

REPÚBLICA DEL PERÚ

Ministerio de Salud
Dirección de Redes Integradas de Salud
Lima Centro
Hospital Nacional Dos de Mayo



N° 073 -2024/D/HNDM

Resolución Directoral

Lima, 10 de Abril de 2024

VISTO: El Expediente Administrativo Registro N° 09109-2024, que contiene el proyecto de Guía Técnica: "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento Integral de la Trombocitopenia Inmune", del Servicio de Hematología Clínica, del Departamento de Especialidades Médicas, del Hospital Nacional "Dos de Mayo";

CONSIDERANDO:

Que, la Ley N° 26842 - Ley General de Salud, establece que la protección de la salud es de interés Público y, por tanto, es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla, en el artículo VI Título Preliminar de la norma legal citada en su primer párrafo establece que es de interés público la provisión de servicios de salud, cualquiera sea la persona o institución que los provea. Es responsabilidad del Estado promover las condiciones que garanticen una adecuada cobertura de prestaciones de salud a la población, en términos socialmente aceptables de seguridad, oportunidad y calidad;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 826-2021/MINSA, se aprobó las "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", mediante el cual señala que: "(...) Cuando se aboca al diagnóstico o tratamiento de un problema clínico recibe el nombre de Guía de Práctica Clínica (GPC), y en este caso contiene recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica aplicable, desarrolladas sistemáticamente de modo que orienten y faciliten el proceso de toma de decisiones para una apropiada y oportuna atención de salud";

Que, a través de la Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSA, se aprobó la NTS N° 117 MINSA/DGSP-V.01: "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud", cuya finalidad es de contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud, respaldadas por Guías de Práctica Clínica, basadas en evidencias científicas, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios de las prestaciones en salud, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos, con el objetivo de establecer el marco normativo para estandarizar los procesos de elaboración y el uso de Guías de Práctica Clínica que aprueba el Ministerio de Salud;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA, se aprobó el "Documento Técnico: Metodología para la elaboración de las Guías de Práctica Clínicas" cuya finalidad es contribuir a la mejora de la calidad de la atención en salud, con énfasis en la eficiencia, efectividad y seguridad; a través de la formulación de Guías de Prácticas Clínicas que respondan a las prioridades nacionales, regionales y/o local;

Que, el artículo 42° del Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional "Dos de Mayo", aprobado con Resolución Ministerial N° 696-2008-/MINSA, señala que el Servicio de Hematología Clínica es la Unidad Orgánica encargada de brindar atención médica especializada a los daños que afecten el sistema hematológico de los pacientes, depende del Departamento de Especialidades Médicas y tiene entre sus funciones: f) "Ejecutar y proponer protocolos y procedimientos de atención médica orientados a proporcionar un servicio eficiente y eficaz";



Que, la Guía Técnica: "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento Integral de la Trombocitopenia Inmune", tiene como finalidad: Uniformizar la metodología y manejo de los pacientes con Trombocitopenia Inmune atendidos en el servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional "Dos de Mayo";

Que, mediante Nota Informativa N° 061 -2024- HNDM-OGC, de fecha 20 de marzo de 2024, la Jefa de la Oficina de Gestión de la Calidad remite a la Dirección General el Informe N° 061-2024-DEM-HNDM, de fecha 19 de marzo de 2024, expedido por el Jefe del Departamento de Especialidades Médica, a través del cual justifica y sustenta la elaboración del proyecto de la Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento Integral de la Trombocitopenia Inmune", señalando entre sus conclusiones que: "La importancia de este documento radica en la necesidad de estandarizar los procedimientos para el abordaje y manejo de los pacientes con Trombocitopenia Inmune lo cual se reflejará en la sobrevivencia y calidad de vida del paciente con diagnóstico de Trombocitopenia Inmune";

Que, mediante Hoja de Ruta Registro N° 09109-2024, la Dirección General, remite el citado proyecto de Guía Técnica y solicita su oficialización a través del presente acto resolutivo;

Con las visaciones del Director Adjunto de la Dirección General, de la Jefa de la Oficina de Gestión de la Calidad, del Jefe del Departamento de Pediatría y del Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica;

De conformidad con lo establecido la Resolución Ministerial N° 696-2008/MINSA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional "Dos de Mayo" y la Resolución Ministerial N° 0886-2023/MINSA, de fecha 15 de setiembre de 2023, que designa temporalmente al Director de Hospital III (CAP-P N° 001), de la Dirección General del Hospital Nacional "Dos de Mayo";

SE RESUELVE:

Artículo 1°.-Aprobar la GUÍA TÉCNICA: "GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO INTEGRAL DE TROMBOCITOPENIA INMUNE", del Servicio de Hematología Clínica, del Departamento de Especialidades Médicas, del Hospital Nacional "Dos de Mayo"; el que en veintitrés (23) folios, forman parte integrante de la presente resolución.

Artículo 2°.- Disponer que, la Jefatura del Departamento de Pediatría, difunda y supervise el cumplimiento de la Guía aprobada mediante el artículo 1° de la presente Resolución.

Artículo 3°.- Disponer que, la Jefatura de la Oficina de Estadística e Informática de la Institución publique la presente resolución directoral en el portal institucional del Hospital <http://www.hdosdemayo.gob.pe>.

Regístrese, comuníquese y publíquese;



VRGP/JEVT/Idpa
C.c.:
- Dirección General
- Dirección Adjunta
- Ofc. de Control Institucional
- Dpto. de Pediatría
- Ofc. Gestión de la Calidad
- Ofc. Asesoría Jurídica
- Ofc. Estadística e Informática
- Archivo.

**HOSPITAL NACIONAL
"DOS DE MAYO"**

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO INTEGRAL DE
LA TROMBOCITOPENIA INMUNE**

**Departamento de Especialidades Médicas
Servicio de Hematología Clínica**

2024



Dr. VICTOR GONZALEZ PEREZ

Director General del Hospital Nacional Dos de Mayo



Dra. GLICERIA LAVADO DE LA FLOR

Jefe de la Oficina de Gestión de Calidad

Dra. NANCY LOAYZA URCIA

Jefe del Servicio de Hematología Clínica

DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DIRECTIVO

Dra. NANCY LOAYZA URCÍA
Jefa del Servicio de Hematología

EQUIPO DE ELABORADOR

SANDRA MIRELLY VENEGAS COELLO

EQUIPO DE TRABAJO

Dra. NANCY LOAYZA URCÍA
Médico Hematólogo

DRA. ROSA ELENA VERASTEGUI RUIZ
Médico Hematólogo

Dr. OSCAR RUIZ FRANCO
Médico Hematólogo

**DRA. IRINA DEL ROSARIO SURCO
RODRIGUEZ**
Médico Hematólogo

Dr. DAVID DÍAZ ROBLES
Médico Hematólogo

DRA. ESTHEPHANY SEMINARIO AZULA
Médico Hematólogo

Dr. LUIS CASTILLO MARTINEZ
Médico Hematólogo

**DRA. SANDRA MIRELLY VENEGAS
COELLO**
Médico Hematólogo

Dra. ROXANA VERGARA FRANCO
Médico Hematólogo

DRA. DENISSE MENDOZA SÁNCHEZ
Médico Hematólogo



INDICE

I.	FINALIDAD.....	1
II.	OBJETIVO.....	1
III.	ÁMBITO DE APLICACIÓN.....	1
IV.	PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR.....	1
V.	CONSIDERACIONES GENERALES.....	2
5.1.	DEFINICION.....	2
5.2.	ETIOLOGIA.....	2
5.3.	FISIOPATOLOGÍA.....	3
5.4.	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	3
5.5.	FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.....	3
5.5.1.	Medio Ambiente.....	3
5.5.2.	Estilos de Vida.....	4
5.5.3.	Factores Hereditarios.....	4
VI.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.....	4
6.1.	CUADRO CLÍNICO.....	4
6.1.1.	Signos y síntomas.....	4
6.1.2.	Interacción cronológica.....	4
6.1.3.	Gráficos, diagramas, fotografías.....	4
6.2.	DIAGNÓSTICO.....	4
6.2.1.	Criterios diagnósticos.....	4
6.2.2.	Diagnóstico diferencial.....	5
6.3.	EXÁMENES AUXILIARES.....	6
6.3.1.	De patología clínica.....	6
6.3.2.	De imágenes.....	6
6.4.	MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA.....	7
6.4.4.	Signos de Alarma.....	16
6.4.5.	Criterios de Alta.....	16
6.4.6.	Pronóstico.....	16
6.5.	COMPLICACIONES.....	16
6.6.	CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA.....	17
6.7.	FLUXOGRAMA.....	17
VII.	ANEXOS.....	20
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	

**GUÍA TÉCNICA:
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
INTEGRAL DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE**

I. FINALIDAD.

Uniformizar la metodología diagnóstica y manejo de los pacientes con Trombocitopenia Inmune atendidos en el servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo.

II. OBJETIVO.

Establecer las pautas para la atención, diagnóstico y tratamiento de pacientes con Trombocitopenia Inmune atendidos en el servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN.

La presente Guía es de aplicación obligatoria para todo el personal profesional médico que labora en el Servicio de Hematología Clínica del Departamento de Especialidades Médicas del Hospital Nacional Dos de Mayo.

POBLACIÓN OBJETIVO:

La guía va dirigida tanto a la población pediátrica, como a la población de jóvenes, adultos y adultos mayores; ya que se trata de una enfermedad que se puede presentar en cualquier grupo etario.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR.

4.1. NOMBRE:

- Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Trombocitopenia Inmune.

4.2. CODIGO CIE 10:

CODIGO CIE 10	NOMBRE
D69.3	Trombocitopenia inmune
D47.3	Trombocitopenia (hemorrágica) esencial
D69.2	Otras púrpuras no trombocitopénicas
D69.3	Púrpura trombocitopénica idiopática
D69.4	Otras trombocitopenias primarias
D69.5	Trombocitopenia secundaria
D69.6	Trombocitopenia no especificada
P61.0	Trombocitopenia neonatal transitoria



V. CONSIDERACIONES GENERALES.

5.1. DEFINICION

Es un desorden hemorrágico autoinmune adquirido, caracterizado por una disminución en el recuento plaquetario aislado menor a 100×10^9 y que puede en la mayoría de los casos no tener una etiología (primaria), o estar asociada a una patología de fondo (secundaria).^{1,2}

- Existen definiciones según tiempo:
 - o PTI recién diagnosticada: tiempo del diagnóstico menor a 3 meses.
 - o PTI persistente: duración de la trombocitopenia inmune de 3 a 12 meses.
 - o PTI crónica: duración de la trombocitopenia inmune mayor a 12 meses.^{1,2,3}
- Definiciones según respuesta:
 - o Respuesta inicial: recuento de plaquetas $\geq 30 \times 10^9$ /L y al menos el doble del valor inicial al cabo de 1 mes
 - o Respuesta temprana: Recuento de plaquetas $\geq 30 \times 10^9$ /L y al menos el doble del valor inicial a la semana 1
 - o Respuesta duradera: Recuento de plaquetas $\geq 30 \times 10^9$ /L y al menos el doble del recuento inicial a los 6 meses.^{1,2}
- Definición según severidad y evolución:
 - o PTI severa: aquella en la que la magnitud de la hemorragia requiere un tratamiento rápido desde el comienzo de la enfermedad o requiere adicionar otros tratamientos al ya existente.
 - o PTI refractaria: PTI severa y persistente luego de haber sido esplenectomizados.
 - o PTI en No respondedores: paciente con PTI que no han respondido a los fármacos utilizados hasta ese momento, sin haber sido esplenectomizados.
 - o Cortico-dependencia: aquellos que requieren la administración continua de corticoides mayor a 10 mg/día para mantener el nivel de plaquetas $>30 \times 10^9$ /L y/o evitar la hemorragia.²

5.2. ETIOLOGIA

El desarrollo de trombocitopenia inmune está provocado por la pérdida de la tolerancia inmune a los autoantígenos plaquetarios, dicha respuesta puede producirse en cualquier grupo etario, teniendo en cuenta que en la población pediátrica predomina la interacción de agentes infecciosos virales, mientras que en adultos prima en la mayoría de casos una etiología idiopática. Cabe mencionar que los casos de PTI también pueden ser secundarios a infecciones por virus (VHB, VHC, HIV, CMV, VEB, herpes virus) Helicobacter Pylori, micobacterias (Mycobacterium Tuberculosis) y tener una asociación a otras enfermedades de fondo, como: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome antifosfolípido, vasculitis, o asociarse a tumores sólidos o neoplasias Linfoproliferativas, así como ciertos fármacos.^{1,3,14}

5.3. FISIOPATOLOGÍA.

Actualmente se conocen diversos mecanismos por los cuales se presenta la trombocitopenia inmune, que determina la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas y la respuesta de estos al tratamiento dado.

Se sabe que el evento desencadenante (por mimetismo primario u otros mecanismos) ocasiona un desequilibrio entre las células presentadoras de antígeno, las células T reguladoras, los linfocitos T NK y los citotóxicos, sumado a la activación del sistema de complemento.

La fisiopatología inicia con la pérdida de tolerancia inmunitaria a los autoantígenos plaquetarios y la siguiente activación de los linfocitos B y T; gracias a lo cual se genera la formación de autoanticuerpos antiglicoproteínas (GP), que se unen a los receptores Fcγ en el sistema reticuloendotelial, favoreciendo su fagocitosis por los macrófagos. Estos autoanticuerpos además aceleran la destrucción plaquetaria por activación del sistema de complemento y favorecen un círculo vicioso de mayor producción de autoanticuerpos producidos por la estimulación de linfocitos B que culmina con la producción de células plasmáticas productora de autoanticuerpos, la cual se ve incrementada debido a una disminución de células T reguladoras y un incremento de células T autorreactivas, debido a la presencia de células dendríticas defectuosas que expresan niveles elevados de CD86 en su superficie y niveles reducidos de Indoleamina 2,3-dioxigenasa, asociado a disminución de células Dendríticas Plasmocitoides.

Alrededor de un 20 a 40% de los pacientes no cuentan con autoanticuerpos anti-GP, por lo cual se han estudiado otros mecanismos de destrucción plaquetaria, como la participación de linfocitos T citotóxicos en sangre periférica, ó la destrucción plaquetaria generada a nivel esplénico. Otro mecanismo de destrucción plaquetaria es la fagocitosis provocada por receptores de hepatocitos (Ashwell-Morell).

Debido a la destrucción acelerada de las plaquetas, la producción de éstas suele ser insuficiente y en algunas ocasiones se ha observado interferencia en la diferenciación, maduración y apoptosis de los megacariocitos por incremento de Bcl-xl, todo ello favorecido por alteraciones en el microambiente medular con niveles disminuidos de trombopoyetina. Todo lo cual se relaciona con el desarrollo de trombocitopenia inmune.^{2,4,5,6,14}

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A nivel mundial la, se estima una incidencia anual en niños de 1,9 a 6,4 casos por cada 100 000 habitantes, y 2 a 10 por 100.000 adultos por año, con una prevalencia de 9 a 20 por 100.000 adultos.

Es más frecuente en mujeres en edad fértil que en varones de la misma edad, con un pico en adultos después de los 60 años

En Estados Unidos, la incidencia anual de PTI se estima en torno a 3,3 por cada 100.000 habitantes. En un estudio de cohorte retrospectivo en estados unidos se estimó la incidencia de PTI en 8.8 por 100.000 habitantes en pacientes menores de 18 años.

En Europa, la incidencia anual de PTI entre adultos se estima en alrededor de 1 a 4 por cada 100.000 habitantes.^{4,7, 14}

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

5.5.1. Medio Ambiente

- No aplica

5.5.2. Estilos de Vida

- No aplica

5.5.3. Factores Hereditarios

- No se ha asociado con factores hereditarios

5.5.4. Otros factores de riesgo

- No se relaciona

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Signos y síntomas

- Petequias
- Equimosis
- Hematomas
- Gingivorragia
- Hemorragias más graves: menorragia, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria, hasta hemorragia cerebral. La hemorragia grave ha sido reportada en un 9,5% en los adultos y hasta 20% en los niños. Las hemorragias más graves suelen presentarse con un recuento plaquetario menor a 10.000 plaquetas.
- Fatiga: es común en los pacientes y se reporta en el 22 a 45% de los pacientes con PTI. ^{1,2,8,14}

6.1.2. Interacción cronológica

No aplica

6.1.3. Gráficos, diagramas, fotografías

Se colocarán durante el desarrollo de la guía.

6.2. DIAGNÓSTICO

La trombocitopenia inmune no cuenta con un Gold estándar para establecer el diagnóstico, por lo cual continúa siendo un diagnóstico de exclusión. El enfoque del paciente se da según la sospecha clínica, asociado a exámenes de laboratorio que se detallarán en el siguiente apartado. (recomendación grado C) ¹

6.2.1. Criterios diagnósticos

- Ante la sospecha de PTI es importante realizar una buena anamnesis, asociado al examen físico, el hemograma y el extendido de sangre periférico son estudios básicos importantes. (recomendación grado C)
- No es frecuente encontrar esplenomegalia o síntomas constituciones, por lo que, de presentarlos, debería excluirse otros diagnósticos.



- Es importante solicitar serología completa y exámenes inmunológicos ante la asociación a infecciones previas y enfermedades autoinmunes (LES, SAF, Vasculitis) como causa de trombocitopenia inmune secundaria. (recomendación grado IIb)
- El estudio de aspiración de médula ósea no es un examen que se realice de inmediato ante la sospecha de PTI. (recomendación grado B)^{1,2,3,14}

6.2.2. Diagnóstico diferencial.

- Es imperativo la exclusión de otras patologías que causen trombocitopenia: ver Tabla N° 01⁹

TABLA N° 01 Diagnóstico Diferencial

DIAGNÓSTICO ALTERNATIVO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PRUEBAS DE LABORATORIO
Pseudotrombocitopenia	Sin síntomas relacionados con la trombocitopenia	Agrupación de plaquetas en FSP* por aglutininas dependientes de EDTA
Infecciones agudas o crónicas (HBV/HCV/HIV/EBV/CMV/B19/ H. pylori)	Población de alto riesgo, con signos o síntomas sugestivos	Serología, PCR para infección viral, prueba de aliento para H. pylori.
Inducida por fármacos (heparinas, quinina, antibióticos, AINES, etc)	Historial de exposición a drogas	Evaluar contexto, valorar tiempo de exposición y suspensión del fármaco como prueba terapéutica.
Asociado a vacuna	Antecedente de vacunación (< 6 semanas)	—
Enfermedades de tejido conectivo (LES, AR, SAF, vasculitis, etc.)	Fiebre, exantema, artralgias, úlceras bucales, pérdida de cabello, abortos y tromboembolismo.	Pruebas serológicas dirigidas (ANAs, anticuerpos anti-dsDNA, anticuerpos anti-CCP, Ac. Antifosfolípidos, etc.
Neoplasia hematológica (leucemias, LLC, LNH, LH)	Síntomas B, Pancitopenia, hiperleucocitosis, visceromegalia, linfadenopatías, sangrado	FSP, AMO, Biopsia de hueso, Biopsia ganglionar, estudio de imágenes, citometría de flujo, estudio molecular y citogenética.
Síndrome de Evans	hemólisis + trombocitopenia	Coombs directo (CD)
Anemia aplásica	pancitopenia	FSP, AMO, Biopsia de hueso.
Microangiopatía trombótica (PTT, Sd. Urémico-hemolítico)	hemólisis, fiebre, trastorno neurológico, trombocitopenia, falla renal	FSP (esquistocitos), haptoglobina, DHL, CD (negativo) ADAMTS 13
CID (Coagulación intravascular diseminada)	eventos precipitantes, pacientes graves, disfunción multiorgánica	perfil de coagulación completo (tiempos incrementados), FSP (esquistocitos)
Enfermedades congénitas (síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de Bernard-Soulier, enfermedad relacionada con MYH9, vWD tipo IIb, etc.)	Trombocitopenia de inicio joven, antecedentes familiares, anomalías congénitas (sordera, cataratas, retraso en el desarrollo)	Frotis de sangre, pruebas genéticas

Extraído de How we treat primary immune thrombocytopenia in adults. Liu et al. Journal of Hematology & Oncology (2023) 16:4

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. De patología clínica

- Hemograma completo: permite un análisis global de la hematimetría del paciente. Suele encontrarse normal el conteo de leucocitos y hemoglobina a excepción del recuento plaquetario, que suele estar disminuido. Cuando se asocia a alteraciones en las otras líneas celulares, deberá descartarse déficit de vitamina b12 o ácido fólico u otras entidades patológicas. **(nivel de evidencia III)** ^{1,2,3,9,14}
- Frotis de sangre periférica: permite un conteo exacto y manual de las plaquetas, para evitar errores como la Pseudotrombocitopenia por edta o falsos conteos disminuidos de plaquetas por volumen plaquetario incrementado. **(nivel de evidencia III)** ^{1,2,3,9,14}
- Perfil de coagulación: incluye TP, TTPA, fibrinógeno, dímero D, permiten excluir el diagnóstico de otras coagulopatías como CID. ^{1,2,3,9,14}
- Serología (HIV, VDRL, VHB, VHC, Helicobacter Pylori **(nivel de evidencia IIa)**, Virus de Epstein Barr, Citomegalovirus, Sars Cov-2). **(nivel de evidencia IIb)** ^{1,2,3,9,14}
- Estudios inmunes:
 - Anticuerpos antifosfolípidos: pueden encontrarse hasta en un 46% de los adultos con PTI, algunos estudios reportan hallazgos de entre 25 a 30% de casos. Sin embargo, deben solicitarse cuando se presenten síntomas o alta sospecha de SAF. **(nivel de evidencia III)** ^{1,2,3,9,14}
 - Anticuerpos antinucleares: los anticuerpos antinucleares han sido encontrados en el 9% de los niños y en un 33% en adultos, así mismo pueden ser un predictor de cronicidad. La hidroxicloroquina puede ser un tratamiento eficaz en pacientes con PTI y ANA positivo, especialmente si son mujeres. La prueba de ANA debe realizarse idealmente antes de la esplenectomía, ya que incrementa el riesgo de trombosis, después de la esplenectomía. **(nivel de evidencia IIb)** ^{1,2,3,9,14}
 - Anticuerpos antitiroideos y hormonas tiroideas: se han asociado a hipertiroidismo entre un 8 a 14% de los pacientes. Otros pacientes desarrollan hipotiroidismo (disminuye la producción plaquetaria) o hipertiroidismo autoinmune (disminuye la vida media plaquetaria). Mejorando el recuento plaquetario con la normalización de las hormonas tiroideas. ^{1,2,3,9,14}
 - Coombs directo: se ha encontrado positiva en 20% de los pacientes, debe complementarse con estudio de bilirrubinas totales y fraccionadas, DHL, reticulocitos, haptoglobina para descartar la asociación a anemia hemolítica autoinmune. ^{1,2,3,9,14}
 - Otros exámenes inmunológicos: ANCA-C, ANCA-P, C3, C4, perfil ENA **(nivel evidencia IIb)** ^{1,2,3,9,14}

6.3.2. De imágenes

- Ecografía abdominal: descartar la presencia de visceromegalia.
- TEM: por lo general de tórax, abdomen y pelvis ante sospecha de neoplasia oculta (tumores sólidos o síndrome linfoproliferativo).

6.3.3. DE EXÁMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIO

- Es estudio de aspiración de médula ósea y biopsia de hueso queda reservado en pacientes con las siguientes características:
 - Pacientes mayores de 60 años.
 - Cuando la respuesta al tratamiento no ha sido adecuada,
 - Ante presentación atípica de PTI, como asociación a otra citopenia o ante presencia de organomegalia, para descartar otras patologías como mieloptisis, síndromes de falla medular ó SMD. La característica principal en el aspirado de médula ósea que sugiera trombocitopenia inmune es la presencia de hiperplasia megacariocítica de moderada a severa, lo cual es consecuente con la destrucción de plaquetas en sangre periférica. **(nivel de evidencia IIB)**^{1,2,3,9,14}
- Citometría de flujo: para diagnóstico de exclusión ante sospecha de neoplasia hematológica. **(nivel de evidencia IV)**^{1,2,3,9,14}

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA.

6.4.1. Medidas generales y preventivas

- Evitar los ejercicios de contacto físico o situaciones de gran esfuerzo físico para reducir el riesgo de sangrado.
- Evitar el uso de medicamentos que faciliten el sangrado, como antiagregantes, anticoagulantes, antiinflamatorios no esteroideos.
- Evitar aplicación de inyecciones intramusculares y toma de análisis de gases arteriales en pacientes con recuento plaquetario menor a 20.000.
- Evitar las maniobras de Valsalva.
- Educación del paciente sobre la asistencia médica por emergencia ante sangrado y/o cefalea o deterioro neurológico (signos de alarma).
- Transfusión de plaquetas ante evidencia de hemorragia.^{10,11,12,14}

6.4.2. Terapéutica

A. FINALIDAD DEL TRATAMIENTO:

- Está dirigido a revertir y/o evitar la hemorragia, manteniendo las cifras de plaquetas en un nivel seguro ($> 20 \times 10^9/L$).
- El pilar del tratamiento es la inmunosupresión, que será discutida en el siguiente apartado.

B. TRATAMIENTO INICIAL: PRIMERA LÍNEA.

- El tratamiento debe priorizarse a aquellos pacientes de reciente diagnóstico con recuentos plaquetarios menor a $20 \times 10^9/L$ y/o con factores de riesgo, para manejo hospitalario, asegurando el inicio de tratamiento de primera línea.
 - **CORTICOIDES: (nivel de evidencia IA)** se recomiendan dosis altas de dexametasona en pulso (40 mg x 4 días, un máximo de 3 ciclos), o prednisona a dosis de 1 mg/kg/día por dos semanas, sin exceder

80 mg/día, con reducción gradual y finalización alrededor de las 6 a 8 semanas, que ha demostrado una respuesta de 60 a 80%. Metilprednisolona a 30 mg/kg durante un tiempo de 3 días, con dosis de remisión completa similares a prednisona y dexametasona. se debe realizar un monitoreo continuo por las potenciales complicaciones en la terapia prolongada, así como en pacientes con comorbilidades asociadas, como: hipertensión arterial, hiperglicemia, insomnio, alteraciones psiquiátricas, osteoporosis, miopatías, irritación gástrica hasta formación de enfermedad úlcero – péptica, Cushing.^{2,4,9, 10,11,12,14}

- **Inmunoglobulinas intravenosas: (nivel de evidencia IIb)** indicado en pacientes con contraindicación para uso de corticoide o ante pacientes con hemorragia grave. Las guías actuales recomiendan la dosificación de 1 gr/kg de inmunoglobulina intravenosa por 1 a 2 días, como una dosis única, con opción a repetir, según sea necesario, en base a la respuesta plaquetaria, la cual suele esperarse alrededor de 24 a 48 horas post tratamiento, reportado en un 85%, aunque la respuesta suele ser transitoria en el curso de 3 a 4 semanas.

Algunos estudios actuales han sugerido dosis más bajas en pacientes mayores a 65 años 0.4 g/kg por 3 a 5 días y repetir a los 3 días si no hubiera respuesta.

Efectos secundarios frecuentes son: cefalea, escalofríos, artralgias. Complicaciones más severas, pero poco frecuentes suelen ser la trombosis y daño renal, lo cual puede aminorarse con hidratación previo a la infusión.^{2,4,9, 10,11,12,13,14}

C. TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA: La sociedad americana de hematología recomienda el pasar a un tratamiento de segunda línea en pacientes con más de tres meses de diagnóstico de PTI.

- **Agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RA): (nivel de evidencia Ib)**

Estos fármacos fueron aprobados por la FDA y la agencia europea de medicamentos (EMA); actualmente se cuenta con 3 medicamentos disponibles para el manejo del PTI crónico o persistente: Eltrombopag, Romiplostim, están aprobados como tratamiento de segunda línea.

Eltrombopag, es una pequeña molécula no peptídica de hidrazona que se une a la porción transmembrana del receptor de trombopoyetina. En contraparte con Romiplostim que es una gran molécula peptídica, pero que actúa sobre el mismo sitio de unión que Eltrombopag, estimulando la vía JAK - STAT, resultando en la proliferación de megacariocitos y en la producción y maduración de plaquetas.

Los TPO-RA tienen una eficacia alrededor del 80%, son bien tolerados por los pacientes y han reducido la exposición a la inmunosupresión o esplenectomía, por ello se recomiendan por sobre Rituximab, en aquellos pacientes con diagnóstico establecido de PTI por más de tres meses, dependientes de corticoides o sin respuesta a los mismos.

Eltrombopag se administra vía oral y se inicia con una dosis de 50 mg/día (25 mg en pacientes del este asiático), con dosis de ajuste que va de 25 a 75 mg. Tiene una vida media de 35 horas por lo cual pueden adoptarse regímenes de dosificación de días alternativos; para mantener un recuento de plaquetas de 50 a 200 x 10⁹/l.

Eltrombopag debe tomarse alejado de la ingesta de alimentos ya que tiene quelación de iones metálicos con la dieta.

Romiplostim se administra por vía subcutánea, a dosis de 1 ug/kg/semana, el cual puede incrementarse hasta 10 ug/kg/semana. La mayoría de los pacientes tienden a responder con una dosis inicial de 3 ug/kg/semana.

Aunque los agonistas del receptor de trombopoyetina no son curativos, se ha observado que en 10 a 50% de los pacientes se ha logrado un descenso progresivo de la dosis hasta la suspensión del fármaco, obteniéndose recuentos plaquetarios normales sin recaída, asociado a una restauración de la tolerancia inmunológica. Los TPO-RA parecen tener actividad a nivel de células madre, como se demostró con el uso de Eltrombopag para el tratamiento de anemia aplásica severa, restauración de los niveles de hemoglobina y recuentos de leucocitos.

Los TPO-RA pueden suspenderse en pacientes con recuento de plaquetas normales o por encima de lo normal, sin antecedentes de hemorragia importante y sin necesidad de intensificar el tratamiento en los últimos 6 meses.

Estos agentes son bien tolerados, pero debe mencionarse efectos adversos no deseados como el incremento de eventos trombóticos en pacientes con factores de riesgo, por lo cual se debe tener precaución en estos pacientes.

10% de los pacientes con exposición prolongada a agonistas de receptor de trombopoyetina han presentado incremento de depósitos de reticulina en médula ósea, la cual ha revertido luego de la suspensión de la medicación. La función hepática debe monitorizarse periódicamente por el riesgo de hepatotoxicidad sobre todo con Eltrombopag. Otros efectos más comunes reportados son la cefalea, artralgias, mialgias, mareos, los cuales usualmente no requieren tratamiento. ^{2,4,9, 10,11,12,14}

- **Rituximab: (nivel de evidencia IIa)** es un anticuerpo monoclonal quimérico, dirigido contra el receptor CD20 expresado por los linfocitos B. se ha utilizado en los pacientes con PTI refractario al tratamiento de primera línea, con tasas de respuesta a corto plazo que van desde 60 a 70%. La dosis estándar que suele administrarse es de 375 mg/m² en infusión intravenosa semanal por 4 semanas, pudiendo ver resultados alrededor de 4 a 8 semanas posterior al tratamiento.

Actualmente existen esquemas de dosificación alternativa de Rituximab de 100 mg semanal por 4 semanas ó 1000 mg el día 1 y el día 15, o una dosis única de 375mg/m², observándose un efecto similar a corto plazo. La presencia de reacciones adversas desde agudas hasta a largo plazo son las siguientes: reacciones agudas durante la infusión como náuseas, escalofríos, fiebre, rash cutáneo, rinitis, disnea, hipertensión o hipotensión, pueden ser manejadas. A largo plazo el tratamiento con Rituximab incrementa el riesgo de infecciones, debido a la depleción de linfocitos B (reactivación viral VHB), hipogammaglobulinemia, neutropenia de inicio tardío (retratamiento con Rituximab) y leuco encefalopatía multifocal, provocada por la reactivación del poliomavirus JC, ésta última extremadamente infrecuente, pero importante de mencionar.

Se ha observado respuestas más duraderas en pacientes con anticuerpos contra la GPIIb/IIIa, así como en pacientes que aún no llegan a la fase crónica del PTI (< 12 meses de diagnosticado).

El uso de este fármaco tiene un efecto positivo en la calidad de vida de los pacientes, ya que, al lograr una remisión a largo plazo, no requerirán toma de medicamentos para control de PTI y evitar controles médicos frecuentes. ^{2,4,9, 10,11,12,14}

Romiplostim se administra por vía subcutánea, a dosis de 1 ug/kg/semana, el cual puede incrementarse hasta 10 ug/kg/semana. La mayoría de los pacientes tienden a responder con una dosis inicial de 3 ug/kg/semana.

Aunque los agonistas del receptor de trombopoyetina no son curativos, se ha observado que en 10 a 50% de los pacientes se ha logrado un descenso progresivo de la dosis hasta la suspensión del fármaco, obteniéndose recuentos plaquetarios normales sin recaída, asociado a una restauración de la tolerancia inmunológica. Los TPO-RA parecen tener actividad a nivel de células madre, como se demostró con el uso de Eltrombopag para el tratamiento de anemia aplásica severa, restauración de los niveles de hemoglobina y recuentos de leucocitos.

Los TPO-RA pueden suspenderse en pacientes con recuento de plaquetas normales o por encima de lo normal, sin antecedentes de hemorragia importante y sin necesidad de intensificar el tratamiento en los últimos 6 meses.

Estos agentes son bien tolerados, pero debe mencionarse efectos adversos no deseados como el incremento de eventos trombóticos en pacientes con factores de riesgo, por lo cual se debe tener precaución en estos pacientes.

10% de los pacientes con exposición prolongada a agonistas de receptor de trombopoyetina han presentado incremento de depósitos de reticulina en médula ósea, la cual ha revertido luego de la suspensión de la medicación. La función hepática debe monitorizarse periódicamente por el riesgo de hepatotoxicidad sobre todo con Eltrombopag. Otros efectos más comunes reportados son la cefalea, artralgias, mialgias, mareos, los cuales usualmente no requieren tratamiento. ^{2,4,9, 10,11,12,14}

- **Rituximab: (nivel de evidencia IIa)** es un anticuerpo monoclonal quimérico, dirigido contra el receptor CD20 expresado por los linfocitos B. se ha utilizado en los pacientes con PTI refractario al tratamiento de primera línea, con tasas de respuesta a corto plazo que van desde 60 a 70%. La dosis estándar que suele administrarse es de 375 mg/m² en infusión intravenosa semanal por 4 semanas, pudiendo ver resultados alrededor de 4 a 8 semanas posterior al tratamiento.

Actualmente existen esquemas de dosificación alternativa de Rituximab de 100 mg semanal por 4 semanas ó 1000 mg el día 1 y el día 15, o una dosis única de 375mg/m², observándose un efecto similar a corto plazo. La presencia de reacciones adversas desde agudas hasta a largo plazo son las siguientes: reacciones agudas durante la infusión como náuseas, escalofríos, fiebre, rash cutáneo, rinitis, disnea, hipertensión o hipotensión, pueden ser manejadas. A largo plazo el tratamiento con Rituximab incrementa el riesgo de infecciones, debido a la depleción de linfocitos B (reactivación viral VHB), hipogammaglobulinemia, neutropenia de inicio tardío (retratamiento con Rituximab) y leuco encefalopatía multifocal, provocada por la reactivación del poliomavirus JC, ésta última extremadamente infrecuente, pero importante de mencionar.

Se ha observado respuestas más duraderas en pacientes con anticuerpos contra la GPIIb/IIIa, así como en pacientes que aún no llegan a la fase crónica del PTI (< 12 meses de diagnosticado).

El uso de este fármaco tiene un efecto positivo en la calidad de vida de los pacientes, ya que, al lograr una remisión a largo plazo, no requerirán toma de medicamentos para control de PTI y evitar controles médicos frecuentes. ^{2,4,9, 10,11,12,14}

- Esplenectomía: (Nivel de evidencia IC)** es considerada la segunda estrategia del tratamiento de segunda línea. Cabe mencionar que debe retrasarse al menos 1 año después de establecido el diagnóstico de PTI, ya que puede presentarse una remisión espontánea de la enfermedad. Así mismo se debe valorar el contexto y las decisiones del paciente sobre las preferencias del tratamiento. Los pacientes pueden valorar evitar la medicación de manera crónica y optar por el manejo quirúrgico, el cual tiene una respuesta y de remisión de 50 a 70%, manteniendo cifras normales de plaquetas a los 5 años post esplenectomía en más del 60% de los casos. Existen recaídas que por lo general se presentan al 2 año. se tienen ciertas recomendaciones a realizar antes de la cirugía, tales como: realizar una tomografía para evaluar el tamaño del bazo y descartar bazos accesorios, vacunación contra gérmenes encapsulados (*Haemophilus Influenzae* tipo B, *Neisseria Meningitidis* A, B, C, W, Y, H, *Streptococcus pneumoniae*), al menos 2 semanas antes de la cirugía (**nivel de evidencia IV**); en caso de esplenectomía de emergencia, se vacunará como mínimo 2 semanas después de la intervención. La sociedad española de hematología Y hemoterapia, sugiere que el procedimiento puede realizarse con recuentos plaquetarios muy disminuidos, aunque idealmente valores superiores a 20×10^9 L y por vía laparoscópica (**nivel de evidencia IIa**). Existen recomendaciones posteriores al procedimiento teniendo en cuenta que 1.4 a 16% de los pacientes pueden presentar eventos trombóticos, por lo cual se recomienda el uso de anticoagulación profiláctica con HBPM ante trombocitosis importante. En caso de procesos infecciosos se recomienda el uso empírico de Amoxicilina + Ácido Clavulánico 500-875/125 mg cada 8 horas, Levofloxacino 500 mg/día, o Cefuroxima 1 gr cada 12 horas, por el riesgo de sepsis fulminante. ^{2,4,9, 10,11,12,14}

D. OTRAS OPCIONES DE TRATAMIENTO:

- AZATIOPRINA: (nivel de evidencia III)** es un fármaco inmunosupresor ampliamente usado en el manejo de enfermedades autoinmunes. Ejerce su efecto gracias a la conversión en su forma activa 6-mercaptopurina, la cual inhibe la síntesis de las purinas y subsecuentemente la síntesis de ADN, en especial de las células inmunes. Tiene una dosificación oral de 50 a 200 mg/día, con una respuesta alrededor del 51 a 64%, según algunos ensayos clínicos. Es el medicamento de primera elección en gestantes, ya que no incrementa el riesgo de malformaciones fetales, es segura su administración durante la lactancia. Sus mayores efectos adversos son: náuseas, infecciones (9%), citopenias y alteraciones en la función hepática. ^{2,4,9, 10,11,12,14}
- CICLOFOSFAMIDA: (nivel de evidencia III)** Es un fármaco quimioterápico usado en dosis bajas para el control de enfermedades autoinmunes. Ejerce su efecto gracias a su metabolito activo la Fosforamida, formando enlaces cruzados de ADN que favorecen la apoptosis en células con bajas concentraciones de aldehído deshidrogenasa (linfocitos). La dosis habitual en adultos va de 50 a 200 mg/día y de 1.5 a 3mg/kg/día en niños. La respuesta al tratamiento suele observarse alrededor de las 4 a 6 semanas post tratamiento y la misma puede ser variable desde 10 a 70%, según reportes de algunos ensayos clínicos. Los efectos adversos mayores son: supresión médula ósea, infecciones (9.9%), infertilidad, enfermedades malignas

secundarias y cistitis hemorrágica. Está contraindicado su uso durante la gestación y lactancia. ^{2,4,9, 10,11,12,14}

- **CICLOSPORINA A: (nivel de evidencia IIa/IIb)** es un Ciclopéptido de 11 aminoácidos, que ejerce su acción debido a la unión a las Ciclofilinas, inhibiendo a la calcineurina, que es esencial para la activación de linfocitos T, favoreciendo una potente acción inmunosupresora. La dosis inicial es de 3 a 6 mg/kg/día a un máximo de 200 mg para adultos y niños, sin embargo, la dosis es variable y debe monitorizarse el dosaje de los niveles en sangre del fármaco la respuesta suele esperarse al mes de iniciado el tratamiento y suele presentarse en el 37 al 56% de los pacientes, con respuesta duradera hasta en un 44%. Los efectos adversos mayores suelen ser: hiperplasia gingival (6.6%), hipertensión (11.6%), nefrotoxicidad (6.7%) y náuseas. Contraindica con su uso durante gestación y lactancia. ^{2,4,9, 10,11,12, 14}
- **DANAZOL: (nivel de evidencia IIb)** Es una molécula de esteroide modificada. Su acción es producida debido a la unión a muchos receptores de esteroides (receptores de andrógenos, glucocorticoides), con un ligero incremento de los niveles de los mismos, favoreciendo un estado de inmunosupresión. Así mismo se ha observado disminución de los sitios de unión de monocitos para receptores Fc. Se administra por vía oral a dosis de 200 a 800 mg/día en adultos y 400 a 600 mg/día ó 15 mg/kg/día en niños. En ensayos clínicos se ha observado una respuesta a danazol al mes de tratamiento de 23 a 57%, con una respuesta mantenida variable de 9.5 a 96%. Los efectos adversos mayores esperables, principalmente en mujeres, fueron alteración en la función hepática, ganancia de peso (8.4%), acné (4.2%), amenorrea (10.6%) y virilización (3%). Está contraindicado su uso durante la gestación y lactancia. Se han reportado mejoría de la respuesta en combinación con azatioprina. ^{2,4,9, 10,11,12, 14}
- **MICOFENOLATO: (nivel de evidencia III)** Es un producto derivado de la penicilina, que al convertirse a su forma activa: Ácido Micofenólico, inhibe a la Inosina Monofosfato Deshidrogenasa, enzima necesaria para la síntesis de Purinas y por ello del ADN de los Linfocitos B y T. se administra por vía oral a dosis de 500 a 2000 mg/día en adultos y 1300 mg/m²/día en niños. Se ha observado respuesta durable de 56 a 61% de los pacientes, al mes de iniciado el tratamiento. Los efectos adversos mayores reportados son diarrea (6.8%), neutropenia, anemia, infecciones virales, con el uso prolongado incrementa el riesgo de neoplasias secundarias, leucoencefalopatía multifocal progresiva. También ha sido reportado casos menos frecuentes de aplasia pura de serie roja. Contraindicado su uso en gestación y lactancia. ^{2,4,9, 10,11,12, 14}
- **VINCRISTINA: (nivel de evidencia IIb)** Es un alcaloide derivado de la vinka, el cual se une ávidamente a la tubulina, impidiendo la formación de microtúbulos e inhibiendo la mitosis de todos los grupos celulares, lo cual favorece la apoptosis, motivo por el cual suele usarse como agente quimioterápico. Su efecto inmunosupresor está mediado por la inhibición de los linfocitos y macrófagos, evitando la fagocitosis plaquetaria. La vincristina se administra por vía intravenosa, a dosis de 1 a 2 mg/día semanal por 2 a 4 semanas en adultos y 1.5 mg/m² en niños. La respuesta puede observarse desde 7 días al mes de iniciado el tratamiento, en un 42% de los pacientes con respuesta mantenida. Los efectos adversos mayores son neuropatía (27.8%), constipación,



supresión de médula ósea. Se encuentra contraindicada durante la gestación y lactancia. ^{2,4,9, 10,11,12, 14}

E. TRATAMIENTO DE EMERGENCIA EN ADULTOS Y POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Ante el ingreso de pacientes con sangrado importante que pone en riesgo la vida de un paciente, un órgano ó un miembro, (sangrado cerebral, abdominal, intraocular ó síndrome compartimental) se puede administrar tratamiento que logrará el incremento inmediato del recuento plaquetario con: **(nivel de evidencia IIa)**

- Inmunoglobulina EV 1g/kg por 1-2 días consecutivos.
- Pulsos de Metilprednisolona ó Dexametasona EV por 2-3 días.
- Transfusión de concentrados de plaquetas sea por pool o aféresis de plaquetas. En pediátricos 10 a 15 ml/kg.
- Control mecánico o quirúrgico en el sitio de sangrado, si es necesario y factible (abdomen, SNC).
- Esplenectomía: será mandatoria en caso de sangrado que amerite laparotomía o neurocirugía.
- Factor rFVIIa a 90 ug/kg ante fallo del tratamiento médico más necesidad de cirugía, sangrado en SNC no quirúrgico u otro sangrado crítico con imposibilidad de cirugía. Dado que se requiere un número mínimo de plaquetas se debe administrar junto con concentrados plaquetarios. (último recurso ante falla a todas las demás terapias o ante gravedad del paciente). **(nivel de evidencia IIb)** ^{2,4, 11}

F. TRATAMIENTO EN GESTANTES

Representa entre el 3 al 5% de todos los casos de trombocitopenia en la gestación. Al igual que en los demás casos el diagnóstico se establece por exclusión. En pacientes con diagnóstico ya establecido de PTI, durante la gestación se puede agravar y profundizar más durante la progresión de la gestación. Las medidas a tener en cuenta son claves para el parto. El tratamiento es similar según los fármacos ya descritos en el apartado anterior.

- 1 y 2do trimestre: el tratamiento depende de síntomas y signos de sangrado ó peri procedimiento con: corticoides a dosis bajas, IG EV, Azatioprina (2 línea). **(nivel de evidencia 1C)** ^{2,12}
- 3er trimestre y parto: parto vaginal > 30.000 plaquetas. parto cesárea: > 50.000 plaquetas, peridural > 75.000. **(nivel de evidencia II C)**
- Contraindicados los demás fármacos de 1 y segunda línea, con excepción de azatioprina; además Rituximab y ARTPO pueden usarse después de las 20 semanas, en casos severos y refractarios, bajo consenso. Como se detalla en la Tabla N° 2. ^{2,12}



TABLA N° 2

MANEJO DE TROMBOCITOPENIA INMUNE DURANTE LA GESTACIÓN					
TRATAMIENTO	DOSIS	RESPUESTA AL TRATAMIENTO	TIEMPO DE RESPUESTA	EFECTOS ADVERSOS DEL FÁRMACO	
				MADRE	INFANTE
	PRIMERA LÍNEA				
PREDNISONA	10-20 mg/d	40-70%	3 -14 días	DM-2, HTA. Sobrepeso, parto prematuro, insomnio, sobrecarga de volumen	Hipoglicemia, prematuridad.
INMUNOGLOBULINA IV	0.4 gr/kg/d por 5 días ó 1 a 2 gr/kg/d por 1 ó 2 días.	40 – 80%	1 a 3 días	HTA, empeoramiento de cefalea, meningitis aséptica.	
	SEGUNDA LÍNEA				
Agonistas del receptor de trombopoyetina		70 – 80%	7-14 días	Trombocitosis, posible trombosis	Trombocitosis
Romiplostim	1 a 10 ug/kg semanal			Mialgias y cefalea	
Eltrombopag	25 a 75 mg/d			Elevación de enzimas hepáticas, puede simular un Sd. HELLP.	
rhTPO	300 U/kg/d			Dolor en el sitio de aplicación, desarrollo de anticuerpos a RH TPO.	

TRATAMIENTO	DOSIS	RESPUESTA AL TRATAMIENTO	TIEMPO DE RESPUESTA	EFECTOS ADVERSOS DEL FÁRMACO	
				MADRE	INFANTE
Immunoglobulina anti D	50 – 75 ug/kg	70%	4-5 días	Hemólisis, anemia, reacciones en la infusión.	Anemia, ictericia.
Rituximab	375 mg/m ² semanal por 4 semanas	40-60%	1-8 semanas	Reacciones en la infusión, hipogammaglobulinemia, infección.	Reducción de linfocitos B, hipogammaglobulinemia.
Azatioprina	50-75 mg/d	Pocos casos calculados	8 a 16 semanas	Transaminitis, neutropenia, infección.	
Dapsona	100 mg/día	40-50%	7 a 14 días	Hemólisis, anemia (agravada en déficit de g6pd, malaria, infecciones)	Prematuridad, anemia.
Ciclosporina	3-5 mg/kg/d	Pocos casos calculados	4-12 semanas	Injuria renal, tembor, HTA, hipertricosis, hiperplasia gingival	
Esplenectomía	Temprana en el 2do trimestre	50 a 80%	1-60 días	Sangrado, infección trombotosis, parto pretérmino, RPM	Prematuridad

Extraído de Management of Primary Immune Thrombocytopenia in Pregnancy. N Engl J Med 2023;389:540-8. DOI: 10.1056/NEJMra2214617

MINISTERIO DE SALUD
 HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"

 Dra. NANCY LOAYZA URCIÓN
 C.M.P. 19419 R.N.E. 13602
 Jefa del Servicio de Hematología Clínica

G. PTI EN EL RECIÉN NACIDO:

Esta entidad se produce tanto en hijos de madres con PTI (incidencia de 5 al 8%) como en aquellas sin antecedentes. El punto de corte para actuar es de 50.000 plaquetas. el nivel más bajo de recuento plaquetario ocurre al 3 al 5to día después del nacimiento. Dentro de los factores predictivos importantes se encuentra el antecedente de un hermano con trombocitopenia neonatal severa.

Las hemorragias cuando se presentan suelen ser leves a moderadas. La aparición de hemorragias importantes suele ser menores al 1%, el riesgo de hemorragia disminuye después de las dos primeras semanas de vida y la trombocitopenia puede persistir hasta 4 meses post nacimiento, sin que incremente el riesgo de hemorragia.

Se tiene según consenso de guías clínicas, el punto de corte de:

- Plaquetas > a 50.000: manejo expectante.
- Plaquetas < a 50.000:
 - solicitar ecografía transfontanelar para descartar hemorragia intracraneal temprana.
 - Uso de inmunoglobulina IV + transfusión de plaquetas irradiadas, sobre todo cuando se tengan recuento menor a 30.000 plaquetas
 - Monitoreo periódico durante 4 semanas.
 - No administrar vitamina K IM hasta conocer el recuento plaquetario.
 - No se contraindica lactancia materna, sin embargo, debe suspenderse si no hay mejoría de trombocitopenia por la presencia de Ig-A, en la leche materna. Si pese a ello persiste descartar trombocitopenias heredo familiares. ^{2,4}

H. TRATAMIENTO DE PTI EN INFECCIONES:

- **PTI en infección por virus de inmunodeficiencia humana: (nivel de recomendación 1A)** puede provocar PTI secundario a la infección por VIH. El manejo de estos pacientes incluye, manejo conjunto con infectología, inicio de tratamiento antirretroviral de no haber contraindicación y puede ser necesario el inicio de tratamiento del PTI con corticoides, Inmunoglobulina intravenosa. El uso de Rituximab, Eltrombopag no está bien establecida. ²
- **PTI en infección por Helicobacter Pylori: (nivel de recomendación Ib)** el tratamiento de erradicación de la bacteria en pacientes con síntomas GI y no respondedores al tratamiento de primera línea, ha demostrado mejoría en un 50% de los casos, principalmente en trombocitopenia leve y zonas de alta prevalencia de infección. ²
- **PTI en infección por virus de hepatitis C: (nivel de recomendación IIC)** durante la evolución de la infección por virus de hepatitis C, puede desarrollarse PTI, la cual mejora notablemente tras el inicio de tratamiento con ribavirina e interferón. El uso de interferón tiene contraindicación relativa cuando el conteo plaquetario es menor a 75.000 plaquetas. deben usarse con precaución los corticoides, Rituximab y la esplenectomía ya que impactan sobre la inmunidad y la Carga viral. Así mismo se ha observado trombosis portal ante el uso de Eltrombopag en pacientes con infección crónica, hipertensión portal o cirrosis por hepatitis C. ²



6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento

Los efectos adversos o colaterales han sido bien descritos en cada uno de los medicamentos mencionados.

6.4.4. Signos de Alarma

- Sangrado activo.
- Recuento de plaquetas menor a $22 \times 10^9/L$.
- Cefalea intensa y/o deterioro neurológico.
- Caída abrupta de hemoglobina.
- Dolor abdominal intenso que no cede con analgésicos. ^{2,4,8}

6.4.5. Criterios de Alta

- Paciente con respuesta completa (recuento plaquetario mayor o igual a $100 \times 10^9/L$), sin evidencia de sangrado.

6.4.6. Pronóstico: es variable dependiendo de ciertos criterios y de la población evaluada.

- En población pediátrica diversos estudios han encontrado que la gran mayoría de niños alcanza remisión espontánea en los primeros 6 meses de diagnóstico. 40% de los niños presentan PTI persistente y 10 a 20% presentan la forma crónica. ⁴
- Las complicaciones hemorrágicas más severas en niños, que incluyen desde sangrado genitourinario hasta hemorragia gastrointestinal e intracraneal ocurren hasta en 0.5%, mientras que en adultos hasta un 1.5% de los pacientes. ⁴
- En población adulta se ha observado remisión de enfermedad en menos del 10% de los casos, en los cuales el pronóstico suele ser bueno, distinto al caso de los pacientes con PTI crónico, ya que casi siempre requieren tratamiento y suelen presentar recaídas con frecuencia. Puede ocurrir una respuesta completa al corticoide de primera línea en aproximadamente el 20% de los casos y alrededor del 60% tener una respuesta parcial. ^{2,8,11,12}
- La educación al paciente es una tarea importante ya que, con ello, favoreceremos una adecuada adherencia al tratamiento, reduciendo el riesgo de complicaciones y la mortalidad.

6.5. COMPLICACIONES.

- Las complicaciones derivarán de las propias de la enfermedad y de los procedimientos quirúrgicos, a los que el paciente sea sometido.



- **Derivados del PTI:** la hemorragia es la principal complicación, dentro de ella la hemorragia cerebral.
- **Derivados de esplenectomía:** cabe mencionar que cuando se realiza por PTI estas complicaciones abarcan principalmente las infecciosas, cardiovasculares, y tromboembólicas.²
 - **A corto plazo:** muerte, sangrado, parálisis frénica, infección y tromboembolismo perioperatorio.
 - **A largo plazo:** eventración, adherencias, hipertensión pulmonar, enfermedad cardiovascular, infecciones por neumococo, meningococo, influenza, sepsis fulminante.²

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA.

CRITERIOS DE REFERENCIA:

- No aplica ya que el hospital dos de mayo es un centro con un nivel de atención III-1, brindando atención de salud de alta complejidad, por lo cual deberán ser referidos a nuestra institución pacientes que requieran trasfusión de hemoderivados y tratamiento de segunda y tercera línea para manejo de su enfermedad.

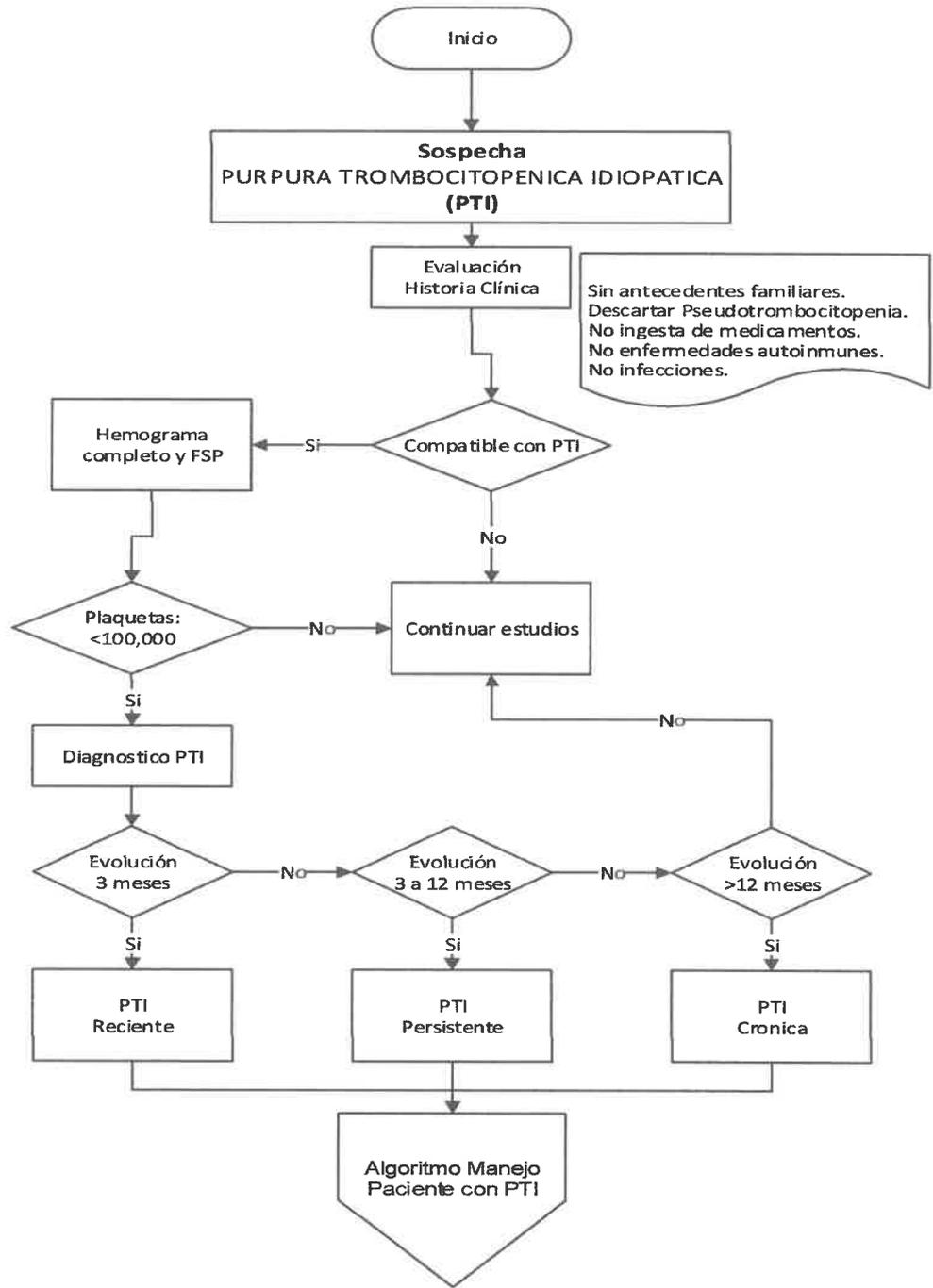
CRITERIOS DE CONTRARREFERENCIA:

- Paciente, con diagnóstico de PTI estable, que requiera de un control periódico médico y laboratorio que puedan ser manejados en hospital nivel II, que dispongan de un hematólogo o un médico capacitado en PTI.

6.7. FLUXOGRAMA.

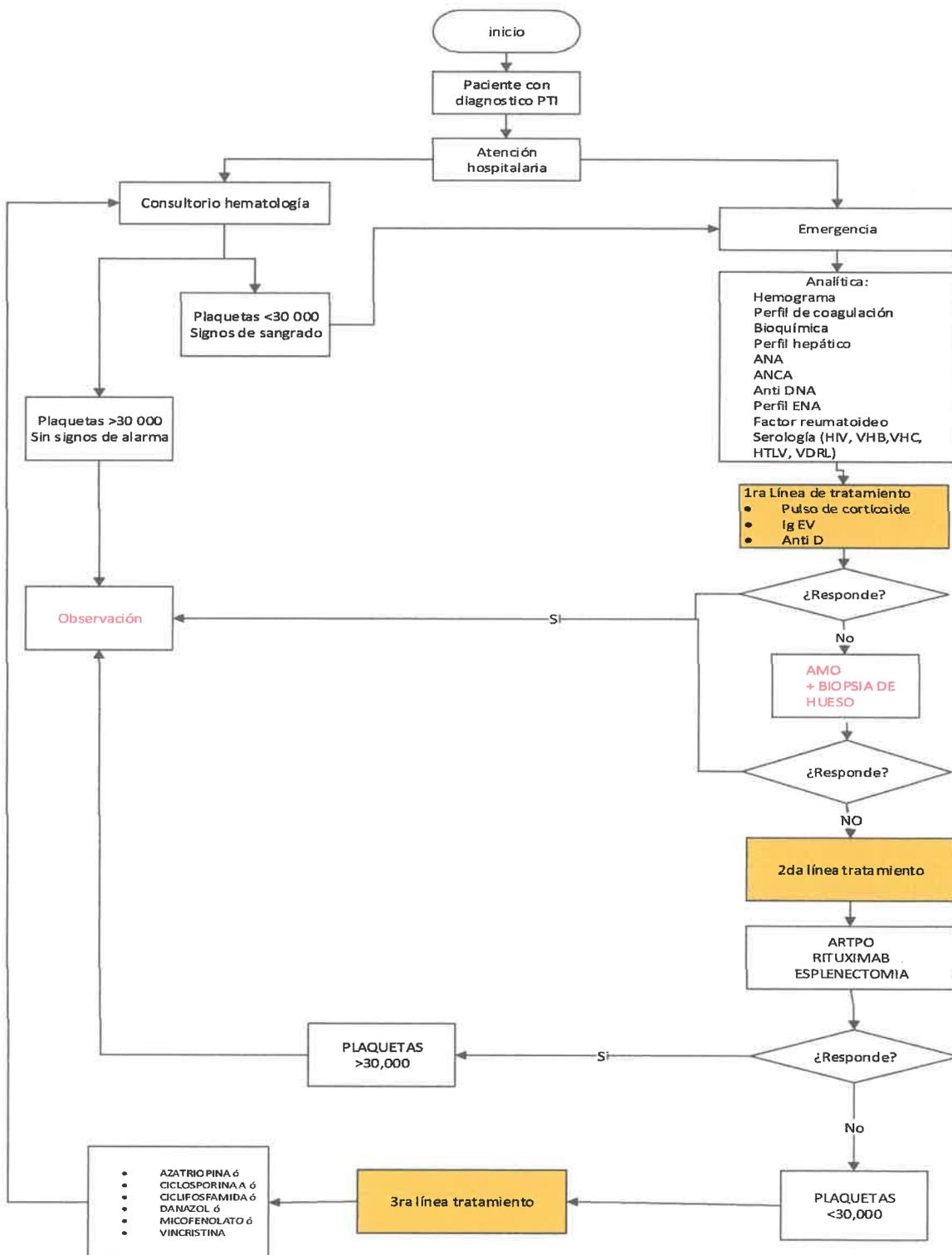


FLUXOGRAMA DE ATENCIÓN DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE PTI



*FSP: frotis de sangre periférica, *PTI: púrpura trombocitopénica inmune

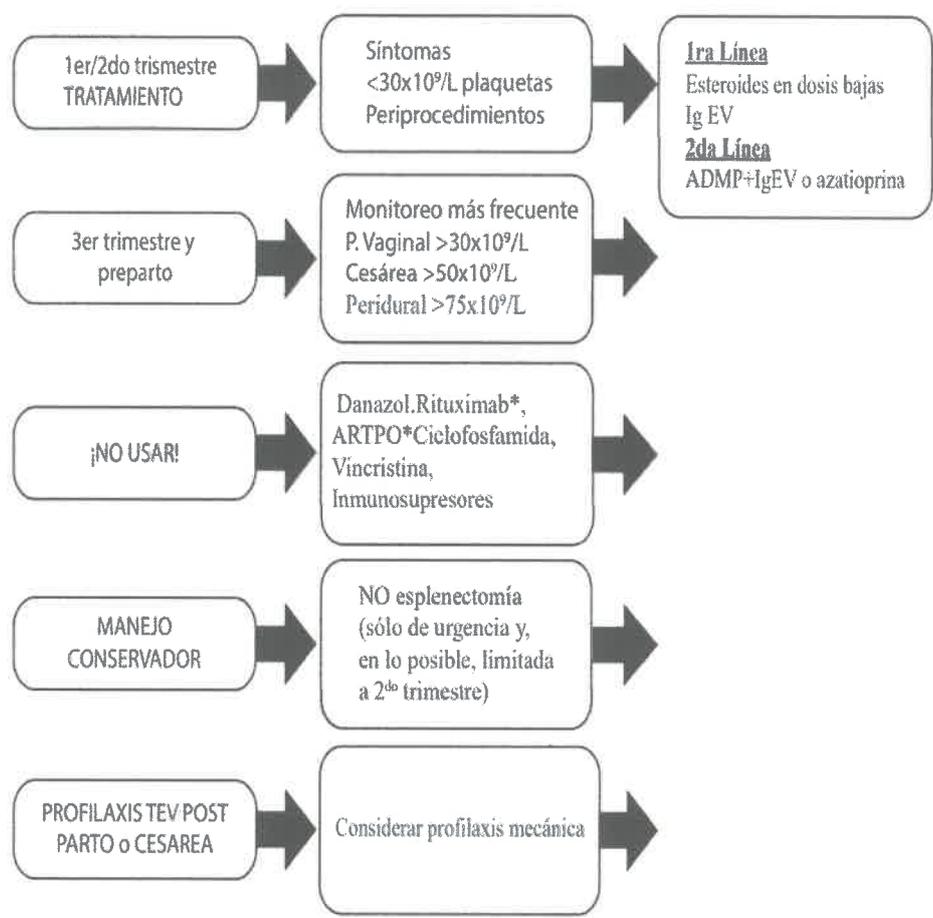
ALGORITMO DE MANEJO DE PACIENTE CON PTI



*ARTPO: agonista del receptor de trombopoyetina, ANA: anticuerpo antinuclear, ANCA: anticuerpo anti citoplasma de neutrófilo, anti DNA: anticuerpo anti ADN de doble cadena, ENA: antígeno nuclear extraíble, HIV: virus de inmunodeficiencia humana, VHB: virus de hepatitis B, VHC: virus de hepatitis C, HTLV: virus linfotrópico humano, VDRL: laboratorio de investigación de enfermedades venéreas.

VII. ANEXOS

Anexo 1

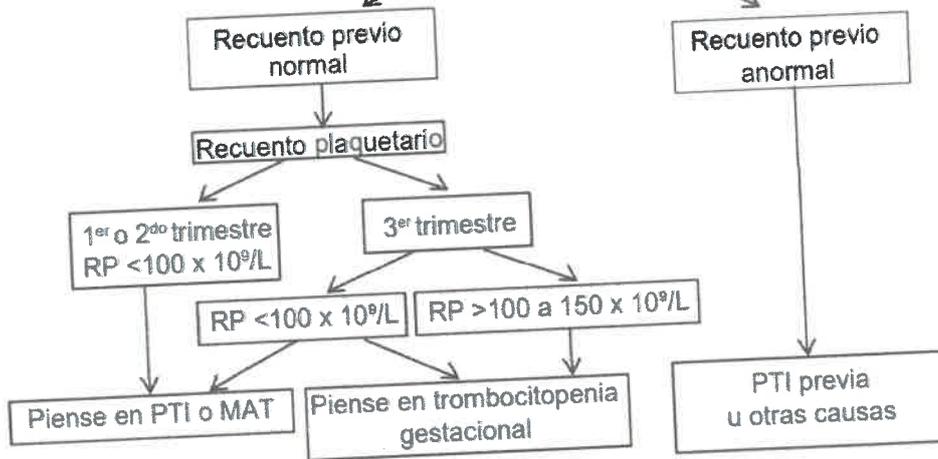


*Está descrito el uso gestacional de rituximab, así como el uso de ARTPO más allá de la semana 20 en casos consensuados, severos y refractarios. ARTPO están contraindicados en el primer trimestre.



ANEXO 2

EMBARAZO



MAT: microangiopatía trombótica
PTI: trombocitopenia inmune
RP: recuento plaquetario

Anexo N° 03

MANEJO DE PTI EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Tratamiento	Dosis	Tiempo de respuesta	Respuesta	Duración de la respuesta	Categoría de evidencia y consenso	Efectos adversos
Ig EV	1 g/Kg/día x 2 días	24 - 48 hs	90-95%	15 a 20 días	I	Anafilaxia, cefalea, náuseas, febrícula, meningitis aséptica
	0.8 g/Kg/día x 1 día	Algo más tardía				
Prednisona	4 mg/kg/día x 4 días vía oral (dosis máxima 180 mg/día)	3-5 días	80%	Generalmente recaída rápida	I	Cushing, osteoporosis, hipertensión, hiperglucemia, cataratas, psicosis
	1-2 mg/kg/día x 14 días vía oral	5-7 días	60-80%			
Metil prednisolona	30 mg/kg/día x 2-3 días EV (dosis máxima 1 gr)	Similar a 4x4	60 a 90%			
Dexametasona	20-40 mg/m ² /día vía oral (dosis máxima 40 mg)		80%			
Anti D (Paciente Rh+)	50-75 mcg/kg/ día EV	4-5 días	80%	15 a 20 días. Habitualmente caída de Hb de 0,5 a 2 g/dL	I	Anemia hemolítica inmune fatal con dosis de 75 mcg/Kg/día (advertencia FDA)
Conducta expectante (*)					2A	Reevaluación periódica

(*) En pacientes sin sangrado o con sangrado mínimo (sólo manifestaciones en piel)



**ANEXO N° 04
DECLARACION DE CONFLICTOS DE INTERES**

El equipo de trabajo, desarrollador de la presente Guía de Procedimiento DECLARA NO TENER CONFLICTO DE INTERÉS, de lo siguiente:

1. No tener relación como Empleo y/o consultorías con alguna organización con el área objeto del presente grupo de trabajo.
2. No apoyar en investigación, como financiamiento, colaboración, pago de viajes a reuniones de trabajo, adquisición de equipos de trabajo, auspicio y otro tipo de transferencia de fondos valoradas.
3. No tener Interés de inversión. No tener inversiones en una institución comercial con intereses relacionados al área de estudio del presente grupo de trabajo.
4. No tener propiedad intelectual, patente, marcas, o derechos de autor (incluyendo solicitudes pendientes), tener derechos sobre propiedad intelectual relacionados al área de estudio del presente grupo de trabajo.
5. No haber proveído una opinión o testimonio, posiciones o declaraciones públicas de experto relacionado al área de estudio del presente grupo de trabajo.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto mexicano del Seguro social. Diagnóstico y tratamiento de trombocitopenia inmune primaria Guía de Referencia Rápida: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2019 Disponible en: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>.
2. Beligoy, Luis Lavergne, Marta, Rosana. Sociedad argentina de hematología. *Guías de diagnóstico y tratamiento: trombocitopenia inmune*. Argentina; 2021. [SAH-Guia-2021-Libro.pdf](#).
3. Comité nacional de hematología, sociedad argentina de pediatría. *Trombocitopenia inmune. Guía de diagnóstico y tratamiento*. Argentina; 2019;117 Supl 6:S243-S254 / S243. [consensos trombocitopenia-inmune-guia-de-diagnostico-y-tratamiento-91.pdf](#)
4. Vasile Eduard Rosu , Solange Tamara Rosu , Anca Viorica Ivanov. Predictor Factors for Chronicity in Immune Thrombocytopenic Purpura in Children. *Children MDPI*. 2023. 10, 911. <https://doi.org/10.3390/children10060911>.
5. Drew Provan, John W. Semple. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. *eBioMedicine* 2022;76: 103820. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103820>.
6. Xin-guang Liu, Yu Hou, Ming Hou. (2023). How we treat primary immune thrombocytopenia in adults. Liu et al. *Journal of Hematology & Oncology*; 16:4. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01401-z>
7. Rodriguez j. (2021). Efectividad De Eltrombopag En Púrpura Trombocitopénica Inmune Crónico/Refractario En El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins En El Periodo Setiembre 2016 – Mayo 2021.
8. Abad, Tatiana; Cermelj, Mónica; Scoles, Graciela. Trombocitopenia como factor de riesgo de morbi-mortalidad en los pacientes hospitalizados en una Unidad de Terapia Intensiva. HEMATOLOGÍA Volumen 25 n° 1: xx-xx Enero - Abril 2021.
9. Drew Provan, Donald M. Arnold, James B. Bussel et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood advances*. 2019 x VOLUME 3, NUMBER 22. [Updated international consensus PTI 2019.pdf](#)
10. Cindy Neunert, Deirdra R. Terrell, Donald M. Arnold, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood advances*. R 2019 x VOLUME 3, NUMBER 23. 9. DOI 10.1182/bloodadvances.2019000966.
11. Gregorio Campos, Mónica Lozano, Carlos Martínez. Trombocitopenia inmune primaria. Tratamiento y recomendaciones ante la pandemia por COVID-19. *Gaceta médica de México*. 2021;157(Supl 3):S104-S111 Disponible en PubMed www.gacetamedicademexico.com.
12. James B. Bussel, M.D., Ming Hou, M.D., Ph.D., and Douglas B. Cines, M.D. Management of Primary Immune Thrombocytopenia in Pregnancy. *The new england journal of medicine*. 2023;389:540-8. DOI: 10.1056/NEJMra2214617.
13. Dr. Víctor Javier Suárez Moreno. Inmunoglobulina humana para el tratamiento de púrpura trombocitopénica inmune aguda con sangrado crítico. *INSTITUTO NACIONAL DE SALUD*. 2022. a N° 05-2022 Página 2 de 35. <https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>.
14. Ángel A. Justiz Vaillant ; Nagendra Gupta . Púrpura trombocitopénica inmune a la PTI. *Stat pearls*. 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537240/>