

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCION MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

GPC

Actualización
2019

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA

GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

CATÁLOGO MAESTRO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: GPC-IMSS-143-19

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por Instituto Mexicano del Seguro Social
© Copyright **Instituto Mexicano del Seguro Social** “Derechos Reservados”. Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
Coordinación Técnica de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

La guía de referencia rápida tiene como objetivo proporcionar al usuario las **recomendaciones clave** de la guía **Diagnóstico y tratamiento de trombocitopenia inmune primaria**, seleccionadas con base a su impacto en salud por el grupo desarrollador, las cuales pueden variar en función de la intervención de que se trate, así como del contexto regional o local en el ámbito de su aplicación.

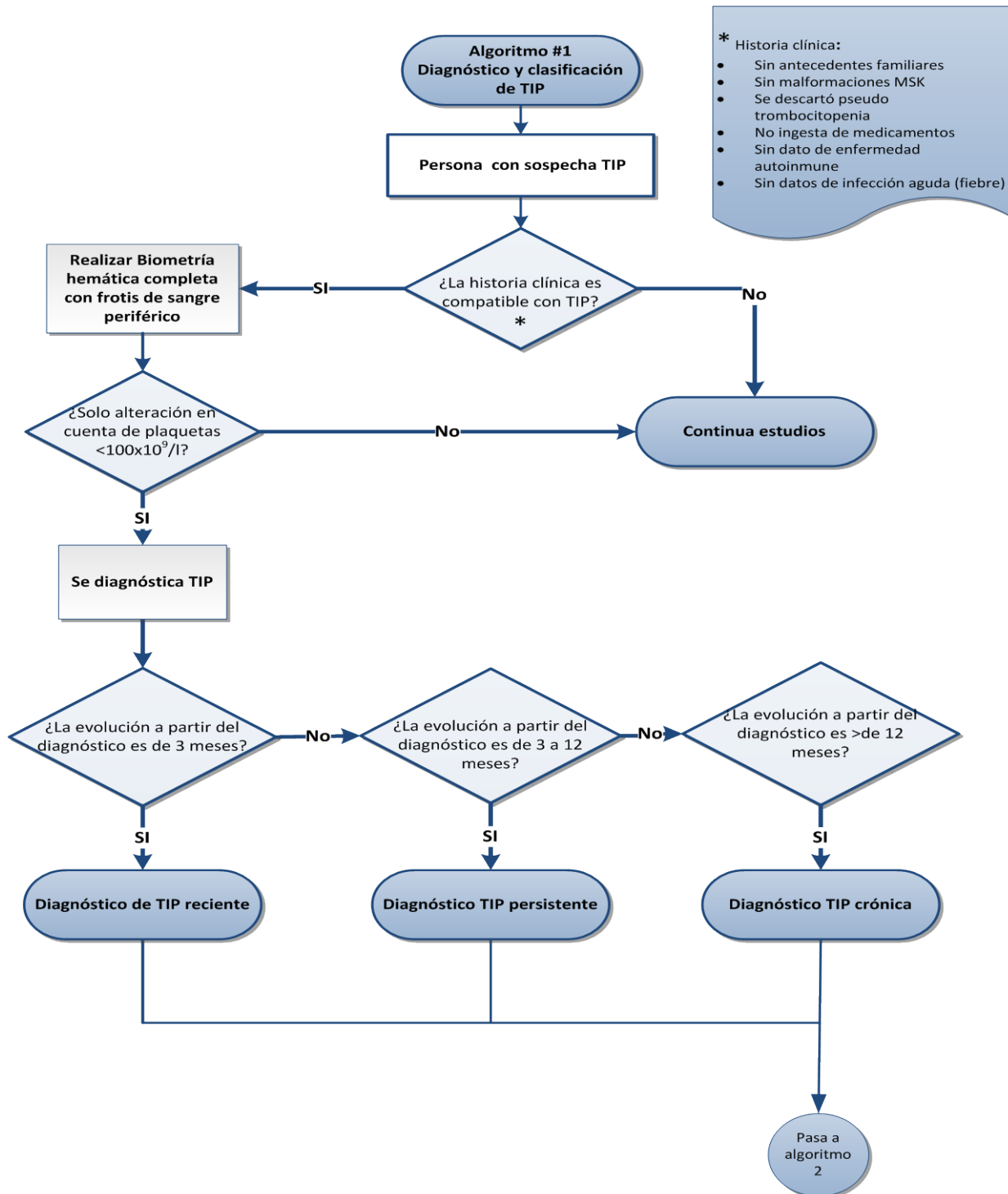
Para mayor información, se sugiere consultar la guía en su versión extensa de “**Evidencias y Recomendaciones**” en el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, la cual puede ser descargada de Internet en: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>

Debe ser citado como: 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>

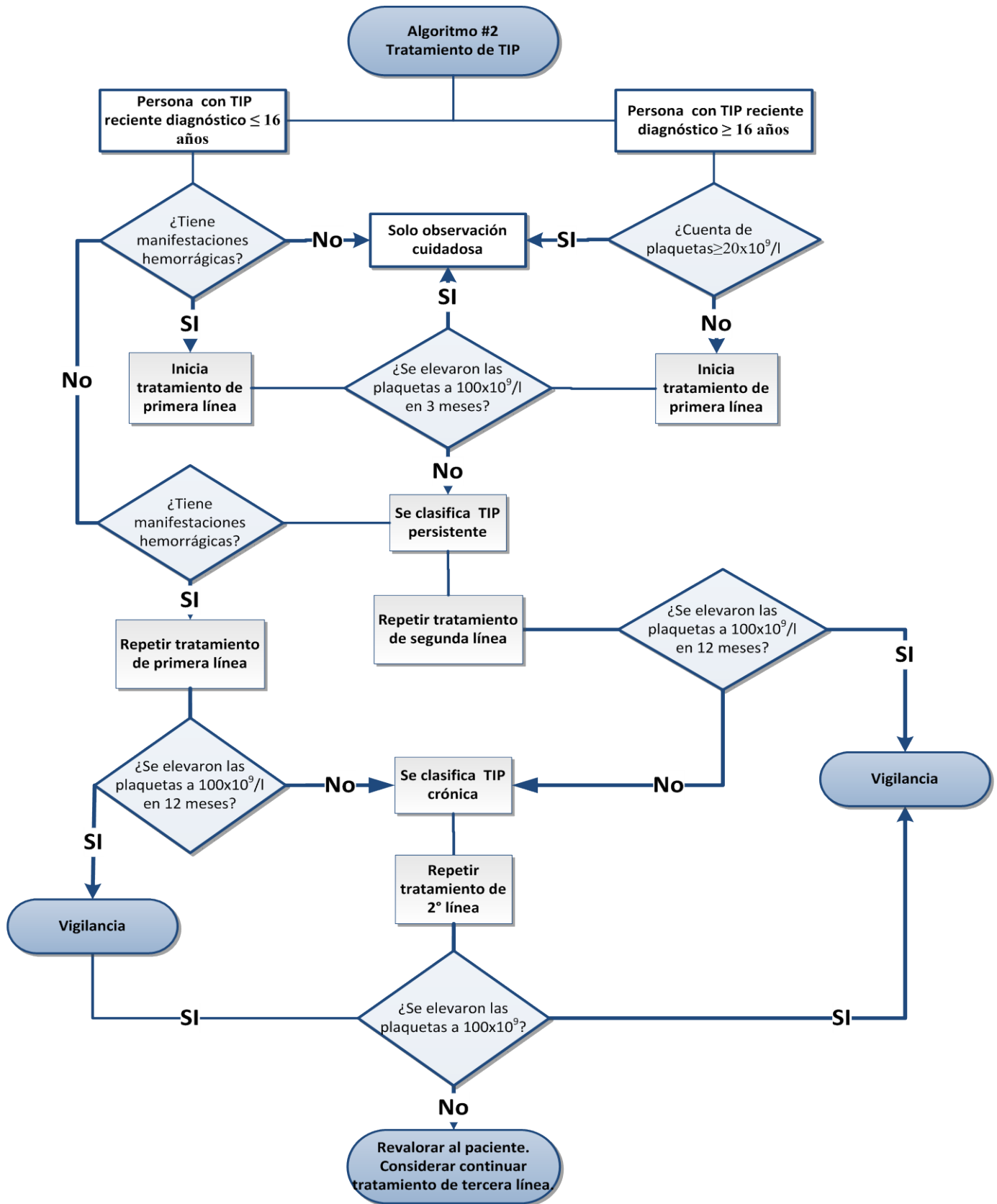
ISBN en trámite

1. DIAGRAMAS DE FLUJO

Algoritmo 1. Diagnóstico y clasificación de TIP



Algoritmo 2. Tratamiento de TIP



2. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

PROMOCIÓN

Recomendación Clave	GR*
Se recomienda aplicar la clasificación actual y normar la conducta de tratamiento de acuerdo a la fase de la enfermedad. (Cuadro 1)	D

DIAGNÓSTICO

Recomendación Clave	GR*
Se recomienda, en niños y adultos, realizar la valoración clínica con base al grado de manifestaciones hemorrágicas, con apoyo de las herramientas y escalas establecidas. (Cuadros 2, 3 y 4)	D
Se recomienda hacer el diagnóstico inicial de TIP, con historia clínica y examen físico, ambos completos. BHC con frotis de sangre periférica, con sólo trombocitopenia. Ante la sospecha de pseudotrombocitopenia realizar la BHC con anticoagulantes que no contengan EDTA, ej., citrato o heparina.	C
Se recomienda no realizar AMO, independientemente de la edad de presentación, en quienes la valoración inicial con historia clínica completa, examen físico meticuloso, BHC y el FSP no sugieran otra etiología. (Cuadro 5)	B
En caso de trombocitopenia crónica, tanto en niños como adultos, investigar causas de trombocitopenia secundaria. (Cuadro 6)	

TRATAMIENTO

Recomendación Clave	GR*
Para los niños con reciente diagnóstico de TIP sin hemorragia o con hemorragia leve, la recomendación es observación cuidadosa, sin tratamiento farmacológico, independientemente de la cuenta de plaquetas.	C

<p>La recomendación, para el adulto, con TIP de nuevo diagnóstico es dar tratamiento cuando la cuenta de plaquetas sea $\leq 30/10^9/l$, aún si no presentan hemorragia en mucosas.</p> <p>No tratar a estos pacientes si la cuenta de plaquetas es $>50 \times 10^9/L$.</p>	D
<p>En el adulto con TIP grave, que no haya recibido tratamiento previamente, se recomienda dosis altas de DXM sobre el uso de PDN.</p>	B
<p>En niños se recomienda como tratamiento de primera línea una dosis única de IgIV a 1g/kg o cursos cortos de corticoesteroides; prednisona 1–2 mg/kg por 7–14 días o a dosis altas de 4 mg/kg/día por 3 o 4 días.</p> <p>(Cuadro 7)</p>	C
<p>Se recomienda en adultos, como terapia de primera línea, DXM a dosis de 40mg/día por 4 días o metilprednisolona a 10 mg/kg/día con dosis máxima de 1g, ambos con reducción progresiva, y mantenimiento con PDN oral con reducción también progresiva.</p> <p>En caso de recaída administrarse un segundo ciclo.</p> <p>(Cuadro 7)</p>	C
<p>Se recomienda en personas <de 16 años utilizar prednisona a dosis de 1-2 mg VO, por 2 a 3 semanas, con reducción posterior de manera lenta y progresiva.</p>	Punto de buena práctica
<p>Se recomienda utilizar IgG IV en los siguientes escenarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TIP con hemorragia que pone en riesgo la vida • Pacientes con intolerancia a los glucocorticoides • Para realizar esplenectomía • Parto o cirugía electiva o urgente <p>Utilizar IV a dosis de 0.8-1/kg por una dosis, aplicar una segunda dosis, en 24h, si la respuesta fue incompleta. No emplear dosis mayor a 1g/kg/día.</p>	D
<p>En el adulto, si no tiene contraindicación quirúrgica o comorbilidades que incrementen el riesgo quirúrgico, preferir esplenectomía en pacientes con TIP persistente como terapia de 2ª línea. (Cuadro 9)</p>	B NICE <i>Moulis G, 2014</i>

PRONÓSTICO

Recomendación Clave	GR*
<p>Se recomienda considerar como factores de alto riesgo para evolucionar hacia la cronicidad las siguientes características: femenino, edad >8 años, con incremento en $>de 11$ años, ausencia de infección o sin vacunación poco antes de la presentación del cuadro clínico, inicio insidioso, cuenta plaquetaria $>10 \times 10^9/L$ al momento del diagnóstico, cuenta baja de leucocitos, linfopenia, y/o presencia de AAN positivos.</p> <p>(Cuadro 8)</p>	B

*Grado de Recomendación

3. CUADROS O FIGURAS

Cuadro 1. Clasificación de TIP y Fases de la Enfermedad

Clasificación de TIP	
TIP primaria	Trombocitopenia aislada (conteo $<100 \times 10^9/L$) en ausencia de otra enfermedad conocida.
TIP secundaria	Todas las formas de trombocitopenia inmune diferentes a TIP.
TIP refractaria	Se mantiene la cuenta de plaquetas $<100 \times 10^9/L$. Es la que cumple con 2 criterios al mismo tiempo: ausencia de respuesta o recaída y que amerite tratamiento después de la esplenectomía. La respuesta temporal a esteroides o a inmunoglobulina no excluye la refractaria.
Fases de la enfermedad	TIP de reciente diagnóstico la cuenta de plaquetas es $<100 \times 10^9/L$, con duración <3 meses.
	TIP persistente cuando cuenta de plaquetas se mantiene $<100 \times 10^9/L$ por 3 a 12 meses a partir del diagnóstico, incluyendo a los que no alcanzan remisión espontánea o que no tienen remisión completa sostenida sin medicamentos.
	TIP crónica cuenta de plaquetas $<100 \times 10^9/L$ más allá de los 12 meses, a partir del diagnóstico.
	TIP grave presencia de hemorragia que amerite tratamiento o nuevos eventos hemorrágicos que requieren, ya sea tratamiento adicional diferente a los ya usados o un incremento en la dosis de los mismos.

Teachey DT, 2013.

Cuadro 2. Manifestaciones hemorrágicas en TIP

Localización de la hemorragia	Manifestación	Definición
Piel (epidermis y dermis)	Petequia	Hemorragia puntiforme de coloración roja (recientes) o púrpura (de más días de duración) en la piel, con un diámetro de 0.5 a 3mm que no desaparecen con la presión y que no son palpables.
	Equimosis (máculas púrpura, contusiones)	Hemorragias en parches rojos, azules, púrpuras o verde-amarillentos, Planos, redondeados o irregulares de mayor tamaño que una petequia.
Piel (tejido subcutáneo)	Hematoma	Acumulación de sangre localizada y voluminosa, frecuentemente con cambios de coloración de la piel
	Bula, vesícula o encapsulamiento	Bula es una lesión circunscrita con contenido hemático, $>5mm$ y más grande que una vesícula, sin embargo todos estos pueden ser

		considerados como bulas.
Mucosas	Epistaxis	Cualquier hemorragia nasal ya sea anterior o posterior, uni o bilateral
	Hemorragia gingival	Cualquier hemorragia de las encías
	Hemorragia sub conjuntival	Puntillero hemorrágico o equimosis en la conjuntiva
	Hematuria	
Músculos y tejidos blandos	Hematoma	Cualquier colección de sangra localizada visible, palpable o visible por imagen, puede disecar planos de las fascias.

Rodeghiero F, 2013

Cuadro 3. Escala de Page para seguimiento de TIP

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

Arnold DM, 2015

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

Grado	Equivalencia riesgo	Clínica
0	Ninguno	Sin nuevas hemorragia
1	Menor	Pocas petequias (≤ 100 totales) y/o \leq pequeños hematomas (≤ 3 cm de diámetro), sin hemorragia de mucosas.
2	Leve	Muchas petequias (> 100 total) y/o > 5 hematomas grandes (≥ 3 cm de diámetro)
3	Bajo riesgo* Moderado	Costras hemáticas en fosas nasales, púrpura oral no dolorosa, petequias oral/ palatinas, purpura bucal en molares solamente, epistaxis leve, duración ≤ 5 minutos.
	Alto riesgo* Moderado	Epistaxis ≥ 5 minutos, hematuria, hematoquecia, púrpura oral dolorosa, menorragia significativa
4	Grave	Hemorragia mucosa o sospecha de hemorragia interna (cerebral, pulmonar, muscular, articular), que requiere atención o intervención médica inmediata.
5	En riesgo vital/fatal	Hemorragia intracraneal documentada o hemorragia de cualquier localización que comprometa la vida.

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

Schoetter ML, 2017

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

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

TIP: Trombocitopenia Inmune Primaria, VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana, VHC: Virus de Hepatitis C, PCR: Reacción en cadena de Polimerasa, CMV: Citomegalovirus, PAIG: Inmunoglobulina G asociada a plaquetas.

*Se recomienda en pacientes con TIP persistente **Se recomienda en pacientes adultos

Provan D, 2010

Cuadro 6. Diagnóstico diferencial

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

		cromosómica
	Síndrome linfoproliferativo autoinmune	BHC, proteína FAS y ligando FAS.

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

Roganovic J, 2015

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

Grupo de edad	Recomendaciones	Sugerencias
Niños	Independientemente de la cuenta de plaquetas si no sangran, solo observación.	Una sola dosis de anti-D en niños que requieran tratamiento y no estén esplenectomizados
	Si requieren tratamiento administrar una sola dosis de IgG IV (800 mg o 1g/kg) o un curso corto de corticoesteroides	
	En especial utilizar IgG IV si se requiere un incremento rápido de plaquetas	
Adultos		Iniciar tratamiento sí la cuenta de plaquetas es < de $30 \times 10^9/L$
		Se prefieren cursos largos de esteroides a cursos cortos y a IgG IV
		La IgG IV más corticoesteroides se puede usar cuando se requiere un incremento rápido de la cuenta de plaquetas
		Tanto IgG IV o anti D, se pueden utilizar si los corticoesteroides están contraindicados
		Sí se utiliza IgG IV, usar dosis de 1g/kg, una dosis y repetirla, en 24h, si la respuesta no fue adecuada.

Neunert CE, 2017

Cuadro 8. Factores que impactan en la evolución de la TIP

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

#; Número de pacientes.

Makis A, 2017

Cuadro 9. Principales tratamientos y procedimientos utilizados en la TIP persistente y crónica

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

	(1-3 dosis) 50-200mg VO una vez al día.			secundarios.
--	---	--	--	--------------

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

Berrueco R, 2018