer una recomendación</b>	<b>Comentario</b>
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia de forma general es moderada y baja por heterogeneidad e imprecisión.
Balance entre los efectos deseables y lo indeseable	El panel de expertos evaluó los beneficios y riesgos de las intervenciones. Se considera pertinente vigilar eventos adversos. El panel expresa que no se conocen los efectos secundarios a largo plazo de los agonistas de trombopoyetina. Las recomendaciones se orientaron a presentar todas las intervenciones farmacológicas disponibles antes de considerar tratamiento quirúrgico.
Valores y preferencias	La evidencia proveniente de revisiones sistemáticas, reporta la necesidad de comunicar a padres/cuidadores y pacientes los riesgos y beneficios de las intervenciones utilizadas. La representante de pacientes expresa preocupación por los costos.
Costos (asignación de recursos)	El panel expresó que los costos asociados deben ser considerados para la implementación de las recomendaciones en las instituciones prestadoras de servicios de salud.
Aceptabilidad y viabilidad	Verificar que los agonistas del receptor de TPO y rituximab tengan indicación en el registro INVIMA (registro sanitario) para la población pediátrica con PTI.

## Recomendaciones

Grado de Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a favor	14	Se recomiendan ciclos con dosis altas de dexametasona (0,6 mg/kg/día por 4 días) para pacientes pediátricos con PTI persistente o crónica sintomáticos, que no responden a IGIV, Ig anti-D o dosis convencionales de corticoesteroides con el fin de controlar sangrado. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
Punto de buena práctica	✓	Las dosis altas de dexametasona también pueden considerarse una alternativa a la esplenectomía en niños y adolescentes con PTI persistente o crónica o en pacientes que no responden favorablemente a la esplenectomía.
Débil a favor	15	Se sugiere el uso de agonistas del receptor de la trombopoyetina para pacientes pediátricos sintomáticos con PTI crónica o como alternativa previa a esplenectomía con el fin de controlar sangrado. Calidad de la evidencia: Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○
Débil a favor	16	Se sugiere el uso de rituximab en población pediátrica sintomática con PTI persistente o crónica que no responden al tratamiento con IGIV, Ig anti D o corticoesteroides con el fin de controlar sangrado. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
Fuerte a favor	17	Se recomienda el uso de rituximab en población pediátrica sintomática con PTI crónica como una alternativa previa a la esplenectomía. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○

# TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE PTI PERSISTENTE Y CRÓNICA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

## ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la esplenectomía en el tratamiento de PTI persistente y crónica en población pediátrica?

### Introducción

El bazo juega un papel crítico en la patogénesis de la PTI. Los macrófagos esplénicos tienen una expresión aumentada de los receptores de la fracción cristalizable de las inmunoglobulinas (FcγR) que median la captación de los anticuerpos que recubren las plaquetas (61). Así mismo, sirve como nicho para las células inmunes que promueven la formación de anticuerpos plaquetarios (62, 63)

En pacientes que no respondieron al manejo de primera línea, la esplenectomía se consideró como la mejor opción terapéutica por muchas décadas. No obstante, la alta tasa de remisión espontánea durante los primeros 12 meses a partir del diagnóstico y las comorbilidades asociadas a la esplenectomía, junto con el advenimiento de nuevos fármacos, hicieron que esta opción terapéutica se considerara como último recurso en PTI crónica o en caso de urgencia por sangrado grave que ponga en riesgo la vida (2, 64).

### Evidencia

Se evaluó la cohorte nacional francesa de citopenia autoinmune CEREVANCE con el fin de identificar el resultado de niños con PTI persistente o crónica manejados con esplenectomía. Se identificaron 79 niños, de los cuales el 78% fueron sometidos a cirugía por uno o varios episodios de sangrado visceral o mucoso considerado significativamente grave en PTI crónica. El 18% fue sometido a la cirugía por uno o varios episodios de sangrado visceral y mucoso que afecta la calidad de vida en PTI persistente. La duración media de PTI antes de esplenectomía fue de 24 meses, con una media de 2 meses de tiempo en tratamiento farmacológico antes del procedimiento. La vía laparoscópica fue usada en el 81% de los casos. 4 niños presentaron complicaciones inmediatamente después de la cirugía. La respuesta completa se logró en el 77% de los casos. La sobrevida libre de recaída a 5 años fue de 51% (IC95% 37-64). No se reportaron muertes o sepsis. El 37% de los niños necesitó tratamiento farmacológico después de la esplenectomía, como IGIV, corticoesteroides o una segunda línea de tratamiento que incluía rituximab, azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida, dapsona y agonistas de los receptores de trombopoyetina (65).

Un estudio evaluó la esplenectomía por vía laparoscópica para PTI en 18 pacientes pediátricos. El análisis de sobrevida libre de recaída de los 17 pacientes (98%) que respondieron inicialmente a la esplenectomía laparoscópica presentaron respuesta completa del 76.5% al año, 61.8% a los 5 años y 33% a los 10 años. Durante 82 meses, 9 niños se mantuvieron en remisión y 9 pacientes recayeron (66).

Un estudio retrospectivo (Ahmed 2016) analizó pacientes diagnosticados con PTI crónica o persistente sometidos a esplenectomía entre 1995 y 2009 en la India. Se estudiaron 177 adultos y 87 niños con una mediana de edad de 29 años (rango 2-64) con PTI persistente (n = 103) o crónica (n = 151). A continuación se presentan los datos de los pacientes pediátricos. La estancia hospitalaria tuvo una media de 6 días (rango 3-22). El 93.1% de los niños presentaron una respuesta inicial a la esplenectomía, de estos el 74% obtuvo remisión completa. El tiempo de respuesta fue de 1 día (rango 1-28 días). El 88.5% de los niños mantuvieron la respuesta a los 2 meses de realizada la esplenectomía. La mediana del recuento máximo de plaquetas post esplenectomía observado fue  $292 \times 10^9/L$  (rango  $5 - 2161 \times 10^9/L$ ). La mediana del tiempo hasta el recuento máximo de plaquetas fue de 7 días (rango 1 - 50). La supervivencia global a 5 y 10 años fue de 98% (rango 96.4% - 99.6%) y una supervivencia libre de eventos a 5 años de 79.1% (rango 74.5% - 83.7%) y a 10 años de 70% (rango 62.5% - 77.5%). Las complicaciones más frecuentes se asociaron a infecciones inespecíficas con cultivos negativos en el 8% (n = 7) de los pacientes (67).

La calidad global de la evidencia fue muy baja por alto riesgo de sesgo e imprecisión.

## ¿Cuál es la eficacia y seguridad de esplenectomía laparoscópica comparada con cirugía abierta en el tratamiento de PTI en población pediátrica?

Se realizó una revisión sistemática (AMSTAR 7/11) que comparó los resultados clínicos entre la esplenectomía laparoscópica (EL) y la esplenectomía abierta (EAb) tradicional en los niños. De los 922 participantes pediátricos incluidos en los 10 estudios, 508 se habían realizado EL y 414 EAb. En la EL se documentó menor duración de la estancia hospitalaria (DM -1.61 IC95% 7-2.19 a -1.02), menos pérdida de sangre (DM -31.77 IC95% -59.74 a -3.8), pero los tiempos de operación más largos (DM 42.22 IC95% 7.69-76.74) en comparación con EAb. Sin embargo, no se encontró diferencia significativa entre EL y EAb en la eliminación de bazo accesorios o complicaciones postoperatorias, incluyendo fiebre alta postoperatoria e íleo ( $p > 0.05$ ) (68).

La calidad global de la evidencia fue muy baja por alto riesgo de sesgo, evidencia indirecta e imprecisión.

### Evidencia de valores y preferencias de los pacientes

Un estudio cualitativo evaluó la toma de decisiones en el manejo de niños con PTI recientemente diagnosticados. Usando grupos focales con niños, padres y profesionales de la salud se identificaron las experiencias y percepciones de los actores involucrados. Los niños expresaron ansiedad, miedo, confusión y la necesidad de comprender la información y las opciones de tratamiento. También se identificó que las percepciones de la enfermedad dependen de la edad de los pacientes, siendo más difícil para los adolescentes. Los padres o cuidadores expresan que sienten ansiedad, miedo y confusión con relación a la enfermedad. También expresan que no se sienten parte del proceso de toma de decisiones. Los profesionales de la salud asumen que hacen lo mejor pero sin considerar la aceptación de los padres a las opciones de manejo. Se plantea brindar información a los padres, los niños y mantener un alto grado de comunicación(47).

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad global de la evidencia fue muy baja por alto riesgo de sesgo, evidencia indirecta e imprecisión.
Balance entre los efectos deseables y lo indeseable	El panel de expertos evaluó las consideraciones de eficacia y seguridad de la esplenectomía. Se habló de considerar sangrados graves y un tiempo de seguimiento antes de decidir la cirugía dado el riesgo- beneficio.
Valores y preferencias	La evidencia reporta la necesidad de comunicar a padres/cuidadores y pacientes los riesgos y beneficios de las intervenciones utilizadas. La representante de pacientes expresa la necesidad de agotar las intervenciones farmacológicas antes de la splenectomía.
Costos (asignación de recursos)	La esplenectomía está cubierta por el sistema de salud (plan de beneficios).
Aceptabilidad y viabilidad	El panel de expertos considera que, con información adecuada, la esplenectomía será aceptada por los usuarios y pacientes.

## Recomendaciones

Grado de Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a favor	18	Se recomienda la esplenectomía de urgencia en pacientes con PTI con sangrado que pueda comprometer la vida y que no respondan a las medidas anteriormente descritas. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
Fuerte a favor	19	Se recomienda que la esplenectomía se realice por laparoscopia debido a menor sangrado y estancia hospitalaria. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
Punto de buena práctica	✓	Se sugiere que la esplenectomía sea contemplada después de al menos 12 meses del diagnóstico, a menos que la PTI esté acompañada por un sangrado grave, que no responda a otras medidas farmacológicas o que afecte la calidad de vida.

## PREGUNTA 4. ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE URGENCIA DEL PACIENTE CON PTI CON SANGRADO QUE PUEDA COMPROMETER LA VIDA?

### Introducción

Un incremento rápido en el recuento de plaquetas es necesario en pacientes con PTI y sangrado en sistema nervioso central (SNC), gastrointestinal, ginecológico con inestabilidad hemodinámica o riesgo de muerte y urgencia quirúrgica, incluyendo la esplenectomía (1). Para el manejo de urgencias se incluye: transfusión de plaquetas, combinación de IGIV y corticoesteroides o esplenectomía de emergencia (2). Otros procedimientos como la plasmaféresis no han demostrado utilidad (69).

### Evidencia

No se encontró evidencia proveniente de revisiones sistemáticas o ensayos clínicos que evaluaran de forma directa intervenciones para el manejo de urgencias de los pacientes con PTI con sangrado que pueda comprometer la vida. Una guía desarrollada por consenso por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia en el año 2011 formuló recomendaciones para el tratamiento de la PTI en población adulta y pediátrica. En cuanto al tratamiento de urgencia de la PTI en niños, la guía recomendó el uso de tratamiento combinado entre corticoesteroides e inmunoglobulinas con el fin de lograr incrementos plaquetarios rápidos. En casos de hemorragia grave, la guía recomendó la transfusión de plaquetas y la realización de la esplenectomía de urgencia en determinadas circunstancias en las que se considere una urgencia quirúrgica (9). Las recomendaciones fueron basadas en dos series de casos.

### Evidencia de valores y preferencias de los pacientes

Un estudio cualitativo evaluó la toma de decisiones en el manejo de niños con PTI recientemente diagnosticados. Usando grupos focales con niños, padres y profesionales de la salud se identificaron las experiencias y percepciones de los actores involucrados. Los niños expresaron ansiedad, miedo, confusión y la necesidad de comprender la información y las opciones de tratamiento. También se identificó que las percepciones de la enfermedad dependen de la edad de los pacientes, siendo más difícil para los adolescentes. Los padres o cuidadores expresan que sienten ansiedad, miedo y confusión con relación a la enfermedad. También expresan que no se sienten parte del proceso de toma de decisiones. Los profesionales de la salud asumen que hacen lo mejor sin considerar la aceptación de los padres a las opciones de manejo. Se plantea brindar información a los padres, los niños y mantener un alto grado de comunicación(47).

Factores que pueden fortalecer una recomendación	Comentario
Calidad de la evidencia	La calidad de la evidencia de forma general es muy baja, proviene de series de casos y consenso de expertos.
Balance entre los efectos deseables y lo indeseable	El panel de expertos considera que los beneficios superan los riesgos. Se busca que se realicen todas las intervenciones necesarias con el fin de salvar la vida de los menores de 18 años con PTI.
Valores y preferencias	La evidencia proveniente de estudios, reporta la necesidad de comunicar a los padres/cuidadores y pacientes, los riesgos y beneficios de las intervenciones consideradas.
Costos (asignación de recursos)	Las intervenciones se encuentran cubiertas por el sistema de salud (plan de beneficios).
Aceptabilidad y viabilidad	El panel de expertos considera que con información adecuada, las intervenciones serán aceptadas por los usuarios y pacientes.

## Recomendaciones

Grado de Recomendación	No.	Resumen
Débil a favor	20	Se sugiere el uso combinado de corticoesteroide e IGIV para el tratamiento de los pacientes con PTI con sangrado que pueda comprometer la vida con el fin de controlar el sangrado. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
Punto de buena práctica	✓	Los pacientes con PTI con sangrado que pueda comprometer la vida deben ser remitidos de forma inmediata a un centro especializado.
Fuerte a favor	21	Se recomienda la transfusión de plaquetas en concomitancia con IGIV en pacientes con PTI con hemorragia grave que pueda comprometer la vida con el fin de controlar el sangrado. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
Débil a favor	22	Se sugiere la esplenectomía de urgencia en pacientes con PTI con sangrado que pueda comprometer la vida y que no respondan a las medidas anteriormente descritas. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○

## PREGUNTA 5. ¿CUÁL ES LA RECOMENDACIÓN DE VACUNACIÓN PARA LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PTI?

### Introducción

Las vacunas pueden ser un desencadenante para el desarrollo de la trombocitopenia inmune (70, 71). Revisiones sistemáticas han evidenciado la relación de la vacuna triple viral (paperas, sarampión y rubéola) con el desarrollo de PTI (Mantadakis E. J Pediatr. 2010) con una incidencia de 1 a 3 casos en 100 mil niños vacunados (71) y un riesgo absoluto de PTI dentro de los 6 semanas siguientes a la aplicación de la vacuna de 1 caso en 32.300 dosis (72). Su mecanismo fisiopatológico está en relación a la formación de altos niveles de anticuerpos IgG (19). Las manifestaciones clínicas en estos pacientes al parecer son menos graves que las causadas por la infección natural (72, 73). Se han descrito otras vacunas desencadenantes de PTI como la vacuna recombinante de la hepatitis B (74), influenza (75), polio oral entre otras (76).

### Evidencia

Una RS (AMSTAR 7/11) evaluó el riesgo de PTI en niños vacunados con paperas, sarampión y rubéola (MMR por sus siglas en inglés) y el riesgo de recurrencia de trombocitopenia después de la vacunación. Se incluyeron 12 estudios observacionales. La incidencia de PTI asociada a la vacunación de MMR se encontró entre 0,087 a 4 (mediana 2.6) casos por 1.000.000 dosis de vacunas. El 93% de los niños que presentaron PTI asociada a la vacunación, se resolvió espontáneamente dentro de los 6 meses del diagnóstico. La incidencia de PTI posterior a la infección natural por virus de rubeola o sarampión es mayor con un rango de 6 a 1.200 casos por 100.000 infectados. La vacunación con MMR de pacientes con PTI no inmunizados y la revacunación de pacientes con antecedentes de PTI no llevó a recurrencia de trombocitopenia. En los eventos adversos reportados, solo hay un caso descrito de muerte por hemorragia cerebral asociada a trauma y trombocitopenia (77).

La calidad global de la evidencia fue muy baja por alto riesgo de sesgo y sesgo de publicación.

<b>Factores que pueden fortalecer una recomendación</b>	<b>Comentario</b>
Calidad de la evidencia	La calidad global de la evidencia fue muy baja por alto riesgo de sesgo y sesgo de publicación.
Balance entre los efectos deseables y lo indeseable	El panel de expertos considera que los beneficios superan los riesgos, dada la necesidad de vacunar los niños en los esquemas recomendados y la baja probabilidad de presentar PTI asociada a la vacunación.
Valores y preferencias	La evidencia reporta la necesidad de comunicar los riesgos y beneficios de la vacunación.
Costos (asignación de recursos)	Las vacunas se encuentran cubiertas por el sistema de salud.
Aceptabilidad y viabilidad	El panel de expertos considera que las vacunas serán aceptadas por los usuarios y pacientes.

## Recomendaciones

<b>Grado de Recomendación</b>	<b>No.</b>	<b>Resumen</b>
<b>Débil a favor</b>	<b>23</b>	Se sugiere aplicar el esquema de vacunación completo contra paperas, sarampión y rubéola en niños con historia previa de PTI. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕ ○ ○ ○
<b>Punto de buena práctica</b>	✓	Se sugiere vacunar a niños con historia de PTI después de 8 a 12 semanas de haber recibido tratamiento con IGIV o 4 semanas de haber suspendido el corticoesteroide.

## ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

Las recomendaciones de esta Guía deben actualizarse en los próximos cuatro años o previamente en caso de disponer de nuevas evidencias que modifiquen las recomendaciones aquí anotadas.

Se recomienda en la actualización buscar y sintetizar evidencia sobre:

- Tratamiento farmacológico de PTI persistente y crónica.

Los siguientes ensayos clínicos fueron identificados en el ICTRP de la OMS que se encuentran en curso.

<b>Título</b>	<b>Código</b>
The Efficacy and Safety of Huaqihuang Granule in Children With Chronic Primary Immune Thrombocytopenia	NCT03201848
The Effect of Eltrombopag on the Expression of Platelet Collagen Receptor GPVI in Pediatric ITP.	NCT03201848

# PLAN DE IMPLEMENTACIÓN

## Actores responsables de la implementación de las recomendaciones de la guía

El primer paso de la implementación es identificar y crear una lista de los actores responsables del proceso:

1. Profesionales de la salud que atienden los menores de 18 años: pediatras, médicos generales, hematoncólogos pediatras, enfermeras especializadas.
2. Sociedades científicas: ACHOP, ACHO, Academia de pediatría
3. Entes gubernamentales: Ministerio de Salud y Protección Social, Secretarías de Salud, Gobernaciones
4. Organizaciones no gubernamentales
5. Instituciones universitarias
6. Instituciones prestadoras de servicios de salud
7. Actores clave de los sistemas de salud de cada país

## Barreras y facilitadores de implementación

ASPECTO	RESUMEN DE BARRERAS	RESUMEN DE FACILITADORES	ESTRATEGIAS
<b>Recurso humano</b>	<p>Dificultad de rápido diagnóstico del cuadro por sus signos y síntomas</p> <p>Escasez de recurso humano con la experticia para la interpretación de los resultados en los casos sospechosos y la formulación del tratamiento oportuno en los casos atípicos.</p> <p>Falta de recurso humano para la adecuada realización de las pruebas de diagnóstico en regiones aisladas.</p> <p>Falta de recurso humano entrenado para el tratamiento de los cuadros donde se amenaza la vida.</p>	<p>Incremento de la oferta de profesionales de la salud en año de servicio social obligatorio para mejorar la cobertura de prestación de servicios en salud en el ámbito nacional.</p> <p>Incremento en la oferta de médicos especialistas en el país.</p>	<p>Mejorar el entrenamiento de los profesionales en salud en el año de servicio social obligatorio para la realización e interpretación del hemograma en áreas remotas.</p>
<b>Conocimiento de la GPC</b>	<p>Los profesionales de salud no conocen la GPC o donde encontrarla</p>	<p>Instituciones prestadoras de servicios de salud</p>	

## Barreras y facilitadores de implementación

ASPECTO	RESUMEN DE BARRERAS	RESUMEN DE FACILITADORES	ESTRATEGIAS
<b>Falta de insumos</b>	<p>Falta de disponibilidad de hemogramas de III o IV generación en áreas remotas.</p> <p>Limitaciones de disponibilidad de IGIV y agonistas del receptor de la trombopoyetina en las instituciones.</p> <p>Dificultades de acceso a Ig anti-D para tratamiento de PTI en el país.</p> <p>En áreas remotas, falta de recursos de infraestructura para el adecuado manejo de los eventos adversos.</p>	<p>Mejora en el pronto acceso a medicamentos, dentro del marco de la nueva ley estatutaria.</p> <p>Disponibilidad de corticoides intravenosos en la mayoría de las instituciones de salud en el país.</p> <p>Disponibilidad de centros de segundo nivel en las capitales de departamentos, donde es posible realizar oportunamente procedimientos quirúrgicos.</p> <p>Incremento de la oferta de instituciones de III nivel en otros departamentos.</p>	<p>Mejorar el entrenamiento de los profesionales en salud en el año de servicio social obligatorio para la realización e interpretación del hemograma en áreas remotas.</p>
<b>Acceso</b>	<p>En áreas remotas se cuenta con poco acceso a especialistas y a tratamiento y seguimiento oportunos.</p> <p>Limitaciones en el sistema nacional de referencia y contrarreferencia para el oportuno y adecuado tratamiento y seguimiento de los pacientes.</p> <p>Incertidumbre sobre el estado del plan de inmunizaciones de la población pediátrica en el país</p> <p>Descentralización del plan ampliado de inmunizaciones.</p>		<p>Incorporación a los sistemas de información nacionales módulos para el adecuado reporte del Plan Ampliado de Inmunizaciones (PAI) en la población colombiana.</p> <p>Mejora en los sistemas de referencia y contrarreferencia regionales y nacionales.</p>

## ESTRATEGIAS DE IMPLEMENTACION GENERALES

Capacitación	Se propone que se desarrollen jornadas de capacitación a nivel institucional, gremial y gubernamental. Las capacitaciones pueden ser presenciales o virtuales con el fin de facilitar el entrenamiento de los profesionales.
Desarrollo de materiales	Existen diferentes formas de difundir las recomendaciones de la guía como por ejemplo folletos informativos, póster.
Recordatorios digitales en las historias clínicas	Las recomendaciones claves a implementar en cada institución son mostradas al abrir la historia clínica de cada niño.
Políticas de apoyo	La mayoría de los países de la región cuentan con normas técnicas, programas nacionales y leyes que buscan apoyar la implementación de guías de práctica clínica.
Sistemas electrónicos de apoyo a la toma de decisiones	La guía puede ser incluida dentro de aplicaciones móviles, boletines electrónicos institucionales o en páginas especializadas apoyando el proceso de consulta rápida.
Difusión clásica	La guía puede ser presentada a los grupos de interés y potenciales usuarios.
Apoyo administrativo	La gerencia de cada institución debe apoyar las actividades de implementación de la GPC con el fin de que estas puedan realizarse adecuadamente.

## Indicadores

A continuación, se presentan los indicadores de proceso y resultado de la implementación de la GPC

Elemento	Característica
Indicador 1	Proporción de pacientes menores de 18 años con sospecha diagnóstica de PTI aguda a quienes se realiza hemograma automatizado completo y extendido de sangre periférica.
Tipo de indicador	Proceso / adherencia.
Método de cálculo	Número de pacientes menores de 18 años con sospecha diagnóstica de PTI aguda a quienes se realiza hemograma automatizado completo y extendido de sangre periférica / Numero de pacientes menores de 18 años con sospecha diagnóstica de PTI.
Periodicidad (frecuencia de medición)	6 meses.
Responsable (del seguimiento)	IPS.

Elemento	Característica
Indicador 2	Proporción de pacientes menores de 18 años con PTI aguda a quienes se administra como primera línea de tratamiento IGIV (0,8 a 1g/kg dosis total) o un curso corto de corticoesteroide oral por 4 a 7 días.
Tipo de indicador	Proceso / adherencia.
Método de cálculo	Número de pacientes menores de 18 años con PTI aguda a quienes se administra como primera línea de tratamiento IGIV (0,8 a 1g/kg dosis total) o un curso corto de corticoesteroide oral por 4 a 7 días / Numero de pacientes menores de 18 años con PTI aguda recién diagnosticada.
Periodicidad (frecuencia de medición)	6 meses.
Responsable (del seguimiento)	IPS.

## Referencias

1. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-86.
2. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-207.
3. Verdugo L P, Kabalan B P, Silva C R, Figueroa E A, Quiroga V ANAM, Lastra P A, et al. Guías clínicas para el manejo del paciente pediátrico con trombocitopenia inmune primaria (PTI). *Revista chilena de pediatría*. 2011;82:351-7.
4. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Adoue D, Sailler L. [Epidemiology and pharmacoepidemiology of immune thrombocytopenia]. *Rev Med Interne*. 2017;38(7):444-9.
5. Fierro-Urturi A. Púrpuras. Trombocitopenia inmune primaria. *Pediatría integral*. 2016;XX(5):331-45.
6. Breakey VR, Blanchette VS. Childhood immune thrombocytopenia: a changing therapeutic landscape. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(7):745-55.
7. Weber E, Reynaud Q, Fort R, Durupt S, Cathébras P, Durieu I, et al. Immunomodulatory treatments for persistent and chronic immune thrombocytopenic purpura: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of 28 studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(37):e7534.
8. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med*. 2017;6(2).
9. Sociedad Española de Hematologías y Hemoterapia. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. Madrid: Prodrug Multimedia; 2011.
10. Kühne T. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood. *Hamostaseologie*. 2017;37(1):36-44.
11. Cole C. Lessons in the diagnosis and management of immune thrombocytopenic purpura in children. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(9):833-5.
12. Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood*. 2016;128(12):1547-54.
13. Grace RF, Neunert C. Second-line therapies in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):698-706.
14. Higashigawa M, Maeyama T, Yoshino A, Matsuda K, Ito M, Maji T, et al. Incidence of childhood primary immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Int*. 2015;57(5):1041-3.
15. HARRINGTON WJ, MINNICH V, HOLLINGSWORTH JW, MOORE CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med*. 1951;38(1):1-10.
16. Consolini R, Costagliola G, Spatafora D. The Centenary of Immune Thrombocytopenia-Part 2: Revising Diagnostic and Therapeutic Approach. *Front Pediatr*. 2017;5:179.
17. Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(3):495-520.
18. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386-93.

19. Johnsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:306-12.
20. Audia S, Mahévas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev*. 2017;16(6):620-32.
21. Nielsen OH, Tuckuviene R, Nielsen KR, Rosthøj S. Flow cytometric measurement of platelet-associated immunoglobulin in children with newly diagnosed Immune Thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2016;96(4):397-403.
22. Stasi R. Pathophysiology and therapeutic options in primary immune thrombocytopenia. *Blood Transfus*. 2011;9(3):262-73.
23. Peerschke EI, Panicker S, Bussel J. Classical complement pathway activation in immune thrombocytopenia purpura: inhibition by a novel C1s inhibitor. *Br J Haematol*. 2016;173(6):942-5.
24. Grozovsky R, Begonja AJ, Liu K, Visner G, Hartwig JH, Falet H, et al. The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling. *Nat Med*. 2015;21(1):47-54.
25. Rank A, Weigert O, Ostermann H. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura: targeting insufficient megakaryopoiesis as a novel therapeutic principle. *Biologics*. 2010;4:139-45.
26. Legitimo A, Consolini R, Failli A, Orsini G, Spisni R. Dendritic cell defects in the colorectal cancer. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(11):3224-35.
27. Catani L, Sollazzo D, Trabanelli S, Curti A, Evangelisti C, Polverelli N, et al. Decreased expression of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 in dendritic cells contributes to impaired regulatory T cell development in immune thrombocytopenia. *Ann Hematol*. 2013;92(1):67-78.
28. Roark JH, Bussel JB, Cines DB, Siegel DL. Genetic analysis of autoantibodies in idiopathic thrombocytopenic purpura reveals evidence of clonal expansion and somatic mutation. *Blood*. 2002;100(4):1388-98.
29. Kalampokis I, Yoshizaki A, Tedder TF. IL-10-producing regulatory B cells (B10 cells) in autoimmune disease. *Arthritis Research & Therapy*. 2013;15(Suppl 1):S1-S.
30. Yu J, Heck S, Patel V, Levan J, Yu Y, Bussel JB, et al. Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2008;112(4):1325-8.
31. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr*. 2002;141(5):683-8.
32. Edslev PW, Rosthøj S, Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson OG, et al. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Br J Haematol*. 2007;138(4):513-6.
33. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal*. 2010;182(18):E839-E42.
34. Ministerio de Salud y Protección Social. Manual de atención integral en salud visual de Colombia., 2016.
35. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):395-400.
36. World Health Organization. Handbook for Guideline Development. 2nd ed: World Health Organization; 2014.
37. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.

38. Higgins JPT, Green S. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Cochrane. 2011 (March):1-639.
39. World Health Organization. WHO GUIDELINES FOR THE Treatment of *Treponema pallidum* (syphilis): World Health Organization; 2016. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/249572/1/9789241549806-eng.pdf>.
40. Adewoyin AS, Nwogoh B. Peripheral blood film - a review. *Ann Ib Postgrad Med*. 2014;12(2):71-9.
41. Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood*. 2004;103(2):390-8.
42. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996;88(1):3-40.
43. Alberts MJ, Wechsler LR, Jensen MEL, Latchaw RE, Crocco TJ, George MG, et al. Formation and function of acute stroke-ready hospitals within a stroke system of care recommendations from the brain attack coalition. *Stroke*. 2013;44(12):3382-93.
44. Huh HJ, Park CJ, Kim SW, Han SH, Jang S, Chi HS. Flow cytometric detection of platelet-associated immunoglobulin in patients with immune thrombocytopenic purpura and nonimmune thrombocytopenia. *Ann Clin Lab Sci*. 2009;39(3):283-8.
45. Calpin C, Dick P, Poon A, Feldman W. Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukemia? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152(4):345-7.
46. 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;124(22):3295-307.
47. Beck CE, Boydell KM, Stasiulis E, Blanchette VS, Llewellyn-Thomas H, Birken CS, et al. Shared decision making in the management of children with newly diagnosed immune thrombocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(7):559-65.
48. Matzdorff A, Neufeld EJ, Roganovic J. To treat or not to treat--from guidelines to individualized patient management. *Semin Hematol*. 2013;50 Suppl 1:S12-7.
49. Shahgholi E, Vosough P, Sotoudeh K, Arjomandi K, Ansari S, Salehi S, et al. Intravenous immune globulin versus intravenous anti-D immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura. *Indian J Pediatr*. 2008;75(12):1231-5.
50. El Alfy MS, Mokhtar GM, El-Laboudy MA, Khalifa AS. Randomized trial of anti-D immunoglobulin versus low-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol*. 2006;115(1-2):46-52.
51. Qin YH, Zhou TB, Su LN, Lei FY, Zhao YJ, Huang WF. The efficacy of different dose intravenous immunoglobulin in treating acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21(8):713-21.
52. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, Blanchette VS, Macarthur C. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr*. 2005;147(4):521-7.
53. Arai Y, Matsui H, Jo T, Kondo T, Takaori-Kondo A. Efficacy of Dexamethasone for Acute Primary Immune Thrombocytopenia Compared to Prednisolone: A Systematic Review and Meta-analysis 2017. e73-e81 p.
54. 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;3(10):e489-e96.
55. Oved JH, Lee CSY, Bussel JB. Treatment of Children with Persistent and Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: 4 Infusions of Rituximab and Three 4-Day Cycles of Dexamethasone. *J Pediatr*. 2017;191:225-31.

56. Garzon AM, Mitchell WB. Use of Thrombopoietin Receptor Agonists in Childhood Immune Thrombocytopenia. *Front Pediatr*. 2015;3:70.
57. Hedlund-Treutiger I, Henter JI, Elinder G. Randomized study of IVIg and high-dose dexamethasone therapy for children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(2):139-44.
58. Zhang J, Liang Y, Ai Y, Li X, Xie J, Li Y, et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of children with persistent or chronic immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):576.
59. 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;18(15):1543-51.
60. Liang Y, Zhang L, Gao J, Hu D, Ai Y. Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(5):e36698.
61. Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y. Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2009;7(2):322-9.
62. Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki J, Kawakami Y, Ikeda Y. Spleen is a primary site for activation of platelet-reactive T and B cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Immunol*. 2002;168(7):3675-82.
63. Kuwana M, Kawakami Y, Ikeda Y. Suppression of autoreactive T-cell response to glycoprotein IIb/IIIa by blockade of CD40/CD154 interaction: implications for treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2003;101(2):621-3.
64. Donato H, Picón A, Rapetti MC, Rosso A, Schwartzman G, Drozdowski C, et al. Splenectomy and spontaneous remission in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(5 Suppl):737-9.
65. Aladjidi N, Santiago R, Pondarré C, Lambilliotte A, Leverger G, Godard Sebillotte C, et al. Revisiting Splenectomy in Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura in the Era of New Therapies: The French Experience. *Journal of Blood Disorders & Transfusion*. 2012;S3:003.
66. Kim DJ, Chung JH. Long-term results of laparoscopic splenectomy in pediatric chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Surg Treat Res*. 2014;86(6):314-8.
67. 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;95(9):1429-34.
68. Feng S, Qiu Y, Li X, Yang H, Wang C, Yang J, et al. Laparoscopic versus open splenectomy in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int*. 2016;32(3):253-9.
69. Masseur A, Guitton C, Bretonnière C, Renard B, Villers D, Hamidou M. [Plasma exchanges as treatment of severe acute immune thrombocytopenic purpura]. *Rev Med Interne*. 2005;26(10):824-6.
70. O'Leary ST, Glanz JM, McClure DL, Akhtar A, Daley MF, Nakasato C, et al. The risk of immune thrombocytopenic purpura after vaccination in children and adolescents. *Pediatrics*. 2012;129(2):248-55.
71. Cecinati V, Principi N, Brescia L, Giordano P, Esposito S. Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(5):1158-62.

72. Miller E, Waight P, Farrington CP, Andrews N, Stowe J, Taylor B. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child*. 2001;84(3):227-9.
73. France EK, Glanz J, Xu S, Hambidge S, Yamasaki K, Black SB, et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella immunization in children. *Pediatrics*. 2008;121(3):e687-92.
74. Meyboom RH, Fucik H, Edwards IR. Thrombocytopenia reported in association with hepatitis B and A vaccines. *Lancet*. 1995;345(8965):1638.
75. Hamiel U, Kventsel I, Youngster I. Recurrent Immune Thrombocytopenia After Influenza Vaccination: A Case Report. *Pediatrics*. 2016;138(6).
76. Akbayram S, Karaman K, Ece İ, Hatice Akbayram T. Acute immune thrombocytopenic purpura following oral polio vaccination. *Platelets*. 2015;26(7):705.
77. Mantadakis E, Farmaki E, Buchanan GR. Thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella vaccination: a systematic review of the literature and guidance for management. *J Pediatr*. 2010;156(4):623-8.

# ANEXOS

## ANEXO 1. PREGUNTAS PICO

- ¿Cuáles deben ser los exámenes iniciales para el diagnóstico de la PTI?

Población	Y	Pruebas Diagnósticas	Y	Resultado(s)
Población pediátrica menor de 18 años con sospecha de PTI aguda		Hemograma automatizado Tiempos de Coagulación Frotis de sangre periférica Hemoclasificación Prueba de coombs directo Niveles de Inmunoglobulinas		Sensibilidad Especificidad Valor predictivo positivo Valor predictivo negativo LR (-), LR (+)
Población pediátrica menor de 18 años con PTI persistente o crónica		Hemograma automatizado Tiempos de Coagulación Frotis de sangre periférica ANAs, anti-DNA, anticuerpos antiplaquetarios, anticuerpos antifosfolípidos, niveles de trombopoyetina, niveles de Inmunoglobulinas Test de coombs directo Estudio de medula ósea Test para <u>H. pylori</u> Test VIH Estudios moleculares		Sensibilidad Especificidad Valor predictivo positivo Valor predictivo negativo LR (-), LR (+)

- ¿Cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento de la PTI aguda, persistente y crónica?

Población	Y	Intervención(es) / Comparador(es)	Y	Resultado(s)
Población pediátrica menor de 18 años con PTI aguda		Corticoesteroides (Dexametasona, prednisona y Metilprednisolona) Inmunoglobulina Inmunoglobulina Anti-D No tratamiento (Wait and watch - Observation)		Tiempo de respuesta Sangrado Recuento plaquetario Recaída Eventos adversos Muerte
Población pediátrica menor de 18 años con PTI persistente o crónica		Corticoesteroides (Dexametasona, prednisona y Metilprednisolona) Inmunoglobulina Inmunoglobulina Anti-D Azatioprina Danazol Eltrombopag Rituximab Romiplostim Esplenectomía Vinblastina Vincristina Ácido Ascórbico Ácido Tranexamico Ethamsilato		Tiempo de respuesta Recuento plaquetario Sangrado Recaída Eventos adversos Calidad de vida Muerte

- ¿Cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento de la PTI aguda, persistente y crónica?

	<p>Micofenolato</p> <p>Ciclosporina</p> <p>Dapsona</p> <p>Sirulimus</p> <p>Ciclofosfamida</p> <p>Mercaptopurina</p> <p>Transfusión de plaquetas</p> <p>Trasplante de medula osea</p> <p>Esplenectomia</p>	
--	---	--

- ¿Cual es el tratamiento de urgencia del paciente con PTI con sangrado que pueda comprometer la vida?

Población	Y	Intervención(es) / Comparador(es)	Y	Resultado(s)
<p>Población pediátrica menor de 18 años con PTI que tenga sangrado severo que pueda comprometer la vida (SNC, Gastrointestinal, Ginecológico o paciente con cirugía mayor)</p>		<p>Corticoesteroides (Dexametasona, prednisona y Metilprednisolona)</p> <p>Inmunoglobulina</p> <p>Inmunoglobulina Anti-D</p> <p>Esplenectomía</p> <p>Ácido Tranexamico</p> <p>Vitamina K</p> <p>Transfusión de plaquetas</p>		<p>Tiempo de respuesta</p> <p>Recuento plaquetario</p> <p>Sangrado</p> <p>Muerte</p> <p>Eventos adversos</p>

- ¿Cuál es la recomendación de vacunación para los pacientes pediátricos con PTI?

<b>Población</b>	<b>Y</b>	<b>Intervención(es)</b>	<b>Y</b>	<b>Comparador(es)</b>	<b>Y</b>	<b>Resultado(s)</b>
Población pediátrica menor de 18 años con PTI		Vacunación		No vacunación		Recaída Eventos adversos

## ANEXO 2. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

### Estrategia Medline Pregunta diagnóstico

- 1 exp Blood Cell Count/ (141809)
- 2 blood.tw. (1758016)
- 3 cbc.tw. (3072)
- 4 fbc.tw. (534)
- 5 exp Thrombin Time/ (1296)
- 6 thrombin.tw. (45691)
- 7 (reptilase adj5 time\$.)tw. (243)
- 8 pt.tw. (46011)
- 9 exp Prothrombin Time/ (9998)
- 10 prothrombin.tw. (25423)
- 11 (russell\$ adj5 time).tw. (311)
- 12 thrombotest.tw. (397)
- 13 (quick adj5 Test).tw. (1382)
- 14 (howell adj5 test).tw. (115)
- 15 (smith adj5 test).tw. (68)
- 16 exp International Normalized Ratio/ (5110)
- 17 (international adj5 normali\$ adj5 ratio\$.)tw. (7635)
- 18 INR.tw. (8075)
- 19 exp Blood Coagulation Tests/ (40502)
- 20 (coagulation adj5 test).tw. (1021)
- 21 (clotting adj5 test).tw. (382)
- 22 exp Hematologic Tests/ (250409)
- 23 (h?ematological adj5 test\$.)tw. (1501)
- 24 exp Blood Grouping/ and Crossmatching/ (0)
- 25 (blood adj5 typing).tw. (1377)
- 26 (blood adj5 group\$.)tw. (61878)
- 27 (crossmatching adj5 blood).tw. (76)
- 28 serogrouping.tw. (451)
- 29 exp Platelet Count/ (21275)
- 30 (count\$ adj5 platelet).tw. (32287)
- 31 (platelet adj5 number\$.)tw. (3101)
- 32 (thrombocyte adj5 count).tw. (561)
- 33 (thrombocyte adj5 number).tw. (51)
- 34 exp Antibodies, Antinuclear/ (15516)
- 35 antinucle\$.tw. (9865)
- 36 "Anti-DNA".tw. (4017)
- 37 anas.tw. (2485)
- 38 (anti adj5 DNA).tw. (9787)
- 39 (gammaglobulin adj5 nucleoprotein adj5 reactive).tw. (0)
- 40 (nucle\$ adj5 antibod\$.)tw. (9436)
- 41 (nucle\$ adj5 antibod\$.)tw. (9436)
- 42 (platelet adj5 antibod\$.)tw. (4609)
- 43 exp Antibodies, Antiphospholipid/ (9033)
- 44 antiphospholipid.tw. (12619)
- 45 (antiserum adj5 phospholipid).tw. (3)
- 46 exp Thrombopoietin/ (2962)
- 47 thrombopoietin.tw. (3770)
- 48 megakaryocyte.tw. (5013)
- 49 thrombocytopoie\$.tw. (389)
- 50 (mpl adj5 ligand).tw. (270)
- 51 (mgdf adj5 factor).tw. (86)
- 52 exp Pathology, Molecular/ (1596)
- 53 (molecular adj5 patho\$.)tw. (29787)
- 54 (molecular adj5 diagnos\$.)tw. (23670)
- 55 (molecular adj5 etiology).tw. (1474)
- 56 exp Helicobacter pylori/ (34329)
- 57 (campylobacter adj5 pylori).tw. (1142)
- 58 (helicobacter adj5 nemestrinae).tw. (8)
- 59 (helicobacter adj5 pylori).tw. (38937)
- 60 exp HIV/ (97105)
- 61 hiv.tw. (295359)
- 62 (human adj5 immunodeficiency adj5 virus\$.)tw. (84720)
- 63 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 (364646)
- 64 test\$.tw. (2937473)
- 65 63 and 64 (75962)
- 66 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 65 (2179864)
- 67 exp Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic/ (5906)
- 68 exp Purpura, Thrombocytopenic/ (16302)
- 69 (purpura\$ adj5 thrombocytop\$.)tw. (12958)
- 70 (purpura\$ adj5 thrombopenic).tw. (596)
- 71 (thrombocytopeni\$ adj5 immune).tw. (5532)
- 72 (thrombocytop\$ adj5 autoimmune).tw. (2195)
- 73 (thrombocytop\$ adj5 idiopathic).tw. (5281)
- 74 werlhof\$.tw. (292)
- 75 itp.tw. (6633)
- 76 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 (23848)
- 77 66 and 76 (9085)
- 78 limit 77 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" (1426)
- 79 limit 77 to "reviews (maximizes specificity)" (69)
- Estrategia Medline Pregunta Tratamiento
- 1 'idiopathic thrombocytopenic purpura'/exp (13201)
- 2 'thrombocytopenic purpura'/exp (31805)
- 3 (purpura\* NEAR/5 thrombocytop\*):ab,ti (15104)
- 4 (purpura\* NEAR/5 thrombopenic):ab,ti (203)
- 5 (thrombocytopeni\* NEAR/5 immune):ab,ti (7651)
- 6 (thrombocytop\* NEAR/5 autoimmune):ab,ti (2862)
- 7 (thrombocytop\* NEAR/5 idiopathic):ab,ti (5997)
- 8 werlhof\*:ab,ti (121)
- 9 itp:ab,ti (9212)
- 10 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 (38270)
- 11 'corticosteroid'/exp (873994)
- 12 cortic\*:ab,ti (464586)
- 13 (adren\* NEAR/5 cort\*):ab,ti (29258)
- 14 (adren\* NEAR/5 steroid\*):ab,ti (9435)
- 15 adrenocorticosteroid:ab,ti (159)
- 16 (adreno\* NEAR/5 hormone\*):ab,ti (13271)
- 17 'glucocorticoid'/exp (666144)
- 18 gl?cocort\*:ab,ti (79082)
- 19 'dexamethasone'/exp (133232)
- 20 'dexamethasone derivative'/exp (136655)
- 21 dexamet?a\*:ab,ti (67175)
- 22 methylfluorprednisolone:ab,ti (0)
- 23 'prednisone'/exp (157342)
- 24 predniso\*:ab,ti (71149)
- 25 'methylprednisolone'/exp (82440)
- 26 methylpredniso\*:ab,ti (21505)
- 27 'drug pulse therapy'/exp (5178)
- 28 pulse:ab,ti AND ((therap\* NEAR/5 drug):ab,ti) (593)
- 29 'immunoglobulin'/exp (442246)
- 30 immunoglobulin\*:ab,ti (164761)
- 31 (globulin\* NEAR/5 immune):ab,ti (4997)
- 32 (antibody NEAR/5 protein):ab,ti (18327)
- 33 (gamma NEAR/5 globulin\*):ab,ti (7255)

34 gammaglobulin\*:ab,ti (2815)  
35 (immune NEAR/5 globin):ab,ti (17)  
36 immunogammaglobulin:ab,ti (14)  
37 immunoglobulin:ab,ti (1067)  
38 immunoprotein\*:ab,ti (243)  
39 'rhesus d antibody'/exp (3828)  
40 (anti\* NEAR/5 globulin):ab,ti (12019)  
41 (anti\* NEAR/5 plasma):ab,ti (35414)  
42 (anti\* NEAR/5 serum):ab,ti (114085)  
43 (anti NEAR/5 rho):ab,ti (193)  
44 (anti\* NEAR/5 rhesus):ab,ti (1682)  
45 'azathioprine'/exp (84925)  
46 'azathioprine derivative'/exp (54)  
47 az?thiop\*:ab,ti (22537)  
48 'danazol'/exp (8130)  
49 danazol:ab,ti (3028)  
50 'eltrombopag'/exp (1551)  
51 eltrombopag:ab,ti (973)  
52 'rituximab'/exp (60857)  
53 rituximab:ab,ti (33333)  
54 'romiplostim'/exp (1488)  
55 romiplostin:ab,ti (37)  
56 'splenectomy'/exp (34352)  
57 splenectom\*:ab,ti (25842)  
58 (spleen NEAR/5 resection):ab,ti (410)  
59 'vinblastine'/exp (34273)  
60 vinblastin\*:ab,ti (10774)  
61 vinc\*:ab,ti (38950)  
62 leukoblastin:ab,ti (0)  
63 vinleucoblastine:ab,ti (0)  
64 vlb:ab,ti (436)  
65 'vincristine'/exp (93974)  
66 leurocristine:ab,ti (11)  
67 'ascorbic acid'/exp (88088)  
68 (vitamin NEAR/5 c):ab,ti (24726)  
69 ascorb\*:ab,ti (47070)  
70 antiscorbutic:ab,ti (69)  
71 xyloascorbic:ab,ti (5)  
72 sodascorbate:ab,ti (0)  
73 'tranexamic acid'/exp (10094)  
74 (tran?exa\* NEAR/5 acid):ab,ti (36)  
75 amc?a:ab,ti (133)  
76 (aminomethyl\* NEAR/5 acid):ab,ti (865)  
77 'etamsylate'/exp (536)  
78 et?amsylate:ab,ti (123)  
79 (diphenolsulfo\* NEAR/5 diethylamine):ab,ti (0)  
80 'mycophenolic acid'/exp (13877)  
81 mycophenol\*:ab,ti (20708)  
82 'cyclosporin'/exp (74972)  
83 c?closporin\*:ab,ti (63967)  
84 'dapson'/exp (17414)  
85 dapson\*:ab,ti (5393)  
86 dadps:ab,ti (28)  
87 sulfon\*:ab,ti (60791)  
88 sulfadione:ab,ti (0)  
89 'rapamycin'/exp (45678)  
90 sirolimus:ab,ti (11954)  
91 rapamycin:ab,ti (28958)  
92 'cyclophosphamide'/exp (196179)  
93 'cyclophosphamide derivative'/exp (245)  
94 cyclophospha\*:ab,ti (63943)  
95 cyclofosfamid\*:ab,ti (90)  
96 cytophospha\*:ab,ti (6)  
97 'mercaptopurine'/exp (25287)  
98 mercaptopurine:ab,ti (5702)  
99 'thrombocyte transfusion'/exp 15740  
100 (platelet NEAR/5 transfusion\*):ab,ti (9063)  
101 (thrombocyt\* NEAR/5 transfusion):ab,ti (1046)  
102 'bone marrow transplantation'/exp (62281)  
103 (bone NEAR/5 marrow):ab,ti (266137)  
104 wait:ab,ti (19830)  
105 watch:ab,ti (9193)  
106 observat\*:ab,ti (888033)  
107 expect\*:ab,ti (584752)  
108 'vitamin k group'/exp (26870)  
109 (vitamin NEAR/5 k):ab,ti (18170)  
110 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17  
OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR  
#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30  
OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR  
#37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43  
OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR  
#50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56  
OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR  
#63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69  
OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR  
#76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82  
OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR  
#89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95  
OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR  
#102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107  
OR #108 OR #109 (3903807)  
111 #10 AND #110 (22101)  
112 #10 AND #110 AND ([cochrane review]/lim OR  
[systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) (215)

## ANEXO 3. PERFILES DE EVIDENCIA GRADE

### DIAGNÓSTICO

#### Pregunta: Laboratorios en pacientes con PTI crónico comparado con laboratorios en pacientes con PTI en remisión para

Configuración: pacientes pediátricos recién diagnosticados con púrpura trombocitopénica idiopática

Bibliografía: 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.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Laboratorios en pacientes con PTI crónico	Laboratorios en pacientes con PTI en remisión	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Conteo plaquetario mayor o igual a 10 x 10E9/L*												
6	estudios observacionales	serio <sup>b</sup>	no es serio	muy serio <sup>c</sup>	no es serio	ninguno	164/293 (56.0%)	299/773 (38.7%)	OR 2.00 (1.52 a 2.64)	171 más por 1.000 (de 103 más a 238 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICAL
Conteo plaquetario mayor o igual a 20x 10E9/L*												
6	estudios observacionales	serio <sup>b</sup>	no es serio	muy serio <sup>c</sup>	no es serio	ninguno	173/349 (49.6%)	338/961 (35.2%)	OR 2.15 (1.63 a 2.83)	187 más por 1.000 (de 118 más a 254 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICAL
Conteo de leucocitos menor a 6,25 X10E9/L*												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Laboratorios en pacientes con PTI crónico	Laboratorios en pacientes con PTI en remisión	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	estudios observacionales	serio <sup>b</sup>	no es serio	muy serio <sup>d</sup>	serio <sup>a</sup>	ninguno	38/110 (34.5%)	53/263 (20.2%)	OR 2.31 (1.20 a 4.44)	167 más por 1.000 (de 31 más a 327 más )	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICAL
Conteo de linfocitos menor a 3,05 x 10E9/L <sup>a</sup>												
2	estudios observacionales	serio <sup>b</sup>	no es serio	muy serio <sup>d</sup>	no es serio	ninguno	66/110 (60.0%)	75/263 (28.5%)	OR 3.79 (2.37 a 6.07)	317 más por 1.000 (de 201 más a 423 más )	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICAL
Anticuerpos anti nucleo - ANA's <sup>a</sup>												
3	estudios observacionales	serio <sup>b</sup>	no es serio	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	ninguno	47/170 (27.6%)	27/339 (8.0%)	OR 2.87 (1.57 a 5.24)	119 más por 1.000 (de 40 más a 232 más )	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICAL
Anticuerpos antiplaquetarios <sup>a</sup>												
2	estudios observacionales	serio <sup>b</sup>	no es serio	muy serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	ninguno	23/106 (21.7%)	8/36 (22.2%)	OR 0.73 (0.26 a 2.07)	50 menos por 1.000 (de 149 más a 153 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICAL

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

## Explicaciones

- a. No especificado
- b. Los estudios incluidos presentaron alto riesgo de sesgo de desempeño en la definición de los predictores y los criterios del tipo de PTI
- c. Evaluación del conteo plaquetario de forma categórica y en desenlace
- d. Evaluación del conteo de leucocitos de forma categórica y en desenlace
- e. Intervalo de confianza del estimador de resumen cruza por 1,25
- f. Evaluación del conteo de linfocitos de forma categórica y como desenlace
- g. Evaluación del marcador como desenlace
- h. Bajo tamaño de muestra, amplio intervalo de confianza del estimador de resumen, el cual cruza por 0,75 y 1,25

## Pregunta: ¿debería usarse anticuerpos antiplaquetas para diagnosticar PTI en niños?

Sensibilidad	0.66 (95% CI: -- a --)
Especificidad	0.85 (95% CI: -- a --)

Prevalencias	0.00001%	0.000125%
--------------	----------	-----------

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes )	Diseño de estudio	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested		Test accuracy CoE
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 0.00001%	probabilidad pre-test de 0.000125%	
<b>verdaderos positivos</b> (pacientes con )	Estudios pacientes	Estudio de exactitud de casos y controles	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	⊕⊕○○ BAJA
<b>Falsos negativos</b> (pacientes incorrectamente clasificados de no tener )								0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	
<b>Verdaderos negativos</b> (pacientes sin )	Estudios pacientes	Estudio de exactitud de casos y controles	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio		847 (0 a 0)	847 (0 a 0)	-
<b>Falsos positivos</b> (pacientes clasificados incorrectamente como )								153 (1000 a 1000)	153 (1000 a 1000)	

### Explicaciones

a. Existe una diferencia de tiempo entre la prueba índice y el estándar de referencia. Alto riesgo de sesgo de selección y alto riesgo de sesgo de reporte selectivo.

## Pregunta: Pruebas genéticas en pacientes con PTI crónico comparado con pruebas genéticas en pacientes con PTI en remisión

Configuración: Pacientes menores de 18 años recién diagnosticados con PTI

Bibliografía: 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.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pruebas genéticas en pacientes con PTI crónico	pruebas genéticas en pacientes con PTI en remisión	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Frecuencia de DNTM3B 579 T/G*												
2	estudios observacionales	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	muy serio <sup>c</sup>	toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto.	213/330 (64.5%)	55/88 (62.5%)	OR 1.08 (0.64 a 1.82)	18 más por 1.000 (de 109 menos a 127 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICAL
Frecuencia de FCyR11a-131 H/R*												
3	estudios observacionales	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto.	167/234 (71.4%)	89/160 (55.6%)	OR 1.39 (0.83 a 2.33)	79 más por 1.000 (de 46 menos a 189 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICAL
Frecuencia de FCyR11a-158 F/V*												
3	estudios observacionales	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	muy serio <sup>c</sup>	toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto.	129/240 (53.8%)	80/154 (51.9%)	OR 0.86 (0.54 a 1.38)	38 menos por 1.000 (de 79 más a 151 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICAL

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

## Explicaciones

- a. No aplica
- b. Los estudios incluidos presentaron alto riesgo de sesgo de desempeño por la clasificación del tipo de población. Posible riesgo de sesgo de confusión
- c. Amplio intervalo de confianza del estimador de resumen, el cual cruza por 0,75 y 1,25
- d. Amplio intervalo de confianza del estimador de resumen, el cual cruza por 1,25

## Pregunta: Aspirado de Médula Osea en ITP típica comparado con Aspirado de Médula ósea en ITP atípica en pacientes con sospecha de otra patología

Configuración: Pacientes con PTI típica o atípica

Bibliografía: Calpin C, Dick P, Poon A, Feldman W. Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Aspirado de Médula Osea en ITP típica	Aspirado de Médula ósea en ITP atípica	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Riesgo de Leucemia <sup>a</sup>												
1	estudios observacionales	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	serio <sup>c</sup>	no es serio	toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto.	0/332 (0.0%)	3/152 (2.0%)	no estimable		⊕○○○ MUY BAJA	CRITICAL
Aplasia medular												
1	estudios observacionales	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	serio <sup>c</sup>	no es serio	toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto.	1/332 (0.3%)	7/332 (2.1%)	no estimable		⊕○○○ MUY BAJA	

CI: Intervalo de confianza

### Explicaciones

- a. No aplica
- b. Alto riesgo de selección y confusión
- c. Diferencias relevantes en las intervenciones y los desenlaces y el diseño

## TRATAMIENTO PTI AGUDA EN NIÑOS

Pregunta: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de IG anti-D comparado con IG IV para PTI en niños?

Bibliografía: Mohsen S, El Alfy Galila M, Mokhtar Mohamed A.M, El-Laboudy Ahmed Samy Khalifa. Randomized Trial of Anti-D Immunoglobulin versus Low- Dose Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Childhood Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Acta Haematol 2006;115:46-52 y Shahgholi E, Vosough P, Sotoudeh K, Arjomandi K, Ansari S, Salehi S, Faranoush M, Ehsani MA. Intravenous immune globulin versus intravenous anti-D immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura. Indian J Pediatr. 2008 Dec;75(12):1231-5

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	IG anti-D	IG IV	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta plaquetar a 72 horas												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	muy serio <sup>c</sup>	ninguno	24/60 (40.0%)	40/55 (72.7%)	RR 0.60 (0.32 a 1.12)	291 menos por 1.000 (de 87 más a 495 menos)	 MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta plaquetar a 7 días												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio <sup>b</sup>	no es serio	muy serio <sup>c</sup>	ninguno	41/60 (68.3%)	41/55 (74.5%)	RR 0.96 (0.54 a 1.72)	30 menos por 1.000 (de 343 menos a 537 más)	 MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos - no reportado												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

## Explicaciones

a. Sesgos de selección, sesgo de detección y atrición

b. I2 58%

c. Tamaño de muestra muy pequeño

## Pregunta: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de dosis altas de IG comparado con Dosis bajas de IG para PTI aguda en niños?

Bibliografía: Qin Y, Zhou T, Su L, et al. The efficacy of different dose intravenous immunoglobulin in treating acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of 13 randomized controlled trial. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2010, 21:713-721

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Dosis altas de IGIV	Dosis bajas de IGIV	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tasa de efecto curativo (conteo de plaquetas entre 50 y 100*10 <sup>9</sup> /L por 2 meses, cesación o mejoramiento del sangrado)												
8	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	no es serio	ninguno	188/228 (82.5%)	199/241 (82.6%)	RR 1.00 (0.61 a 1.63)	0 menos por 1.000 (de 322 menos a 520 más)	 BAJA	CRÍTICO
Tiempo de sangrado												
5	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	ninguno	103	115	-	MD 0.02 más alto. (0.35 menor a 0.38 más alto.)	 MUY BAJA	CRÍTICO

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Dosis altas de IGIV	Dosis bajas de IGIV	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Conteo de plaquetas en la primera semana de tratamiento												
3	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	muy serio <sup>c</sup>	ninguno	49	53	-	MD 8.45 menor (37.55 menor a 20.65 más alto.)	 MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos												
4	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	ninguno	NR	NR	OR 0.53 (0.21 a 1.33)	1 menos por 1.000 (de 0 menos a 1 menos)	 MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media; OR: Razón de momios

## Explicaciones

- a. De acuerdo a la escala de Jadad los estudios incluidos tienen una calificación entre 2y 3
- b. Incluye 9 estudios en niños y 6 en adultos
- c. Tamaño de muestra pequeño

## Pregunta: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los Corticoesteroides comparado con Inmunoglobulina para PTI aguda en niños?

Bibliografía: Beck C, Nathan P, Parkin P et al. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Pediatr 2005;147:521-7

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Corticoesteroides	Inmunoglobulina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Aumento de conteo de plaquetas (mayor a 20000/L) 48 horas despues del tratamiento												
6	ensayos aleatorios	muy serio *	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	123/207 (59.4%)	159/194 (82.0%)	RR 0.74 (0.65 a 0.85)	213 menos por 1,000 (de 123 menos a 287 menos)	 BAJA	CRÍTICO
Aumento de conteo de plaquetas (mayor a 20000/L) 24 horas despues del tratamiento												
5	ensayos aleatorios	muy serio *	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	57/187 (30.5%)	66/137 (48.2%)	RR 0.63 (0.48 a 0.83)	178 menos por 1,000 (de 82 menos a 251 menos)	 BAJA	CRÍTICO
Aumento de conteo de plaquetas (mayor a 20000/L) 72horas despues del tratamiento												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Corticoesteroides	Inmunoglobulina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
5	ensayos aleatorios	muy serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	141/187 (75.4%)	162/172 (94.2%)	RR 1.00 (0.76 a 0.91)	0 menos por 1,000 (de 85 menos a 226 menos)	 MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

## Explicaciones

- a. Sesgos de selección, atrición, reporte, detección en todos los estudios (Puntaje Jadad promedio 2.0/5)
- b. Test de heterogeneidad chi 2 p:0.45

## Pregunta: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de altas dosis de dexametasona comparado con prednisona para PTI en población pediátrica?

Bibliografía: Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, Miller MC, Wang G, Noroozi N, Kelton JG, Arnold DM. 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.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Altas dosis de dexametasona	prednisona	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta global 6 meses o más después del tratamiento (adultos y niños)												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Altas dosis de dexametasona	prednisona	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
4	ensayos aleatorios	muy serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio <sup>c</sup>	ninguno	116/243 (47.7%)	93/216 (43.1%)	RR 1.16 (0.79 a 1.71)	69 más por 1.000 (de 90 menos a 306 más )	 MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta general a largo plazo con dosis bajas en niños con PTI primaria (prednisona estándar dosis vs dosis alta)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	muy serio <sup>c</sup>	ninguno	79/137 (57.7%)	80/139 (57.6%)	no agrupado	Ver comentario	 MUY BAJA	CRÍTICO
total de eventos adversos en niños con PTI primaria con dosis altas de corticosteroides												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	muy serio <sup>c</sup>	ninguno	88/125 (70.4%)	NR	no agrupado	Ver comentario	 MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

## Explicaciones

- a. No se desarrolló cegamiento, No se conoce el método de aleatorización, se presentó 6% de pérdidas en el seguimiento en uno de los estudios.
- b. La heterogeneidad es del 70%
- c. El número de pacientes es pequeño (125): no se presentan intervalos de confianza.

## TRATAMIENTO DE PTI CRÓNICA EN NIÑOS

### Pregunta: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de Rituximab para PTI primaria en niños?

Bibliografía: Liang Y, Zhang L, Gao J, Hu D, Ai Y. Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. PLoS One. 2012;7(5):e36698.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Rituximab		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tasa de respuesta a rituximab												
15	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	312		68% (IC 95% 58 – 77%)	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Duración de respuesta												
8	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>c</sup>	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	97	-	12.8 meses	no estimable	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta completa												
14	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	ninguno		-	39% (IC 95% 30-49%)	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

## Explicaciones

- a. Principalmente retrospectivos, falta de recolección completa de información
- b. Heterogeneidad I2 67.5%
- c. Divergencia en los resultados
- d. Tamaño de muestra pequeño
- e. Heterogeneidad I2 57%

## Pregunta: Eltrombopag comparado con Romiplostim para PTI persistente o crónica en niños

Bibliografía: 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

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Eltrombopag	Romiplostim	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta plaquetar general												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio *	serio *	ninguno	108/261 (41.4%)	71/261 (27.2%)	RR 0.57 (0.21 a 1.56)	117 menos por 1.000 (de 152 más a 215 menos )	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Respuesta plaquetar durable												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio *	muy serio <sup>a,b</sup>	ninguno	108/221 (48.9%)	42/221 (19.0%)	RR 2.48 (0.31 a 19.97)	281 más por 1.000 (de 131 menos a 1.000 más )	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Eltrombopag	Romiplostim	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sangrado clínicamente significativo												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio *	serio *	ninguno	108/242 (44.6%)	59/242 (24.4%)	RR 0.33 (0.12 a 0.89)	163 menos por 1.000 (de 27 menos a 215 menos )	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos												
4	ensayos aleatorios	no es serio	serio *	serio *	serio *	ninguno	107/197 (54.3%)	29/197 (14.7%)	RR 0.96 (0.66 a 1.39)	6 menos por 1.000 (de 50 menos a 57 más )	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Tratamiento de rescate												
5	ensayos aleatorios	no es serio	serio *	serio *	serio *	ninguno	108/261 (41.4%)	71/261 (27.2%)	RR 0.73 (0.20 a 2.73)	73 menos por 1.000 (de 218 menos a 471 más )	⊕○○○ MUY BAJA	

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

## Explicaciones

- a. Menos de 300 participantes
- b. Desbalance entre los grupos
- c. Heterogeneidad para ELT 73%)
- d. Heterogeneidad para ELT 69%
- e. Evidencia de metanálisis indirectos

## Pregunta: ¿cual es la eficacia y seguridad de Esplenectomia en niños con PTI crónica o persistente?

Bibliografía: Aladiji N, Santiago R, Pondarre A et al. Revisiting Splenectomy in Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura in the Era of New Therapies: The French Experience. J Blood Disorders Transf 2012, S:3

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Esplenectomia		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta completa												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>a</sup>	ninguno	60/78 (76.9%)		no agrupado	Ver comentario	 MUY BAJA	CRÍTICO
Sobrevida libre de recaída a 5 años												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>a</sup>	ninguno			HR 51 (37 a 64)	51 menos por 1.000 (de 37 menos a 64 menos)	 MUY BAJA	CRÍTICO

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Esplenectomía		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Complicaciones inmediatamente después de la cirugía												
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>a</sup>	ninguno	4/78 (5.1%)		no agrupado	Ver comentario	 MUY BAJA	

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos

## Explicaciones

a. Una cohorte de 78 niños

## Pregunta: ¿Cuál es el riesgo de adquirir PTI en niños por vacunas?

Bibliografía: Mantadakis E, Farmaki E, Buchanan G. Thrombocytopenic Purpura after Measles-Mumps-Rubella Vaccination: A Systematic Review of the Literature and Guidance for Management. J Pediatr 2010;156:623-8.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	vacunas		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Rango de Incidencia de Trombocitopenia asociada a Inmunización con Rubeola por cada 100.000 dosis de vacunas												
12	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación <sup>c</sup>	0.087	4	-	no estimable	 MUY BAJA	CRÍTICO
Incidencia de PTI 6 meses después de la segunda dosis de la vacuna												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	vacunas		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
6	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación <sup>c</sup>	0/131 (0.0%)		no agrupado	Ver comentario	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Porcentaje de pacientes con resolución de trombocitopenia mas de 6 meses												
9	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación <sup>c</sup>	160/172 (93.0%)		no agrupado	Ver comentario	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

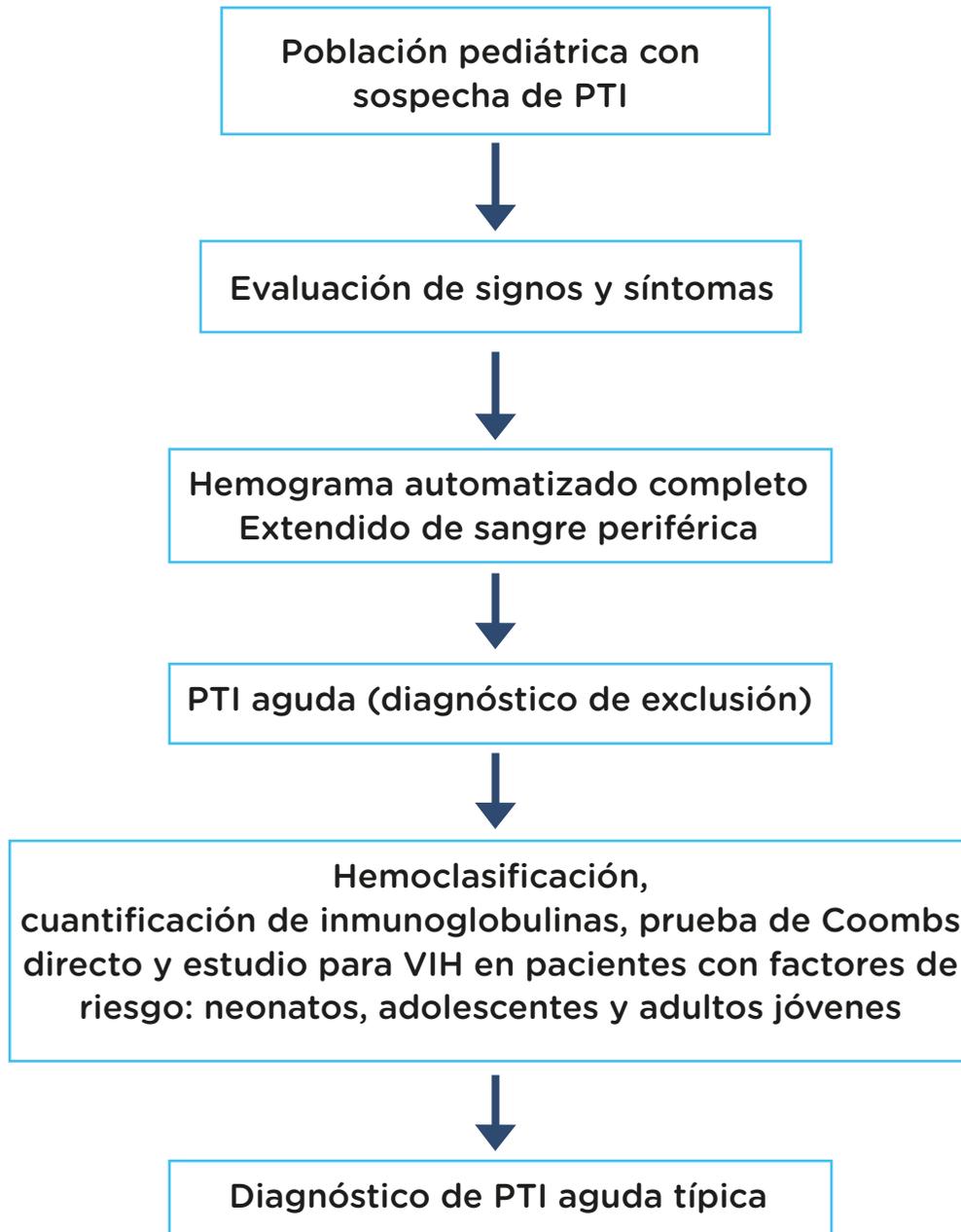
CI: Intervalo de confianza

## Explicaciones

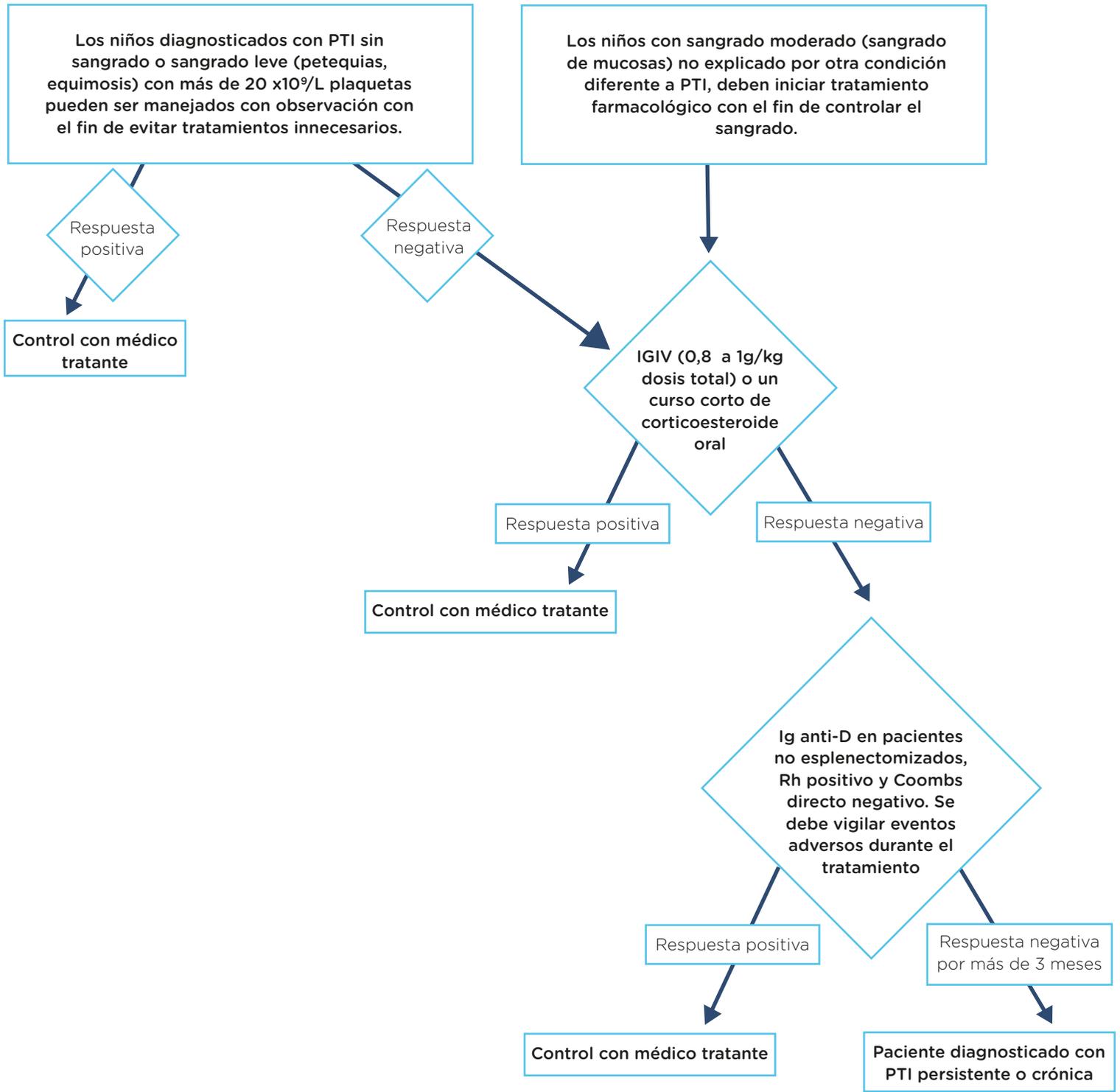
- a. Estudios de vigilancia activa y pasiva retrospectivos, casos y controles, no es claro el tiempo de medición
- b. Los estudios presentan asociación positiva y negativa
- c. No se evaluó sesgo de publicación con funnel plot
- d. 131 participantes en los cuales se midió el desenlace

## ALGORITMO DIAGNÓSTICO

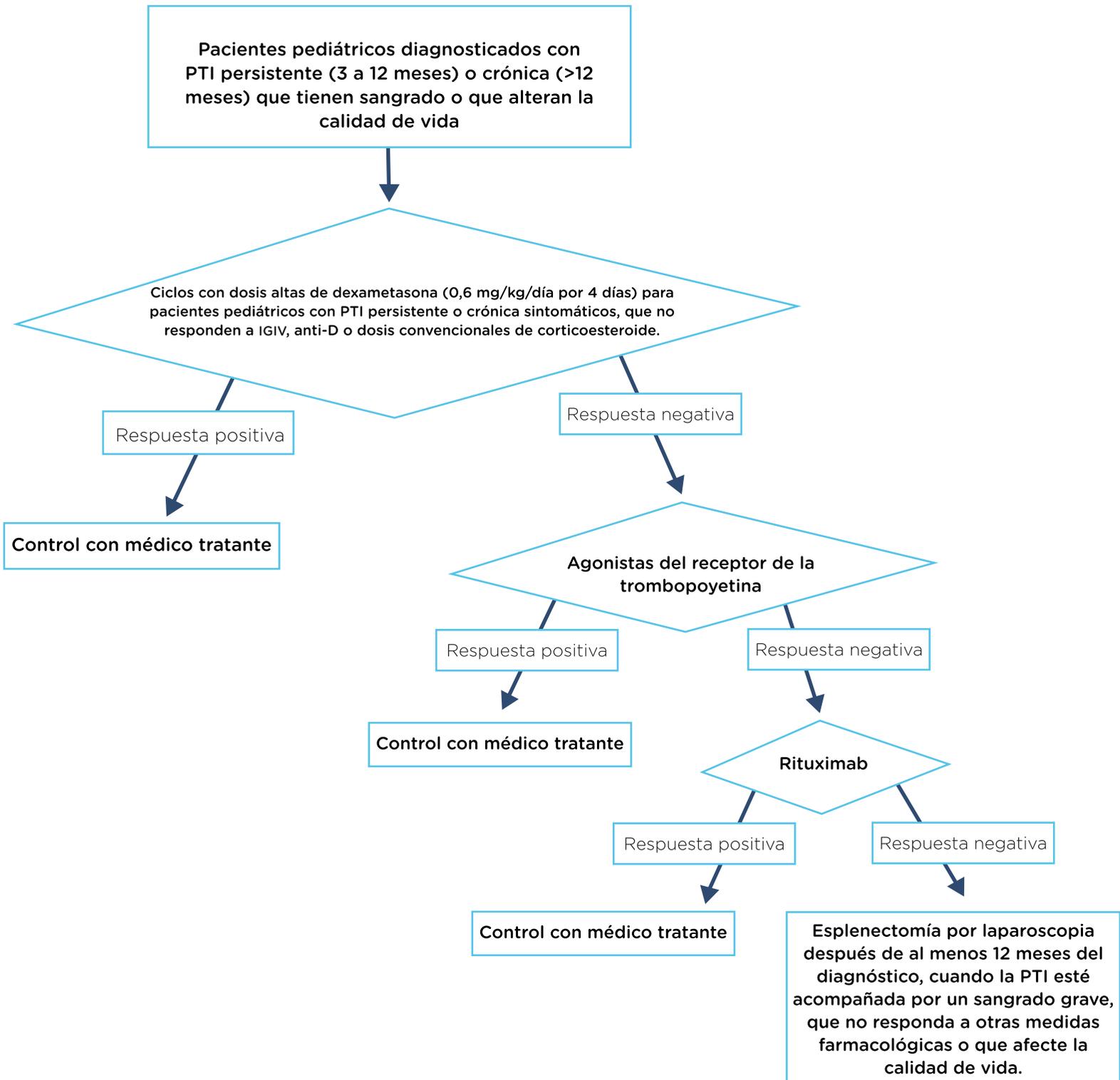
---



# ALGORITMO DE TRATAMIENTO PTI AGUDA

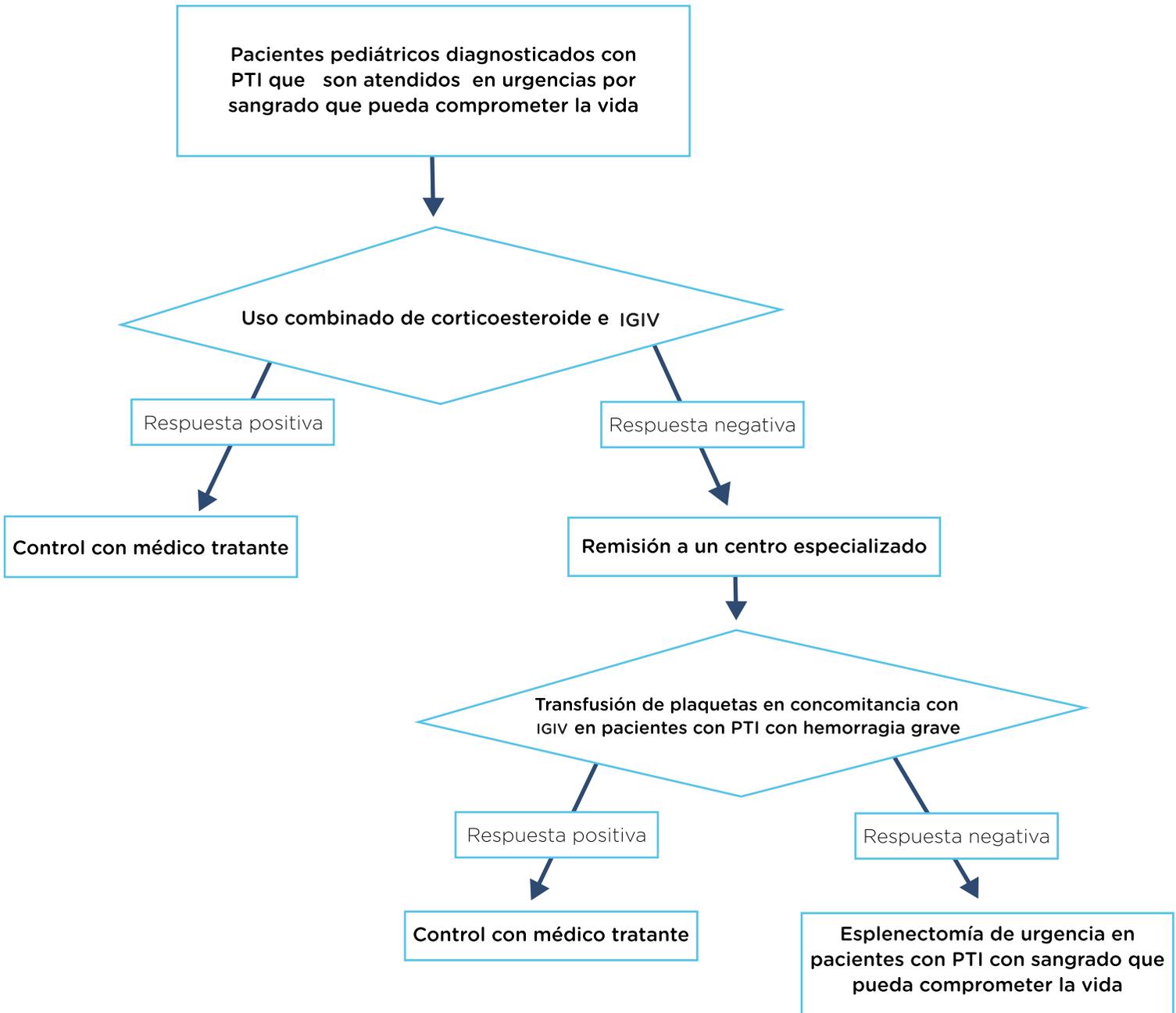


# ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE PTI PERSISTENTE O CRÓNICA



# ALGORITMO DE TRATAMIENTO URGENCIA EN PTI

---



# GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO DE **TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA (PTI)** EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

---

2018

