

HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA SERVICIO DE HEMATOLOGIA
PROTOCOLO DE TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA

1. AUTORES
2. REVISORES
3. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES
4. JUSTIFICACIÓN
5. ALCANCE
6. PROPÓSITO
7. OBJETIVO GENERAL
8. OBJETIVOS ESPECÍFICOS
9. ANTECEDENTES LOCALES DEL COMPORTAMIENTO DE LA ENFERMEDAD
10. NOMBRE DE LA ENFERMEDAD
11. EPIDEMIOLOGÍA
12. DEFINICIÓN
13. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
14. HALLAZGOS DE LABORATORIO
15. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
16. TRATAMIENTO
17. CRITERIOS DE REFERENCIA
18. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO
19. RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE Y FAMILIARES
20. MEDIDAS PREVENTIVAS
21. SEGUIMIENTO Y CONTROLES
22. REFERENCIAS
23. ANEXOS

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 2 de 18
	Título Protocolo de Trombocitopenia Inmune primaria	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Diana Cedeño, Dr. Antonio Alvarado	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Hilze Rodríguez, Servicio de Hematología	

1. AUTORES

Dra. Diana Cedeño, Pediatra Hematóloga. Dr. Antonio Alvarado Médico Residente de Hematología Pediátrica.

2. REVISORES

Dra. Hilze Rodríguez, Servicio de Hematología, Oficina de Calidad y Seguridad del Paciente.

3. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Tanto los autores como los revisores de este documento declaran que no existen conflictos de intereses.

4. JUSTIFICACIÓN

La trombocitopenia constituye una causa frecuente y variable de sangrado en la población infantil, esta puede ser de causa congénita o adquirida, se debe confirmar con un conteo plaquetario bajo en frotis de sangre periférica.

En la literatura científica global se han publicado de trombocitopenia inmune primaria (PTI) diversos factores de riesgos, distintos grados de hemorragia y diversidad en cuanto a la respuesta al tratamiento. Algo consistente en múltiples estudios es el bajo riesgo de sangrado que ponga en peligro la vida del paciente y la alta respuesta inicial al tratamiento, sin embargo, hay otros pacientes que no responden a las líneas terapéuticas convencionales y que tienden a la cronicidad, el manejo de estos pacientes es aún muy controvertido.^{1,2}

La patogenia de esta enfermedad se debe a la destrucción acelerada en sangre periférica y una producción inadecuada de plaquetas en la médula ósea mediada por autoanticuerpos, en la actualidad se conoce que hay una desregulación de linfocitos T que induce respuesta celular y humoral contra los antígenos en la superficie de las plaquetas.³⁻⁷ Hay evidencia de infección viral dos o tres semanas antes como condicionante de la respuesta inmune contra las glicoproteínas de las plaquetas, en el llamado *mimetismo molecular* en donde el sistema inmune del individuo reconoce el antígeno viral similar al antígeno plaquetario y por este mecanismo las plaquetas son destruidas.⁹

El diagnóstico se hace por exclusión y deben descartarse otras causas de trombocitopenia, por lo que se deberán realizar algunas pruebas adicionales según la historia de presentación y resultados a exámenes de primera línea.^{3,5,8}

El tratamiento se ha clasificado en tres líneas dependiendo de la respuesta, se basa en inmunosupresores (corticoides, inmunoglobulina, ciclosporina) individuales o combinados.^{1,3} Otras opciones terapéuticas son esplenectomía, estimulantes de trombopoyetina, anticuerpos monoclonales (Anti CD-20) y las transfusiones de plaquetas se reservan para situaciones de sangrado que ponen en peligro la vida.^{1-3,5,9,10}

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 3 de 18
	Título Protocolo de Trombocitopenia Inmune primaria	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Diana Cedeño, Dr. Antonio Alvarado	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Hilze Rodríguez, Servicio de Hematología	

En esta guía de atención pretendemos ofrecer una fuente de información actualizada basada en la evidencia científica y la literatura vigente para esta condición clínica en la población pediátrica.

5. ALCANCE

Este protocolo de atención está dirigido pacientes pediátricos de desde el nacimiento a 15 años con diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria.

6. PROPÓSITO

Ofrecer un protocolo de atención para que los Hematólogos Pediatras, Pediatras, Médicos Generales puedan realizar un correcto abordaje inicial, diagnóstico, tratamiento y seguimiento en pacientes pediátricos con PTI.

7. OBJETIVO GENERAL

Establecer un referente basado en consensos y estudios internacionales con la finalidad de unificar y mejorar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los niños desde el nacimiento a 15 años con diagnóstico de PTI en Panamá.

8. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Detectar grupos en riesgo para PTI en niños.
- Identificar factores de riesgo para desarrollar PTI.
- Establecer los criterios diagnósticos consensuados en la actualidad.
- Identificar las manifestaciones clínicas y complicaciones más frecuentes en pacientes con PTI.
- Estandarizar los procesos, pruebas diagnósticas y estudios oportunos para esta enfermedad.
- Categorizar los criterios correctos de respuesta al tratamiento y seguimiento.
- Impactar de forma positiva para disminuir la morbi-mortalidad y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

9. ANTECEDENTES LOCALES DEL COMPORTAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

No hay datos publicados de esta condición clínica en Panamá. A nivel regional en un estudio descriptivo en Honduras en 47 pacientes pediátrico se encontró que 54% eran < 5 años, con 100% de respuesta a los 3 meses sin embargo 20% (9 evolucionaron a la cronicidad). Otro estudio en Nicaragua que siguió 206 pacientes demostró el 40.4% de los pacientes estaba entre 2-4 años, ligero predominio de sexo femenino 55.8% y el 47 % de los pacientes presentaron infección 4 semanas previas al diagnóstico, al menos el 50 % de los pacientes requirió tratamiento de primera línea con respuestas variables en el seguimiento.¹¹⁻¹²

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 4 de 18
	Título Protocolo de Trombocitopenia Inmune primaria	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Diana Cedeño, Dr. Antonio Alvarado	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Hilze Rodríguez, Servicio de Hematología	

10. NOMBRE DE LA ENFERMEDAD

Según CIE-10: D69 Púrpura y otras Afecciones Hemorrágicas
 D69.3 Púrpura Trombocitopénica Idiopática

A lo largo de los años se han reunido el Grupo Internacional de estudio de la PTI Pediátrica (ICIS-Intercontinental Childhood ITP Study Group 2007), El Grupo Internacional de Trabajo (IGW – International Working Group 2009) y el tercer grupo es la Asociación Americana de Hematología (ASH) que ha publicado tres guías clínicas en 1996, 2011 y 2019, el resultado de todos estos consensos dan los lineamientos actuales que tenemos para esta enfermedad.^{1,3,13-15} Se decide cambiar el nombre de “trombocitopenia inmune idiopática” a “trombocitopenia inmune primaria” (PTI), ya que este resalta el mecanismo inmunológico de la enfermedad, al decir primaria se refiere a ausencia de cualquier indicador obvio y/o subyacente como causa de la trombocitopenia, el termino purpura se eliminó ya que muchos pacientes tienen sangrado mínimo o ausente.^{1,15}

11. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual global en niños es de 3.9 /100 000 habitantes al año, reportando variaciones entre 1.9 a 6.4 por 100 000 casos al año, parece no haber diferencias en cuanto a sexo.^{8, 16}

Esta enfermedad se puede presentar a cualquier edad pero se ha observado en todas las series mayor incidencia en menores de 5 años (rango de 2 a 5 años) y ligero predominio en niños en este grupo etario.^{12,17-19} La serie más grande publicada corresponde al registro internacional para PTI que incluyo 2000 pacientes ente 1mes y 16 años, este demostró un leve predominio de 1.7 a 1 de hombres respecto a mujeres, el cual se hizo mínimo en niños mayores de esta edad.⁸ La mortalidad es baja 0.2-3% y en muchas series no se reporta.^{5,16}

12. DEFINICIÓN

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una condición clínica hematológica benigna, que se caracteriza por trombocitopenia aislada de origen autoinmune con un conteo de plaquetas < 100 x10⁹/L en ausencia de una causa que explique la trombocitopenia, en el que hay una destrucción acelerada de las plaquetas y una producción inadecuada en la medula ósea mediada por autoanticuerpos.^{1-3,13,14}

13. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Trombocitopenia con conteo plaquetario < 100 x10⁹/ L verificado en frotis de sangre periférica en ausencia de otros problemas o enfermedades que la justifiquen (ver figura 1, algoritmo 1).^{1,3}

La manifestación clásica en PTI son petequias (“sangrado seco”) se presenta hasta en 86%, seguido en un 40% de los casos por sangrado muco-cutáneo gingivorragia leve y epistaxis (“sangrado húmedo”). Clásicamente vamos a tener erupción petequial,

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 5 de 18
	Título Protocolo de Trombocitopenia Inmune primaria	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Diana Cedeño, Dr. Antonio Alvarado	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Hilze Rodríguez, Servicio de Hematología	

hematomas y/o sangrado de mucosas solas o combinadas en un niño por lo demás sano.⁸ El riesgo de sangrado grave que ponga en peligro la vida del paciente es bajo, pero aumenta con conteos de plaquetas bajos (< 30 000).¹⁰ Hay pacientes que pueden presentar sangrado digestivo, menorragia, hematuria y hemorragia intracerebral (HIC).^{1, 5, 10, 16}

A lo largo de los años se han utilizado diferentes escalas para clasificar las hemorragias sin llegar a un consenso en el uso de las mismas, una de las más usadas es la Clasificación de Bolton-Maggs y la Escala de Sangrado de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en donde existen 4 grupos: Grado 0: Sangrado ausente, Grado 1: Petequias; Grado 2: equimosis y/o moderada pérdida de sangre; Grado 3: Hemorragia de mucosa mayor y sangrado sin secuelas; Grado 4: hemorragia grave con compromiso vital.^{20, 21} Un estudio de 200 niños con PTI demostró que presentar sangrado grado 3 al momento inicial aumenta las probabilidades de sangrado grave el primer mes (17%).²

El riesgo de hemorragia grave que ponga en peligro la vida o que cause inestabilidad hemodinámica como ya se ha descrito es bajo, un registro de 2540 niños seguidos durante 6 meses informó 3 episodios (0,17%) de HIC, los tres pacientes presentaron un recuento de plaquetas <20 × 10⁹ / L en el momento del diagnóstico.¹⁹ Un estudio siguió a 1682 niños durante un mínimo de 6 meses y determinó que solo 3 (0.2%) desarrollaron HIC, otra serie de 500 niños con plaquetas < 20x10⁹/L no reportó sangrado grave.^{1, 22} También se puede presentar epistaxis grave (5-15 minutos de duración), sangrado digestivo y genitourinario (< 3%).⁸

Es importante valorar manifestaciones clínicas de causas secundarias de trombocitopenia como fiebre, dolor óseo o articular, esplenomegalia, antecedentes familiares de trombocitopenia, factores de riesgo de infección virales, anomalías morfológicas esqueléticas y tejidos blandos, alteraciones renales, alteraciones neurológicas, erupción no petequiral; linfadenopatía o anemia sin causa que la explique, si el recuento de glóbulos blancos es anormal o una morfología en el frotis de sangre periférica que no es típica de la PTI, de encontrarse estas alteraciones están indicadas pruebas adicionales, como la evaluación de la médula ósea entre otros exámenes para descartar otros trastornos. Sin embargo, si los hallazgos del paciente son típicos de la PTI, no es necesario realizar más pruebas.^{1, 3, 22} En la historia se debe documentar la ingesta de fármacos que puedan inducir trombocitopenia.^{8, 9} En lactantes menores de 1 año que presenten trombocitopenia, infecciones a repetición y citopenias inmunes se puede estar frente a una inmunodeficiencia primaria.^{1, 23}

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 6 de 18
	Título Protocolo de Trombocitopenia Inmune primaria	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Diana Cedeño, Dr. Antonio Alvarado	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Hilze Rodríguez, Servicio de Hematología	

14. HALLAZGOS DE LABORATORIO

En cuanto a los hallazgos de laboratorio en PTI no existe un único examen que pueda establecer el diagnóstico puesto que este es de exclusión y va a estar influenciado por los antecedentes del paciente, tiempo de evolución, manifestaciones clínicas. Se va a realizar un diagnóstico presuntivo de PTI si la evaluación de la biometría hemática (BHC) se tiene trombocitopenia verificada en frotis de sangre periférica y el resto de los hallazgos son normales o no explican otra etiología para la trombocitopenia.^{15,23}

El conteo junto a la morfología de las plaquetas y presencia o ausencia de aglutinación plaquetaria, se debe evaluar junto con el volumen plaquetario medio (VPM), así como si está asociada a cualquier otra citopenia (anemia y/o leucopenia). El VPM elevado o variable (rango 7-10 fL) es compatible con etiología destructiva incluida PTI, sin embargo, valores sostenidos más altos de lo normal puede sugerir síndromes de macrotrombocitopenia.²⁴

El aspirado de médula ósea en un paciente con presentación típica de PTI no está indicado, sin embargo, se debe realizar cuando el paciente tiene citopenias asociadas, alteraciones en el examen físico (fiebre, pérdida de peso, dolor óseo), refractariedad al tratamiento de primera línea (corticoides, inmunoglobulina) y algunos grupos lo sugieren antes de esplenectomía.^{1,3,10,15,19,24} Estudios genéticos son necesarios en malignidades y cuando se cursa con trombocitopenia crónica o refractaria para descartar síndromes hereditarios de insuficiencia de médula ósea.²³

Las pruebas para procesos infecciosos principalmente detección de la infección por *Helicobacter pylori*, preferiblemente con la prueba de aliento con urea o la prueba de antígeno en heces, debe considerarse en el estudio de pacientes refractarios en áreas geográficas donde la prevalencia es alta.^{13,18}

En la tabla 1 se muestran las pruebas básicas y potenciales que se pueden realizar según los resultados primarios y evolución del paciente.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 7 de 18
	Título Protocolo de Trombocitopenia Inmune primaria	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Diana Cedeño, Dr. Antonio Alvarado	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Hilze Rodríguez, Servicio de Hematología	

Tabla 1. Recomendaciones para el Diagnóstico de PTI en niños.

Evaluación Básica	Exámenes de utilidad potencial	Exámenes de beneficios no demostrados
Historia Clínica Antecedentes familiares Examen Físico	Anticuerpo específico para glicoproteínas Anticuerpo antifosfolípido	Trombopoyetina Plaquetas reticuladas Inmunoglobulina
Hemograma Completo Recuento de Reticulocitos Frotis de Sangre Periférica *Medición Cuantitativa de nivel de inmunoglobulinas Aspirado de Médula Ósea (casos seleccionados) Grupo sanguíneo Combs directo ¥ Helicobacter pylori HIV Hepatitis C	Anticuerpo anti tiroideo Anticuerpo antinucleares PCR para parvovirus y CMV Otras serologías según el caso	G asociada a las plaquetas Tiempo de sangrado Estudio de supervivencia de las plaquetas

*La medición cuantitativa del nivel de inmunoglobulinas debería ser considerada en niños con PTI y se recomienda en los niños con PTI persistente o crónica como parte de una reevaluación.

¥ Depende del área geográfica y la prevalencia regional de Helicobacter pylori.

Fuente: Provan D, Stasi R, Newland A, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood, 14 January 2010. Volume 115, Number 2 Pag: 168-186.

15. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En un estudio realizado por Kuhne y colaboradores del grupo ICIS, registraron 1784 niños de los que 69 (3.9%) presentaron comorbilidades gastrointestinales, cardiovasculares, esplenomegalia, cáncer y alteraciones tiroideas.²² Aproximadamente el 20 % de los niños con PTI desarrollan PTI crónica, se han identificado algunos factores de riesgo como ser adolescente (>10 años), presentación insidiosa, ausencia de infección como desencadenante o vacunación (MMR) y pocas manifestaciones en el diagnóstico inicial.^{2,7,22} En estos pacientes hay que corroborar el diagnóstico y deben someterse a laboratorios específicos para descartar causas secundarias de trombocitopenia como infección crónica, inmunodeficiencia, autoinmunidad, trastornos inflamatorios sistémicos.¹⁰ Hay registros que reportan entre 35-50% de remisión espontánea después de meses o años de PTI crónica, otras series indican que luego de 2 años de PTI crónica hasta 32 %

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 8 de 18
	Título Protocolo de Trombocitopenia Inmune primaria	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Diana Cedeño, Dr. Antonio Alvarado	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Hilze Rodríguez, Servicio de Hematología	

de pacientes persisten con plaquetas < 20 000/μL con grados de comorbilidad variables.^{10,35}

Es necesario estudiar y descartar otras causas secundarias de trombocitopenia (Ver tabla 2).

Tabla 2. Causas de trombocitopenia y PTI Secundaria.

De Mecanismo No Inmune	De Mecanismo Inmune
Trombocitopenias congénitas, síndrome de Bernard-Soulier, enfermedad de von Willebrand IIb, enfermedades relacionadas con MYH9	<ul style="list-style-type: none"> •Púrpura postransfusional y trombocitopenia aloinmune • Trombopenia inmune por fármacos • Vacunaciones recientes • Infección por VIH, VHC.
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades de la médula ósea: síndromes mielodisplásicos, leucemias, anemia aplásica, infiltración medular 	Otras infecciones
<ul style="list-style-type: none"> •Púrpura trombótica trombocitopénica y otras microangiopatías trombóticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Asociada a otras enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso, síndrome antifosfolípido, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades tiroideas, entre otras
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatopatía crónica 	<ul style="list-style-type: none"> • Asociada a inmunodeficiencia común variable y síndrome linfoproliferativo autoinmune
<ul style="list-style-type: none"> • Tóxicos ambientales 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia pos trasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos
<ul style="list-style-type: none"> • Trombopenia inducida por fármacos 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndromes linfoproliferativos

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 9 de 18
	Título Protocolo de Trombocitopenia Inmune primaria	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Diana Cedeño, Dr. Antonio Alvarado	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Hilze Rodríguez, Servicio de Hematología	

16. TRATAMIENTO

La decisión de ofrecer tratamiento a un paciente con reciente diagnóstico de PTI se basan en la presencia de hemorragias y en determinadas ocasiones las cifras de plaquetas.³ En algunos casos también puede influir en la decisión terapéutica la situación social del niño y la capacidad de acceso a atención médica oportuna, en caso de cursar asintomáticos.²³

En algunos reportes un enfoque de manejo expectante se puede considerar en asintomáticos y cuyos conteos de plaquetas no sean muy bajos ($< 30 \times 10^9/L$) esto basado en evidencia que entre el 50-70% de pacientes con PTI pueden tener remisión espontánea en 3-6 meses con o sin tratamiento, el sangrado severo es poco frecuente y la terapia farmacológica tiene potenciales efectos adversos.² La última guía ASH para PTI del 2019 utiliza como punto de cohorte para iniciar tratamiento plaquetas $< 20 \times 10^9/L$ con las mismas consideraciones ya mencionadas.²³

Las estrategias de tratamiento consisten en estimular la producción de plaquetas, aumentar la vida media de las plaquetas y disminuir la naturaleza autorreactiva de la respuesta inmune al atacar la producción de anticuerpos autorreactivos y la destrucción de las plaquetas.⁶ El objetivo inicial del tratamiento de la PTI es revertir y evitar la hemorragia manteniendo la cifra de plaquetas en un nivel seguro (superior a $20-30 \times 10^9/L$) y no buscar cifras normales de plaquetas, la normalización del conteo plaquetario se evaluara en el seguimiento.^{1,3,23}

La clasificación de respuesta al tratamiento se puede ver en la tabla 3.^{1, 3,25}

Tabla 3. Nomenclatura para definir los criterios de respuesta en PTI

Remisión Completa (RC)	Recuento plaquetario $>100 \times 10^9/L$ medido en dos ocasiones > 7 días de diferencia, ausencia de hemorragia y mantenida > 6 semanas tras supresión del tratamiento.
Respuesta (R)	Recuento plaquetario $\geq 30 \times 10^9/L$, incremento en más de dos veces la cifra basal y ausencia de hemorragia. Medido en > 7 días de diferencia.
No Respuesta (NR)	Recuento plaquetario $<30 \times 10^9/L$ o incremento inferior a dos veces la cifra basal o presencia de síntomas hemorrágicos. Debe medirse en dos ocasiones con más de 1 día de diferencia.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 10 de 18
	Título Protocolo de Trombocitopenia Inmune primaria	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Diana Cedeño, Dr. Antonio Alvarado	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Hilze Rodríguez, Servicio de Hematología	

Perdida de respuesta	Recuento plaquetario $<100 \times 10^9/L$ o hemorragia (si RC previa) o recuento $<30 \times 10^9/L$ o menos de dos veces del valor basal o hemorragia (si R previa). Medido con más de 1 día de diferencia.
Cortico dependencia	Necesidad de dosis repetidas o mantenidas de glucocorticoides para mantener un recuento plaquetario $\geq 30 \times 10^9/L$ y/o evitar la hemorragia.
PTI refractaria	No alcanzar respuesta o pérdida de respuesta tras esplenectomía, con necesidad de tratamiento continuado para disminuir el riesgo de hemorragia.

Basado en las recomendaciones del Grupo de Trabajo Internacional para PTI.

En los pacientes con plaquetas $> 50 \times 10^9/L$ en general se recomienda observación y no iniciar tratamiento, excepto los que presenten hemorragia o van a cirugía (SNC u ocular); en las siguientes circunstancias se puede considerar indicado iniciar tratamiento: disfunción plaquetaria que facilite sangrado, necesidad de administrar anticoagulantes, en caso de presentar sangrado se debe buscar una causa secundaria.^{1,3,6,10} Los pacientes entre $30-50 \times 10^9/L$ suelen tener cursos estables y sin complicaciones hemorrágicas, se debe iniciar tratamiento solo si presentan sangrado o hay situaciones especiales (cirugías, técnicas invasivas, trauma).¹⁰ Para pacientes $< 20-30 \times 10^9/L$ está indicado el tratamiento independientemente de la presencia de hemorragia (Ver figura 2, algoritmo 2).^{1,3,10}

Se pueden restringir temporalmente las actividades físicas según sea el caso (actividades de contacto que aumenten el riesgo de lesión traumática).² En caso de requerir analgesia se recomienda no usar antiinflamatorios no esteroideos (AINES), en caso de ser necesarios su uso se deben llevar el nivel de plaquetas a valores ($> 30\ 000 \times 10^9/L$), al igual que considerar otro grupo de analgésicos (acetaminofén, opioides), valorando la respuesta clínica.²

Los tratamientos de primera línea incluyen los corticoides (prednisona y dexametasona) con los que se logra respuestas hasta 70-80%. La prednisona es el más usado a dosis de 0.5-2mg/kg/día con respuestas entre 2-10 días, con ciclos cortos 2-4 semanas, dependiendo de la respuesta; no hay evidencia que sustente el uso prolongado de corticoides para esta enfermedad.^{24,25} La inmunoglobulina (Ig) se indica en pacientes con hemorragia grave a 0.8-1g/kg día por 2 días o 400mg/kg/día por 5 días, con respuestas transitorias en torno a 90% en las primeras 24 horas hasta el día 7, pero limitadas a 2-6 semanas, se usa generalmente asociado a corticoides.^{3,10,24}

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 11 de 18
	Título Protocolo de Trombocitopenia Inmune primaria	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Diana Cedeño, Dr. Antonio Alvarado	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Hilze Rodríguez, Servicio de Hematología	

La segunda línea de tratamiento se utiliza en ausencia de respuesta a tratamiento de primera línea; la Inmunoglobulina anti-D IV: indicada en pacientes Rh+(se puede usar también en tratamiento de primera línea), a dosis de 50-75 µg/kg en dosis única, puede desencadenar hemólisis importante, por lo que debe monitorizarse (Hemoglobina, reticulocitos y bilirrubina indirecta), pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg/día por 3 días y dexametasona a 0.6 mg/kg/día en 1 dosis por 4 días cada mes. Por lo general se debe utilizar en pacientes con PTI que duran >3 meses, o antes si el conteo plaquetario es bajo y persiste clínica de sangrado.^{1,3}

Hay pacientes con PTI que va a requerir una tercera línea de tratamiento indicados en caso de fracaso de los tratamientos anteriores en pacientes con clínica hemorrágica activa o factores de riesgo y trombocitopenia persistente o crónica con recuentos inferiores a $30 \times 10^9/L$ estos son esplenectomía, anticuerpos monoclonales (rituximab anti-CD20), estimulantes del receptor de trombopoyetina TPO (romiplostin, eltrombopag). La esplenectomía está indicada en PTI de reciente diagnóstico y con hemorragia que ponga en peligro la vida, al igual que en pacientes refractarios a tratamiento previo, preferiblemente en niños > 5 años.^{1,15,24} Los estimulantes de receptores de TPO están recomendados en pacientes con PTI refractaria, cuando la esplenectomía no es posible y se desea mejorar la calidad de vida en pacientes que no responden a otras líneas de tratamiento.⁵ El rituximab se puede usar en sangrado continuo, como alternativa a esplenectomía o en los que esta ha fallado, este fármaco elimina los linfocitos CD-20+, aumenta los linfocitos T reguladores y previene la acción de linfocitos T auto reactivos. Las tasas de respuesta de rituximab han sido variables en 1 año de seguimiento un estudio prospectivo multicéntrico de 4 dosis semanales de rituximab (375 mg/m^2) solo 8 de 36 pacientes mantuvieron recuentos de plaquetas por encima de $50 \times 10^9/L$, otro estudio demostró que hay mejor respuesta en mujeres adolescentes con PTI crónica.^{1,23}

En situaciones de urgencia con riesgo vital, como hemorragias del SNC u otras hemorragias que comprometan la vida del paciente, se recomienda administrar sucesivamente: metilprednisolona IV 10 mg/kg en bolo, seguida de Ig IV 400 mg/kg, plaquetas 1 unidad cada 5-10 kg, nueva dosis de Inmunoglobulina IV 400 mg/kg, valorando finalmente según la respuesta y si es necesaria una esplenectomía urgente.^{1,3} En algunos casos con riesgo vital el uso de factor VII recombinante y agentes antifibrinolíticos (ácido tranexámico, ácido épsilon aminocaproico) en las dosis convencionales pueden ser una opción combinada con las recomendaciones previas dadas.²

La esplenectomía sigue siendo el tratamiento de tercera línea y en pacientes refractarios que cursa con alta tasa de respuesta en Pediatría (64-70%), siempre con previa inmunización completa para gérmenes encapsulados al menos dos semanas antes de la cirugía en caso de que sea programada, e identificando la presencia de bazo accesorio que se puede presentar hasta 5-15% de la población en la cavidad abdominal, se recomienda también en casos graves de riesgo vital y PTI crónica. En la Guía ASH 2019

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 12 de 18
	Título Protocolo de Trombocitopenia Inmune primaria	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Diana Cedeño, Dr. Antonio Alvarado	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Hilze Rodríguez, Servicio de Hematología	

se recomienda con un bajo nivel de evidencia agonista de receptor TPO, rituximab y luego valorar esplenectomía en los pacientes con clínica de sangrado no grave, que no responden a terapia de primera línea, esta solo considera terapia de primera línea (corticoides, inmunoglobulina) y segunda línea el resto de las terapias mencionadas (TPO, rituximab, esplenectomía).²³

Se recomienda evaluación por un Pediatra Hematólogo en los pacientes que no tiene respuesta a las 24-72 horas de iniciado el tratamiento, si hay dudas diagnósticas, si la presentación clínica es inusual o hay otras alteraciones que pueden sugerir sea otra la causa de la trombocitopenia. La preparación para cirugía o procedimiento invasivo se debe realizar en caso de ser necesario (Cirugía, traumas).^{3, 23}

17. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Es una patología con evolución clínica variable en donde el riesgo de sangrado es bajo y proporcional al conteo de plaquetas ($< 20-30 \times 10^9/L$) así vemos la importancia de manifestaciones de sangrado cutáneo, mucosa y otros órganos. Entre 50-70% de pacientes pueden tener remisión espontánea incluso sin tratamiento en 3-6 meses, con buenas respuestas a la terapia de primera y segunda línea (40-90%), sin embargo 20% de los pacientes pueden evolución crónica con morbimortalidad SNC, gastrointestinal, endocrina y cardíaca, por lo que el manejo de estos casos tiene alto nivel de complejidad y va a requerir un equipo multidisciplinario.^{1, 3, 23}

18. RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE Y LA FAMILIA

Los padres o tutores responsables y el paciente en caso que tenga edad para comprender deben ser orientados en las probabilidades de sangrado o manifestaciones de la enfermedad según sea el escenario clínico y tratamiento médico o expectante. Si el paciente presenta conteos plaquetarios $< 30 \times 10^9/L$ puede ser necesario limitar la actividad física excesiva sobre todo deportes de contacto (béisbol, fútbol o gimnasia).^{1, 2}

Se deben evitar antiplaquetarios como los AINES, antihistamínicos y anticoagulantes (enoxaparina, warfarina entre otros), su uso sería solo cuando sea estrictamente necesario.²

En adolescentes que presenten el ciclo menstrual se puede considerar detención del sangrado con medicación (progesterona y/o antifibrinolíticos).²

19. MEDIDAS PREVENTIVAS Y DE CONTROL

No es una condición clínica que se puede prevenir de forma directa sin embargo hay criterios que se deben evaluar al momento del diagnóstico. Se deben ingresar a sala de hospitalización a todo paciente con plaquetas $< 20-30 \times 10^9/L$, manifestaciones de sangrado activo, factores de riesgo hemorrágico tales como hematuria, TCE, politraumatismo, uso de anticoagulantes hasta 7 días previos, diátesis hemorrágica por enfermedad conocida (hemofilia, disfunción plaquetaria, enfermedad de Von Willerbrand).

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 13 de 18
	Título Protocolo de Trombocitopenia Inmune primaria	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Diana Cedeño, Dr. Antonio Alvarado	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Hilze Rodríguez, Servicio de Hematología	

Se tiene que considerar la situación social, distancia del hospital y fácil acceso a evaluación médica en caso de decidir manejo ambulatorio.^{1-3,23}

20. SEGUIMIENTOS / CONTROLES

El seguimiento de los pacientes va a requerir controles de laboratorio BHC en las primeras 24-72 horas los cuales van a depender de las manifestaciones clínicas, grados de hemorragia y valoración de respuesta al tratamiento.³

Posteriormente a su egreso se monitorizará el conteo de plaquetas por 4-6 semanas individualizando cada caso con evaluaciones cada 7-14 días. Siempre es importante aplicar los criterios correctos de respuesta al tratamiento para clasificar adecuadamente al paciente en aquellos que no tiene respuesta o tienen respuestas parciales (PTI intermitente o crónica), ver tabla 3 y figura/algoritmo 3.

Los pacientes con recuentos de plaquetas estables que no requieren tratamiento solo observación, valorar BHC cada 3-6 meses, orientar sobre signos de hemorragia, de normalizar el conteo plaquetario dar de alta.⁶

En los pacientes en los que hay que prolongar la terapia:

Corticoides: vigilar glicemia, presión arterial, efectos gastrointestinales, endocrinos e inmunológicos.

Rituximab: evaluar función hepática por el riesgo de reactivación de (VEB) y alteraciones neurológicas por la reportada encefalopatía multifocal progresiva.¹

Agentes trombotopoyéticos: BHC semanal hasta estabilizar conteos plaquetarios y luego cada 4-6 semanas, monitorizar función hepática.

Esplenectomía: inmunizaciones para gérmenes encapsulados y profilaxis cuando este indicado.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 14 de 18
	Título Protocolo de Trombocitopenia Inmune primaria	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Diana Cedeño, Dr. Antonio Alvarado	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Hilze Rodríguez, Servicio de Hematología	

REFERENCIAS

1. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*; abril de 2011, vol 117 (16): pg. 4190-207.
2. Bussel J, Mahoney D, Armsby C. Trombocitopenia inmune en niños: Manejo inicial. Base de datos: Revisión de la Literatura hasta abril 2020: UpToDate.
3. Miguel Ángel Sanz Alonso, Vicente Vicente García, et al. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI: Documento de Consenso. Guía Clínica de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia 2011.
4. Kashiwagi H, Tomiyama Y. Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia. *Int J Hematol* (2013) 98:24–33. DOI 10.1007/s12185-013-1370-4.
5. Fondevila C, Goette N, Lavergne M, et al. Trombocitopenia Inmune. Guía de Diagnóstico y Tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2019;117 Supl 6: S243-S254.
6. Zufferey A, Kapur R, Semple J. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med*. 2017;6,16; doi: 10.3390/jcm6020016.
7. Bussel J, Mahoney D, Armsby C. Immune thrombocytopenia (ITP) in children: Management of chronic disease. All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete. Literature review current through: Apr 2020. | This topic last updated: Jun 11, 2019.
8. Bussel J, Mahoney D, Armsby C. Immune thrombocytopenia (ITP) in children: Clinical features and diagnosis. Literature review current through: Apr 2020. | This topic last updated: Oct 09, 2018.
9. Aerts E, Derbyshire, Dooley F, et al. Trombocitopenia Inmune, Guía clínica practica para enfermeras y otros profesionales de la salud. European Group for Blood and Marrow Transplantation. 2011, Pg: 1-34.
10. Jeremy N. Friedman, Carolyn E. Beck. Diagnosis and management of typical, newly diagnosed primary immune thrombocytopenia (ITP) of childhood. *Paediatrics & Child Health*, 2019, 54. Doi: 10.1093/pch/pxy197.
11. Aldana A, Aldana A, Aldana A, et al. Trombocitopenia inmune primaria aguda presentación clínica y manejo en pacientes pediátricos, Hospital Mario Catarino Rivas. *Acta Pediátrica Hondureña*, Vol. 8, No. 1 /abril a septiembre 2017.
12. Acón Ramírez E. Purpura Trombocitopenica Inmunitaria. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamerica LXXI* (611) 509-514, 2014.
13. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*, 12 March 2009. Vol: 113, Number 11. Pag: 2386-93.
14. Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F. Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a critical appraisal from a systematic review of the literature. *Haematologica*. 2008 Jan; 93:(1)98-103. DOI: 10.3324/haematol.11582.

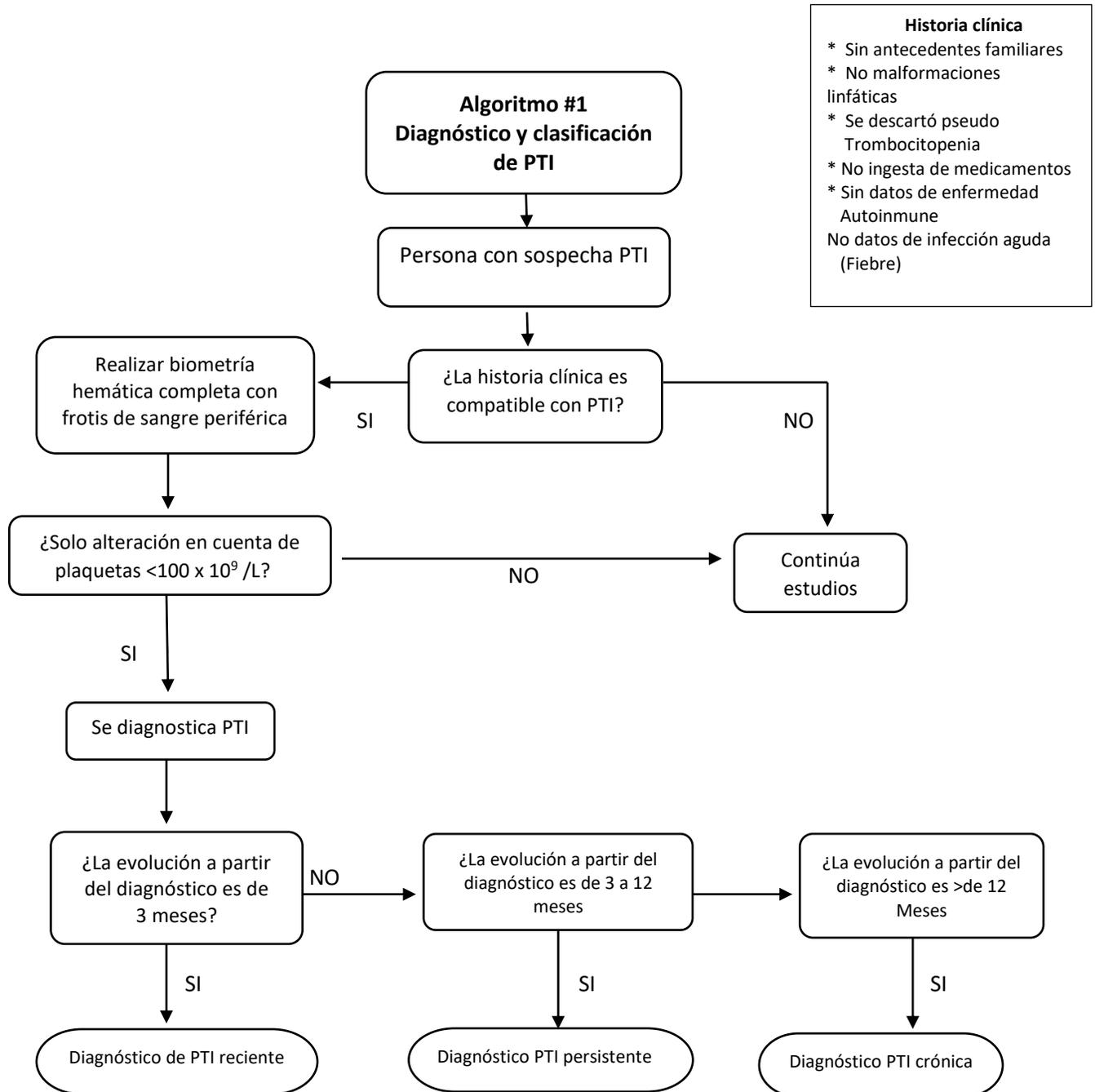
	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 15 de 18
	Título Protocolo de Trombocitopenia Inmune primaria	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Diana Cedeño, Dr. Antonio Alvarado	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Hilze Rodríguez, Servicio de Hematología	

15. Provan D, Stasi R, Newland A, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*, 14 January 2010. Volume 115, Number 2 Pag: 168-186. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565.
16. Berges A, Correa L, García J, López M, Lozano M, Pérez R. Diagnóstico y Tratamiento de Trombocitopenia Inmune Primaria. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2019. Disponible en: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>.
17. Yong M, Schoonen W, Lin L, et al. Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database. *British Journal of Haematology*, 149:855–864. Doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08176.x .
18. Kühne T, Berchtold W, Michaels L, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica* 2011;96(12):1831-1837. doi:10.3324/haematol.2011.050799.
19. Kuhne T, Buchanan G, Zimmerman H, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the intercontinental childhood ITP study group. *J Pediatr* 2003; 143: 605-8.
20. Mazzucconi M, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood*, 15 february 2007, volume 109, number 4, Pag: 1401-07. DOI 10.1182/blood-2005-12-015222.
21. Nuernet C, Buchanan G, Imbach P, Bolton-Maggs P, et al. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood*, 30 May 2013, volumen 121, number 22. DOI 10.1182/blood-2012-12-466375.
22. Kühne T, Berchtold W, Michaels L, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Group. Haematologica* 2011;96(12):1831-1837. doi:10.3324/haematol.2011.050799.
23. Neunert C, Terrell D, Arnold D, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *The American Society of Hematology practice guideline. Blood*; 10 de diciembre 2019, vol 3 (23): pg. 3829-66. DOI 10.1182/bloodadvances.2019000966.
24. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, and Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-4207.
25. Marc Michel. Immune Thrombocytopenia Nomenclature, Consensus Reports, and Guidelines: What Are the Consequences for Daily Practice and Clinical Research?. *Semin Hematol* 50:S50–S54. C 2013 Published by Elsevier Inc.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 16 de 18
	Título Protocolo de Trombocitopenia Inmune primaria	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Diana Cedeño, Dr. Antonio Alvarado	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Hilze Rodríguez, Servicio de Hematología	

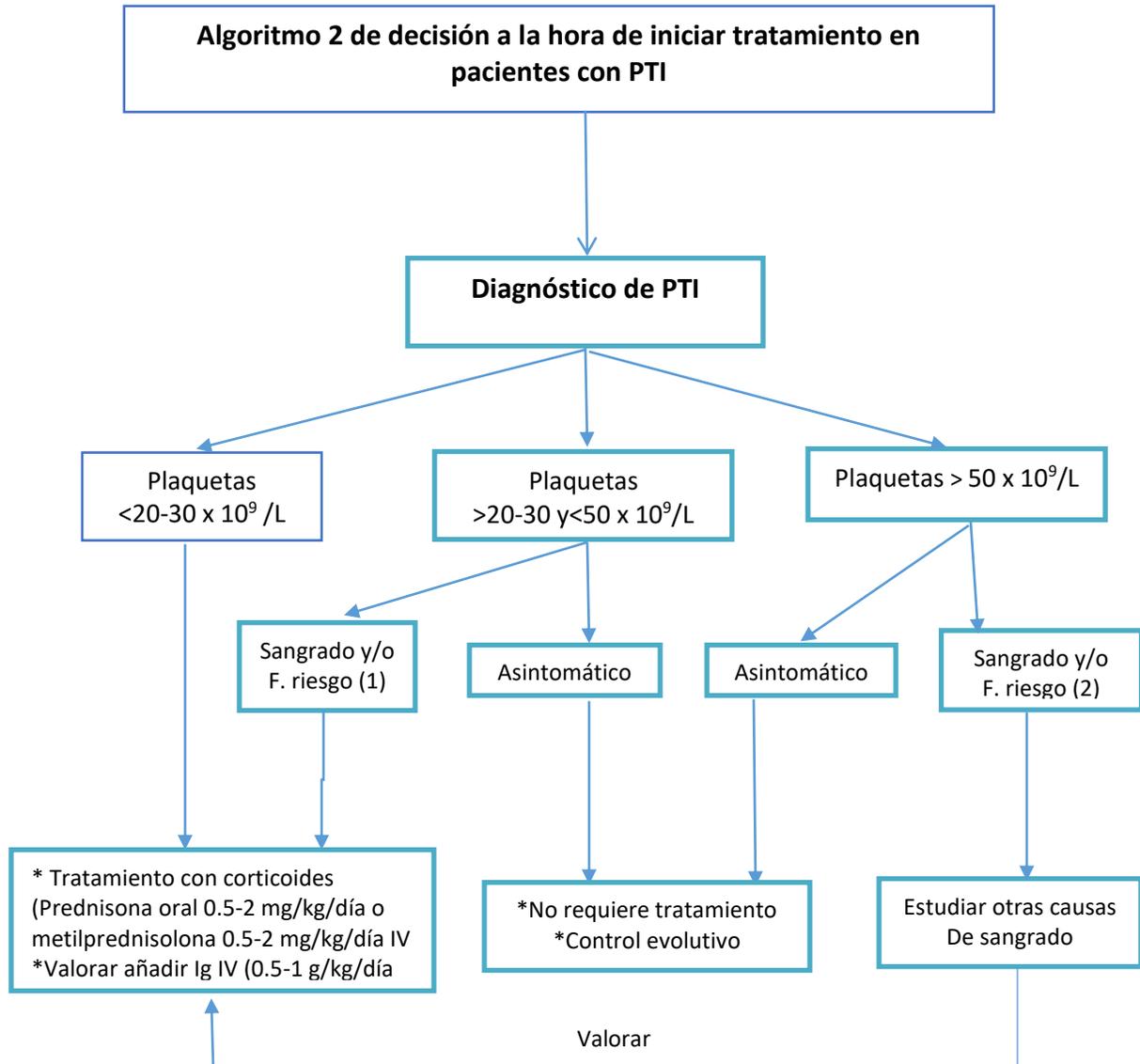
Anexos

Figura 1. Algoritmo 1 Diagnóstico y clasificación de PTI



Fuente: Diagnóstico y tratamiento de Trombocitopenia inmune Primaria. Guía de Evidencia y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica 2019.¹⁶

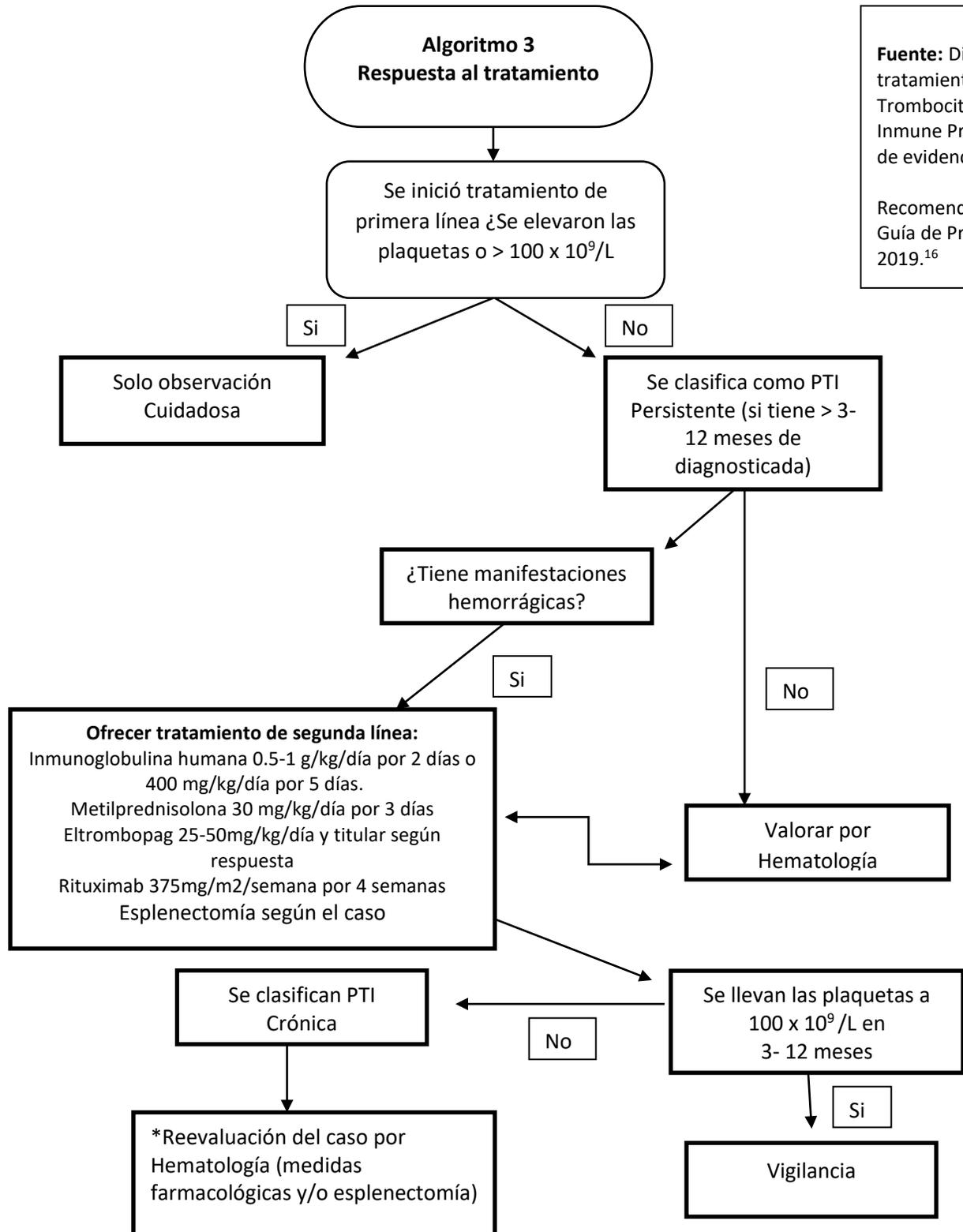
	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 17 de 18
	Título Protocolo de Trombocitopenia Inmune primaria	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Diana Cedeño, Dr. Antonio Alvarado	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Hilze Rodríguez, Servicio de Hematología	



- (1) Requerimiento de cirugía o técnicas invasivas (colocación de CVC, PL, etc.) edad que Predisponga a traumatismos.
- (2) Cirugía de SNC u ocular, presencia de disfunción plaquetaria que facilite la diátesis, requerimiento de uso de anticoagulantes a dosis terapéuticas.

Fuente: Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI: Documento consenso 2011.³

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 18 de 18
	Título Protocolo de Trombocitopenia Inmune primaria	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Diana Cedeño, Dr. Antonio Alvarado	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Hilze Rodríguez, Servicio de Hematología	



Fuente: Diagnóstico y tratamiento de Trombocitopenia Inmune Primaria. Guía de evidencias y

Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica 2019.¹⁶