

Lima, agosto de 2022

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 05-2022

Inmunoglobulina humana para el tratamiento de púrpura trombocitopénica inmune aguda con sangrado crítico



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Inmunoglobulina humana para el tratamiento de púrpura trombocitopénica inmune aguda con sangrado crítico

Ciudad de Lima / Perú / Agosto de 2022

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de púrpura trombocitopénica inmune aguda con
sangrado crítico*
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 05-2022

Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Luis Fernando Donaires Toscano
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Maricela Curisínche Rojas
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Seguro Integral de Salud.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Autor

Adolfo Aramburu¹

Revisor

Ericson Gutiérrez¹
Maricela Curisinche¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Inmunoglobulina humana para el tratamiento de púrpura trombocitopénica inmune aguda con sangrado crítico. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Agosto de 2022. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 05-2022.

Inmunoglobulina humana para el tratamiento de púrpura trombocitopénica inmune aguda con sangrado crítico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 05-2022

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE.....	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN	11
II. OBJETIVO.....	13
III. MÉTODO.....	14
IV. RESULTADOS.....	15
V. CONCLUSIONES	19
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES	20
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	20
VIII. FINANCIAMIENTO	20
IX. REFERENCIAS	21
X. ANEXOS.....	24

MENSAJES CLAVE

- La púrpura trombocitopénica aguda (PTI) es una enfermedad mediada por autoanticuerpos que generan destrucción plaquetaria periférica y producción deficiente en la médula ósea. A nivel mundial, se estima un incidencia anual en niños de 1,9 a 6,4 casos por cada 100 000 habitantes, y 3,3 casos por cada 100 000 habitantes en adultos. El tratamiento de primera línea incluye el uso de corticosteroides, inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg) y anti-D (Ig anti-D).
- IVIg es una solución estéril de anticuerpos polivalentes concentrados (aproximadamente 95% IgG) que incrementa de manera transitoria el recuento de plaquetas. Los eventos adversos (EA) suelen ser leves, aunque se han notificado algunos EA graves como anafilaxia, trombosis o insuficiencia renal. En Perú, cuenta con ocho registros sanitarios vigentes.
- El objetivo de la ETS fue describir la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la IVIg tratamiento de púrpura trombocitopénica inmune aguda con sangrado crítico.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, P: pacientes con diagnóstico de PTI aguda con sangrado crítico; I: IVIg; C: corticosteroides o Ig anti-D; O: respuesta al tratamiento, recuento de plaquetas, eventos adversos.
- Se identificó dos revisiones sistemáticas (RS), dos guías de práctica clínica (GPC) y una evaluación de tecnología sanitaria (ETS).
- En niños, IVIg produjo similar respuesta plaquetaria que Ig anti-D o corticosteroides a las 24 horas. A las 48, 72 horas y 7 días, algunos corticosteroides produjeron menor respuesta que IVIg. La probabilidad de alcanzar recuentos plaquetarios >20 y $>50 \times 10^9/L$ a las 72 horas en niños con PTI aguda fue mayor con el uso de IVIg, comparado con Ig anti-D. El uso de IVIg se asoció con menores eventos adversos comparado con el uso de corticoides e Ig anti-D.
- En gestantes, no se observó diferencias entre IVIg y corticosteroides en la respuesta al tratamiento y recuento de plaquetas alcanzado al momento del parto. No se observó diferencias en relación a diferentes desenlaces de seguridad materna y neonatal.
- No se identificaron estudios en adultos que cumplieran los criterios de selección previamente establecidos.
- La ETS de CADTH (Canadá) concluye que el impacto clínico del uso de IVIg es incierto, mientras no se disponga de un número mayor de ensayos clínicos aleatorizados adecuados.
- Las dos GPC recomiendan el uso de corticosteroides como elección de primera línea, limitando el uso de IVIg a situaciones en las que se requiera de un incremento rápido de plaquetas.
- Las RS incluidas presentaron un nivel de confianza medio y bajo. Las GPC incluidas mostraron un puntaje entre 69,6% y 67,9% en el rigor metodológico.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Seguro Integral de Salud; la cual motivó la realización de la pregunta PICO por parte de médicos y especialistas de la siguiente manera, P: pacientes con diagnóstico de PTI aguda con sangrado crítico; I: IVIg; C: corticosteroides o Ig anti-D; O: respuesta al tratamiento, recuento de plaquetas, eventos adversos.

a. Cuadro clínico

La PTI es una enfermedad mediada por autoanticuerpos que generan destrucción plaquetaria periférica acelerada y una producción deficiente en la médula ósea. A nivel mundial, se estima una incidencia anual de 1,9 a 6,4 casos por cada 100 000 habitantes en niños, y 3,3 casos por cada 100 000 habitantes en adultos. En Perú no se dispone de información epidemiológica. Los tratamientos de primera línea disponibles incluyen corticosteroides, IVIg e Ig anti-D. Los corticosteroides suelen preferirse, a menos que exista una contraindicación para su uso o se requiera de un aumento rápido en el recuento de plaquetas, como en el caso de hemorragias severas. IVIg e Ig anti-D producen un incremento más rápido del recuento de plaquetas que los corticosteroides, pero generalmente transitorio. La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado ocho productos conteniendo IVIg, y un producto conteniendo Ig anti-D. En el Perú, la IVIg cuenta con ocho registros sanitarios vigentes, mientras que la Ig anti-D cuenta con dos registros sanitarios vigentes.

b. Tecnología sanitaria

IVIg es una solución estéril de anticuerpos polivalentes concentrados (aproximadamente 95% IgG). Su mecanismo inmunomodulador se produciría por alteración en la función de los receptores en los leucocitos y células endoteliales, activación del complemento y producción de citocinas. La dosis estándar es de 2 g/kg distribuida entre dos y cinco días. IVIg incrementa las cifras de plaquetas en 1-3 días en el 80% de pacientes. Sin embargo, sus efectos son transitorios, con reducciones de plaquetas a cifras iniciales a las 3-4 semanas. Los eventos adversos suelen ser leves y poco frecuentes. Sin embargo, se han notificado algunos eventos adversos graves, como anafilaxia, trombosis o insuficiencia renal. La FDA ha aprobado ocho productos conteniendo IVIg para PTI. En Perú, cuenta con ocho registros sanitarios vigentes.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de IVIg para el tratamiento de púrpura trombocitopénica inmune aguda con sangrado crítico.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS utilizando la estrategia de búsqueda descrita en el Anexo 01. Ésta se complementó con la búsqueda de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA), guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y evaluaciones económicas de América Latina. La calidad de la evidencia identificada se valoró usando las siguientes herramientas: AMSTAR 2 para la valoración de la calidad de revisiones sistemáticas, la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane para la valoración del riesgo de sesgo de ensayos clínicos, y el instrumento AGREE II para valorar el rigor metodológico de las GPC.

RESULTADOS

Respuesta al tratamiento

En niños, a las 24 horas no se observó diferencias entre IVIg, prednisona, metilprednisolona e Ig anti-D en la probabilidad de alcanzar un recuento de plaquetas $>20 \times 10^9$ y ausencia de sangrado. A las 48 horas, metilprednisolona 30 mg/kg mostró menor probabilidad de alcanzar respuesta al tratamiento comparado con IVIg 2 g/kg (RR: 0,72; IC 95%: 0,52 a 0,99). A las 72 horas, prednisona 2 mg/kg reportó menor probabilidad de respuesta al tratamiento (RR: 0,04; IC 95 %: 0,0 a 0,68). A los 7 días, prednisona 2 mg/kg tuvo menor probabilidad de alcanzar respuesta al tratamiento, comparado con IVIg 2 g/kg (RR: 0,23; IC 95 %: 0,08 a 0,67). En niños con PTI aguda, se observó mayor probabilidad de alcanzar respuesta plaquetaria a las 72 horas con IVIg comparado con Ig anti-D, en el punto de corte de plaquetas $>20 \times 10^9$ (RR: 0.85; IC 95%: 0.77 a 0.94), y $>50 \times 10^9$ (RR: 0.65; IC 95%: 0.53 a 0.81). En gestantes, no se observó diferencias significativas entre IVIg y corticosteroides, en la respuesta al tratamiento (IVIg: 38% vs corticosteroides: 39%; $p=0.85$), ni en el recuento de plaquetas alcanzado al momento del parto (IVIg: $68.7 \pm 1.8 \times 10^9$ vs corticosteroides: $77.3 \pm 1.6 \times 10^9$; $p=0.71$).

Recuento de plaquetas

En niños, a las 24 horas, no se observó diferencias entre IVIg 2 g/kg e Ig anti-D en dosis de 50 y 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ e IVIg 0.8 g/kg. A las 48 horas, Ig anti-D 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mostró menor recuento de plaquetas comparado con IVIg 2 g/kg. Tras un mes de tratamiento, Ig anti-D produjo menor recuento de plaquetas comparado con IVIg 2 g/kg, tanto en dosis de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (DM: -82,03; IC 95%: -102,60 a -61,46), como en dosis de 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (DM: -78,77; IC 95%: -97,80 a -59,74). No se observó diferencias entre IVIg 2.5 g/kg, metilprednisolona 30 mg/kg y 50 mg/kg, comparado con IVIg 2 g/kg.

Eventos adversos

En niños, se observó mayor riesgo de eventos adversos asociado al tratamiento con Ig anti-D 50 µg/kg (RR: 2,01; IC 95%: 1,06 a 3,80), Ig anti-D 75 µg/kg (RR: 2,12; IC 95%: 1,09 a 4,11), metilprednisolona 30 mg/kg (RR: 3,70; IC 95%: 1,57 a 8,72) y metilprednisolona 50 mg/kg (RR: 3,70; IC 95%: 1,46 a 9,39), comparado con IVIg 2 g/kg. Del mismo modo, un meta-análisis de comparaciones directas reportó menor prevalencia de síntomas generales (fiebre, escalofríos, náuseas y dolor de cabeza) en niños tratados con IVIg, comparado con Ig anti-D (OR: 0,39; IC 95%: 0,25 a 0,62). En gestantes, no se observó diferencias entre IVIg y corticosteroides en hemorragias maternas, necesidad de transfusión, muerte fetal, parto pretérmino, tamaño del niño para la edad gestacional o puntaje APGAR.

Recomendaciones en GPC y ETS

Las GPC, elaboradas en Estados Unidos y México, recomiendan corticosteroides como terapia estándar de primera línea, limitando el uso de IVIg a situaciones en las que se requiera de un incremento rápido de plaquetas. En relación a ETS, CADTH (Canadá) concluye que el impacto clínico del uso de IVIg es incierto mientras no se disponga de un número mayor de ensayos clínicos aleatorizados adecuados.

CONCLUSIONES

- En niños, IVIg produjo similar respuesta al tratamiento que prednisona, metilprednisolona e Ig anti-D a las 24 horas. En otros puntos de tiempo todas las opciones fueron comparables, a excepción de metilprednisolona que se asoció con menor respuesta a las 48 horas, y prednisona que se asoció con menor respuesta a las 72 horas y 7 días. En niños con PTI aguda, IVIg aumentó la probabilidad de alcanzar niveles plaquetarios >20 y >50 x 10⁹/L a las 72 horas, comparado con Ig anti-D. El uso de IVIg se asoció con menores eventos adversos comparado con el uso de corticoides e Ig anti-D.
- En gestantes, no se observó diferencias entre IVIg y corticosteroides sobre la respuesta al tratamiento y el recuento de plaquetas alcanzado al momento del parto. No se observó diferencias en relación a hemorragias maternas, necesidad de transfusión, muerte fetal, parto pretérmino, tamaño del niño para la edad gestacional o puntaje APGAR.
- La ETS de CADTH (Canadá) concluye que el impacto clínico del uso de IVIg es incierto, mientras no se disponga de un número mayor de ensayos clínicos aleatorizados adecuados.
- Las dos GPC, elaboradas en Estados Unidos y México recomiendan el uso de corticosteroides como terapia estándar de primera línea, limitando el uso de IVIg a situaciones en las que se requiera de un incremento rápido de plaquetas.
- Las RS incluidas presentaron un nivel de confianza medio y bajo. Las GPC incluidas mostraron un puntaje entre 69,6% y 67,9% en el rigor metodológico.

I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Seguro Integral de Salud. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de las instituciones solicitantes se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

a. Cuadro clínico

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI), también llamada trombocitopenia inmune primaria, es una enfermedad mediada por autoanticuerpos que generan una destrucción plaquetaria periférica acelerada y una producción deficiente en la médula ósea (1), ocasionando una disminución transitoria o persistente del recuento de plaquetas (2,3).

A nivel mundial, la incidencia estimada anual de PTI es de aproximadamente 1,9 a 6,4 casos por cada 100 000 habitantes en la población infantil, y 3,3 casos por cada 100 000 habitantes en la población adulta. Asimismo, la PTI afecta principalmente a mujeres y su frecuencia se incrementa en relación con la edad, pudiendo ser hasta dos veces superior en mayores de 65 años, en comparación con adultos jóvenes (4,5).

La PTI se define por la presencia de un recuento de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/l$, excluyendo otras posibles causas de trombocitopenia (3). Su diagnóstico se basa principalmente en la anamnesis, exploración física, hemograma y examen de extensión de sangre periférica, aunque se reconoce que no existen parámetros clínicos o de laboratorio que permitan establecer un diagnóstico con exactitud (2,3).

Durante la infancia, la PTI suele manifestarse principalmente como un cuadro clínico que remite con o sin tratamiento dentro de los seis meses posteriores al diagnóstico, aunque un 30% podría presentar un curso prolongado y entre 5-10% desarrollar una enfermedad crónica refractaria. Durante la adultez, el curso de la enfermedad suele ser crónico, con apenas entre 5-25% de pacientes con remisión durante los primeros doce meses del diagnóstico, mientras que la remisión posterior a los doce meses suele ser extraordinariamente rara (6).

La indicación de tratamiento, en general, se establece combinando la presencia de hemorragia y el recuento de plaquetas. Algunas guías de práctica clínica (GPC) recomiendan utilizar el recuento de plaquetas como criterio para iniciar tratamiento y la presencia de hemorragia para decidir el tipo de tratamiento a emplear, mientras

que otras recomiendan la presencia de hemorragia grave como criterio para iniciar tratamiento y el recuento de plaquetas para modular la indicación terapéutica (2).

Los tratamientos de primera línea disponibles para PTI en niños y adultos incluyen corticosteroides orales, inmunoglobulina humana normal intravenosa (IVIg) e inmunoglobulina anti-D (Ig anti-D). Las inmunoglobulinas IVIg e Ig anti-D tienen la ventaja de producir un incremento más rápido del recuento de plaquetas que los corticosteroides orales, pero requieren una infusión intravenosa y generalmente demuestran una respuesta más transitoria. Asimismo, los eventos adversos comunes de la IVIg e Ig anti-D tienden a ser más transitorios que los de los corticosteroides, pero pueden ser más severos. Por esta razón, los corticosteroides suelen ser la opción preferida para el tratamiento de primera línea, a menos que exista una contraindicación para su uso o la necesidad de un aumento más rápido en el recuento de plaquetas, como puede ser la presencia de una hemorragia potencialmente mortal (2,6,7).

En la actualidad, la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos ha aprobado ocho productos conteniendo IVIg (8,9) y un producto conteniendo Ig anti-D (9) para el tratamiento de la PTI. En el Perú, la IVIg cuenta con ocho registros sanitarios vigentes, mientras que la Ig anti-D cuenta con dos registros sanitarios vigentes (10).

b. Tecnología sanitaria

La inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg) es una solución estéril de anticuerpos polivalentes concentrados (aproximadamente 95% IgG) extraído del plasma humano de donantes saludables. El mecanismo de acción de la IVIg en la modulación inmune no está claro, pero estaría relacionado con alteraciones en la función de los receptores en los leucocitos y las células endoteliales, la activación del complemento y la producción de citocinas (11).

Existen varias marcas de IVIg, cada una de las cuales se considera un producto distinto con una composición única y diferentes excipientes. Los productos difieren con respecto al proceso de producción, inactivación viral, purificación, contenido de IgA, contenido de sodio y estabilizadores aplicados, y están asociados con diferentes riesgos de efectos adversos, dependiendo principalmente del contenido de IgA, la osmolaridad y los estabilizadores utilizados (12).

La dosis óptima y régimen de administración de IVIg no se han establecido. Se considera como estándar una dosis total de 2 g/kg, distribuidos usualmente entre dos y cinco días (8). El tratamiento con IVIg incrementa las cifras de plaquetas en 1-3 días en el 80% de pacientes. Sin embargo, además del elevado costo, sus efectos son transitorios, con reducciones de plaquetas a cifras iniciales a las 3-4 semanas(6).

Los eventos adversos están relacionados con la antigenicidad, rastros de IgA, presencia de agregados, anticuerpos patógenos y moléculas que no se eliminan durante el fraccionamiento y estabilizantes empleados. El perfil de efectos secundarios varía de una marca a otra. Los efectos adversos más frecuentes incluyen dolor de cabeza, escalofríos y fiebre, náuseas, hipotensión leve o hipertensión, y artralgias leves. Los efectos secundarios graves incluyen meningitis aséptica, shock anafiláctico, trombosis, accidente cerebrovascular y deterioro de la función renal. La incidencia de eventos adversos graves en estudios post-comercialización ocurre en menos del 4% de pacientes. En ensayos aleatorios, los eventos secundarios graves ocurren en un 6% de pacientes, siendo comparable a los participantes tratados con prednisolona (7%), recambio plasmático terapéutico (12%) o placebo (7%) (12).

En la actualidad, la FDA de los Estados Unidos ha aprobado ocho productos conteniendo IVIg (8,9) para el tratamiento de la PTI. En el Perú, la IVIg cuenta con ocho registros sanitarios vigentes (10). Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas(13), el tratamiento de un paciente adulto de 70 kilos, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes, ascendería a S/. 45 805,20, mientras que, en un paciente pediátrico de 20 kilos, los costos ascenderían a S/. 13 087,20 (**Tabla 1**).

Tabla 1. Costos del medicamento por ciclo de tratamiento.

Nombre del medicamento	Dosis	Dosis total	N° de viales	Costo unitario (S/.)	Costo total (S/.)
Paciente adulto de 70 kilogramos					
Inmunoglobulina humana normal 5 % (5g/100 ml)	2 gr/kg	140 gr	28	1 635,90	45 805,20
Paciente pediátrico de 20 kilogramos					
Inmunoglobulina humana normal 5 % (5g/100 ml)	2 gr/kg	40 gr	8	1 635,90	13 087,20

Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de IVIg para el tratamiento de púrpura trombocitopénica inmune aguda con sangrado crítico.

III. MÉTODO

a. Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de IVIg para el tratamiento de púrpura trombocitopénica inmune aguda con sangrado crítico? (**Tabla 2**).

Tabla 2. Pregunta PICO.

P	Pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmune aguda con sangrado crítico
I	Inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg)
C	Corticosteroides
O	Eficacia: <ul style="list-style-type: none">• Respuesta al tratamiento (según definición de los autores)• Recuento de plaquetas Seguridad: <ul style="list-style-type: none">• Eventos adversos.

b. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de IVIg para el tratamiento de púrpura trombocitopénica inmune aguda con sangrado crítico, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline (OVID), The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 22 de mayo de 2022. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes tipos de documentos pueden ser consultadas en los **Anexos 01, 02 y 03**.

c. Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a ensayos

clínicos aleatorizados controlados (ECA) y revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados controlados, con o sin meta-análisis, publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación. En caso de no hallar ECA o RS, se pudieron incluir estudios observacionales comparativos, que hubieran analizado sus resultados ajustando por potenciales factores de confusión.

d. Evaluación de calidad

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

Revisiones sistemáticas: se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (14). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

Ensayos clínicos aleatorizados: se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (15), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

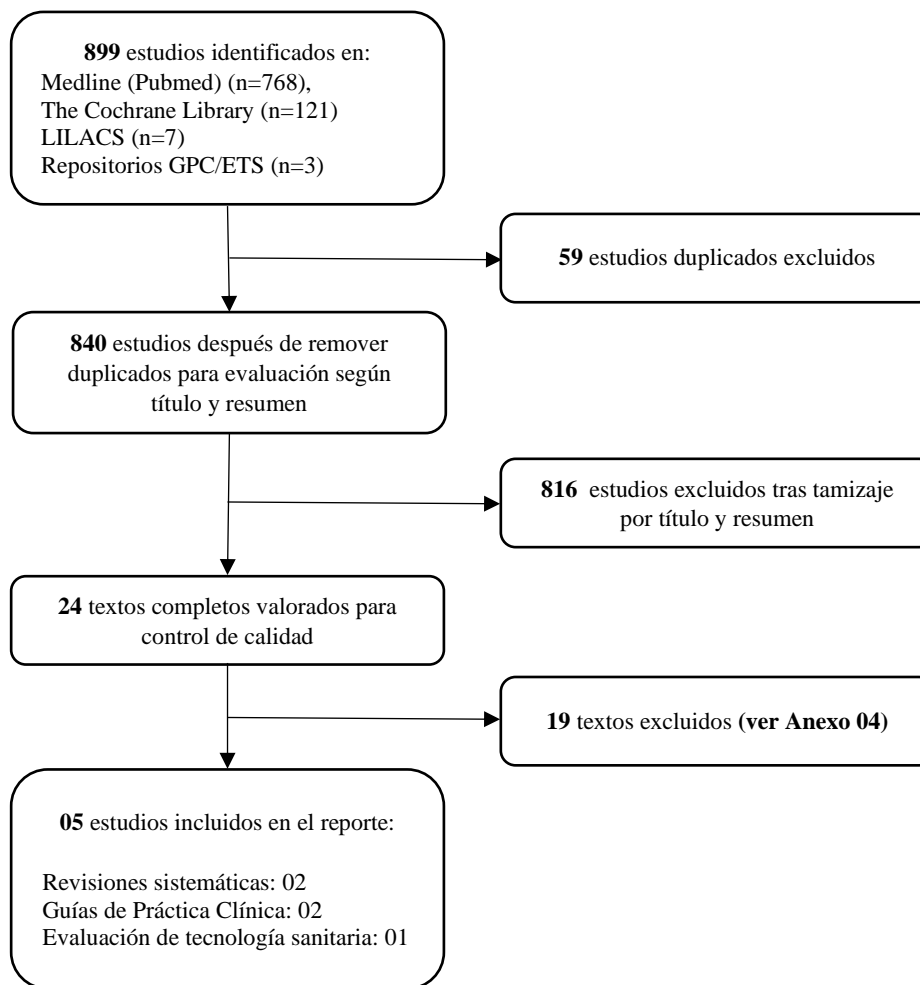
Guías de práctica clínica: se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (16), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

IV. RESULTADOS

a. Selección de estudios

Se identificó dos RS (17,18), dos GPC (19,20) y una ETS (21). No se halló evaluaciones económicas publicadas en América Latina (**Figura 1**).

Figura 1. Flujograma de selección de artículos.



Las RS incluidas compararon la eficacia del uso de corticosteroides e IVIg en niños, y la eficacia de diferentes dosis de IVIg en niños y adultos. Los ECA incluidos fueron desarrollados en Corea del Sur, Dinamarca, Estados Unidos, Grecia Irán y Turquía, y consideraron únicamente población menor de 18 años. Cinco ECAs compararon la eficacia de IVIg e Ig anti-D y, adicionalmente, un ECA comparó la eficacia de IVIg y metilprednisolona.

Las dos GPC incluidas fueron desarrolladas en Estados Unidos por la American Society of Hematology (ASH) (22) y en México por el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) (20). La ETS incluida fue desarrollada en Canadá por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).

b. Principales resultados

Resultados relacionados con la eficacia

Respuesta al tratamiento

En niños, un meta-análisis en red analizó la probabilidad de alcanzar un recuento de plaquetas $>20 \times 10^9$ y ausencia de sangrado (respuesta al tratamiento) (17). A las 24 horas no se observó diferencias entre IVIg, prednisona, metilprednisolona e Ig anti-D en diferentes dosis. A las 48 horas, la equivalencia terapéutica se mantuvo, con excepción de metilprednisolona 30 mg/kg, que mostró una menor probabilidad de alcanzar respuesta al tratamiento, comparado con IVIg 2 g/kg (RR: 0,72; IC 95%: 0,52 a 0,99). A las 72 horas, todas las opciones terapéuticas tuvieron respuesta comparable a IVIg 2 g/kg, excepto prednisona 2 mg/kg, la cual reportó menor probabilidad de respuesta al tratamiento (RR: 0,04; IC 95 %: 0,0 a 0,68). Finalmente, a los 7 días, solo prednisona 2 mg/kg tuvo menor probabilidad de alcanzar respuesta al tratamiento, comparado con IVIg 2 g/kg (RR: 0,23; IC 95 %: 0,08 a 0,67), siendo todas las demás opciones comparables. Asimismo, en un meta-análisis de comparaciones directas restringido a PTI aguda, se observó una mayor probabilidad de alcanzar respuesta plaquetaria a las 72 horas tras el tratamiento con IVIg comparado con Ig anti-D, tanto en el punto de corte de plaquetas $>20 \times 10^9$ (RR: 0.85; IC 95%: 0.77 a 0.94), como en el punto de corte $>50 \times 10^9$ (RR: 0.65; IC 95%: 0.53 a 0.81) (18).

En gestantes, un estudio retrospectivo desarrollado en Canadá entre el 2000 y 2014, no reportó diferencias significativas entre IVIg y corticosteroides, tanto en la respuesta al tratamiento (IVIg: 38% vs corticosteroides: 39%; $p=0.85$), como en el recuento de plaquetas alcanzado al momento del parto (IVIg: $68.7 \pm 1.8 \times 10^9$ vs corticosteroides: $77.3 \pm 1.6 \times 10^9$; $p=0.71$) (23).

Recuento de plaquetas

En niños, un meta-análisis en red analizó el recuento de plaquetas alcanzado en diferentes momentos del tratamiento (17). A las 24 horas, no se observó diferencias entre IVIg 2 g/kg e Ig anti-D en dosis de 50 y 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ e IVIg 0.8 g/kg. A las 48 horas, Ig anti-D en dosis de 50 y 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mostraron un menor recuento de plaquetas comparado con IVIg 2 g/kg, siendo estadísticamente significativo solo para Ig anti-D 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Tras un mes de tratamiento, Ig anti-D produjo menor recuento de plaquetas comparado con IVIg 2 g/kg, tanto en dosis de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (DM: -82,03; IC 95%: -102,60 a -61,46), como en dosis de

75 µg/kg (DM: -78,77; IC 95%: -97,80 a -59,74). No se observó diferencias entre IVIg 2.5 g/kg, metilprednisolona 30 mg/kg y 50 mg/kg, comparado con IVIg 2 g/kg.

Resultados relacionados con la seguridad

Eventos adversos

En niños, información procedente de un meta-análisis en red, observó un mayor riesgo de eventos adversos asociado al tratamiento con Ig anti-D 50 µg/kg (RR: 2,01; IC 95%: 1,06 a 3,80), Ig anti-D 75 µg/kg (RR: 2,12; IC 95%: 1,09 a 4,11), metilprednisolona 30 mg/kg (RR: 3,70; IC 95%: 1,57 a 8,72) y metilprednisolona 50 mg/kg (RR: 3,70; IC 95%: 1,46 a 9,39), comparado con IVIg 2 g/kg (17). Del mismo modo, un meta-análisis de comparaciones directas reportó menor prevalencia de síntomas generales (incluyendo fiebre, escalofríos, náuseas y dolor de cabeza) en niños tratados con IVIg, comparado con Ig anti-D (OR: 0,39; IC 95%: 0,25 a 0,62) (18).

En gestantes, no se observó diferencias entre IVIg y corticosteroides, en relación a hemorragias maternas antes y durante el parto, necesidad de transfusión, muerte fetal, parto pretérmino, tamaño del niño para la edad gestacional o puntaje APGAR (23).

Evaluaciones de tecnología sanitaria

La ETS de CADTH (Canadá) (21) publicada el año 2008, muestra resultados inconsistentes que sugieren una superioridad de la IVIg comparada con otros tratamientos activos en la recuperación temprana de la trombocitopenia severa en niños con PTI aguda, mientras que en adultos los resultados son inciertos. En base a ello, la ETS concluye que *“hasta que se disponga de un número mayor de ensayos clínicos controlados adecuados, el impacto clínico de elegir estos agentes (IVIg) frente a las alternativas disponibles permanece incierto en la mayoría de situaciones”*.

Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica

La GPC de ASH (19) refiere que los niños con PTI recién diagnosticada sin sangrado o con sangrado leve deben ser tratados solo con observación, mientras que en situaciones de sangrado de mucosa que no amenaza la vida y/o disminución de la calidad de vida se recomienda preferir ciclos de corticosteroides de siete días o menos, antes que IVIg o Ig anti-D. En adultos, si el recuento de plaquetas es $\geq 30 \times 10^9/L$, o existe sangrado mucocutáneo menor se recomienda solo observación, mientras que ante un recuento de plaquetas $<30 \times 10^9/L$ se sugiere emplear corticosteroides. El uso de IVIg en adultos,

acompañada de corticosteroides, se limita a situaciones que requieran un aumento más rápido en el recuento de plaquetas. En gestantes, se recomienda el uso de corticosteroides o IVIg.

La GPC elaborada por CENETEC (20) recomienda iniciar tratamiento con corticosteroides en pacientes con cifras de plaquetas $<30 \times 10^9/L$ y evidencia de hemorragia, reservando el uso de IVIg en pacientes con hemorragias graves o que ponen en riesgo la vida.

Las recomendaciones completas de ambas GPC se describen en el **Anexo 06**.

c. Evaluación de calidad

Una RS fue considerada como nivel de confianza medio por contar con dos debilidades no críticas: no describir el criterio seleccionado para elegir el diseño de estudios a incluir en la revisión y no informar sobre las fuentes de financiamiento de los estudios primarios (17). Una segunda RS (18) fue considerada como nivel de confianza bajo por presentar una debilidad crítica (ausencia de un protocolo previo) y una debilidad no crítica (no describir el criterio seleccionado para elegir el diseño de estudios a incluir en la revisión) (**Anexo 07a**).

Las GPC desarrolladas en Estados Unidos (19) y México (20) obtuvieron una valoración global de calidad del 78,9% y 83,3%, respectivamente. En ambas GPC, los mayores puntajes promedio correspondieron a los dominios “Alcance y objetivo” (85,7% y 95,2%, respectivamente), “Claridad de la presentación” (85,7% y 90,5%, respectivamente) e “Independencia editorial” (85,7% y 92,9%, respectivamente), mientras que los puntajes promedio más bajos correspondieron a los dominios “Rigor en la elaboración” (69,6% y 67,9%, respectivamente) y Aplicabilidad (60,7% y 67,9%, respectivamente) (**Anexo 07b**).

V. CONCLUSIONES

- En niños, IVIg produjo similar respuesta al tratamiento que prednisona, metilprednisolona e Ig anti-D a las 24 horas. En otros puntos de tiempo todas las opciones fueron comparables, a excepción de metilprednisolona que se asoció con menor respuesta a las 48 horas, y prednisona que se asoció con menor respuesta a las 72 horas y 7 días. En niños con PTI aguda, IVIg aumentó la probabilidad de alcanzar niveles plaquetarios >20 y $>50 \times 10^9/L$ a las 72 horas, comparado con Ig anti-D. El uso de IVIg se asoció con menores eventos adversos comparado con el uso de corticoides e Ig anti-D.

- En gestantes, no se observó diferencias entre IVIg y corticosteroides sobre la respuesta al tratamiento y el recuento de plaquetas alcanzado al momento del parto. No se observó diferencias en relación a hemorragias maternas, necesidad de transfusión, muerte fetal, parto pretérmino, tamaño del niño para la edad gestacional o puntaje APGAR.
- No se identificaron estudios en adultos que cumplieran los criterios de selección previamente establecidos.
- La ETS de CADTH (Canadá) concluye que el impacto clínico del uso de IVIg es incierto, mientras no se disponga de un número mayor de ensayos clínicos aleatorizados adecuados.
- Las dos GPC, elaboradas en Estados Unidos y México recomiendan el uso de corticosteroides como terapia estándar de primera línea, limitando el uso de IVIg a situaciones en las que se requiera de un incremento rápido de plaquetas.
- Las RS incluidas presentaron un nivel de confianza medio y bajo. Las GPC incluidas mostraron un puntaje entre 69,6% y 67,9% en el rigor metodológico.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. Audia S, Mahévas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev.* 2017;16(6):620-32.
2. Grande García C, Martínez Martínez R, Valcarcel Ferreiras D, Grupo de estudio de Trombocitopenia Inmune Primaria de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Comparación de guías internacionales sobre púrpura trombocitopénica autoinmunitaria primaria. *Med Clin (Barc).* 2014;143(9):408-19.
3. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009;113(11):2386-93.
4. Michel M. Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients. *Eur J Haematol Suppl.* 2009;(71):3-7.
5. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol.* 2009;145(2):235-44.
6. Lozano ML, Vicente V. Tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Med Clin (Barc).* 2014;142(9):399-405.
7. Neunert CE. Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes? *Blood Adv.* 2017;1(24):2295-301.
8. Archer M, Steinvoort C, Oderda G. Immune Globulin Agents (Human) Drug Class Review: Final Report. Utah, Estados Unidos; 2015.
9. U.S. Food & Drug Administration. Immune Globulin Intravenous (IGIV) Indications [Internet]. [citado 14 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm133691.htm>
10. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 14 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>
11. Archer M, Steinvoort C, Oderda G. Immune Globulin Agents (Human) Drug Class Review: Final Report. Utah, Estados Unidos; 2015.
12. Dezsi L, Horvath Z, Vecsei L. Intravenous immunoglobulin: pharmacological properties and use in polyneuropathies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(11):1343-58.
13. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 28 de julio de 2018]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
14. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.

15. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
16. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica. [Internet]. [citado 4 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
17. Acero-Garces DO, Garcia-Perdomo HA. First Line Treatments for Newly Diagnosed Primary Immune Thrombocytopenia in Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16(1):61-70.
18. Lioger B, Maillot F, Ternant D, Passot C, Paintaud G, Bejan-Angoulvant T. Efficacy and Safety of Anti-D Immunoglobulins versus Intravenous Immunoglobulins for Immune Thrombocytopenia in Children: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pediatr*. 2019;204(jlz, 0375410):225-233.e8.
19. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829-66.
20. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y tratamiento de púrpura trombocitopénica inmunológica. México, D. F.: CENETEC; 2009.
21. Chen S, Pi D, Ansari M, Puil L, Desjardins B, Banks R. Polyclonal Intravenous Immunoglobulin in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura: Clinical Systematic Review [Technology report number 108]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2008.
22. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-207.
23. Sun D, Shehata N, Ye XY, Gregorovich S, De France B, Arnold DM, et al. Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2016;128(10):1329-35.
24. Podda GM, Fiorelli EM, Birocchi S, Rambaldi B, Di Chio MC, Casazza G, et al. Treatment of immune thrombocytopenia (ITP) secondary to malignancy: a systematic review. *Platelets*. 2022;33(1):59-65.
25. Janssens A, Selleslag D, Depaus J, Beguin Y, Lambert C. Primary immune thrombocytopenia in adults: Belgian recommendations for diagnosis and treatment anno 2021 made by the Belgian Hematology Society. *Acta Clin Belg*. 2022;77(2):470-83.
26. DeSouza S, Angelini D. Updated guidelines for immune thrombocytopenic purpura: Expanded management options. *Cleve Clin J Med*. 2021;88(12):664-8.
27. D'Mello RJ, Hsu CD, Chaiworapongsa P, Chaiworapongsa T. Update on the Use of Intravenous Immunoglobulin in Pregnancy. *NeoReviews*. 2021;22(1):e7-24.
28. Rodeghiero F, Marranconi E. Management of immune thrombocytopenia in women: current standards and special considerations. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(2):175-85.
29. Carcao M, Silva M, David M, Klaassen R, Steele M, Price V, et al. IVMP+IVIG raises platelet counts faster than IVIG alone: results of a randomized, blinded trial in childhood ITP. *Blood Adv*. 2020;4(7):1492-500.

30. Samson M, Fraser W, Lebowitz D. Treatments for Primary Immune Thrombocytopenia: A Review. *Cureus*. 2019;11(10):e5849.
31. Arbach O, Taumberger AB, Wietek S, Cervinek L, Salama A. Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin (Panzyga R) in chronic immune thrombocytopenia. *Transfus Med Oxf Engl*. 2019;29(1):48-54.
32. Apte S, Navarro-Puerto J, Damodar S, Ramanan V, John J, Kato G, et al. Safety and efficacy of intravenous immunoglobulin (Flebogamma R 10% DIF) in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Immunotherapy*. 2019;11(2):81-9.
33. Hong J, Bang SM, Mun YC, Yhim HY, Lee J, Lim HS, et al. Efficacy and Safety of a New 10% Intravenous Immunoglobulin Product in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Korean Med Sci*. 2018;33(19):e142.
34. Heitink-Pollé K, Uiterwaal C, Porcelijn L, Tamminga R, Smiers F, van Woerden N, et al. Intravenous immunoglobulin vs observation in childhood immune thrombocytopenia: a randomized controlled trial. *Blood*. 2018;132(9):883-91.
35. Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am J Hematol*. 2017;92(6):493-500.
36. Elalfy M, Reda M, Elghamry I, Elalfy O, Meabed M, El-Ekiaby N, et al. A randomized multicenter study: safety and efficacy of mini-pool intravenous immunoglobulin versus standard immunoglobulin in children aged 1-18 years with immune thrombocytopenia. *Transfusion (Paris)*. 2017;57(12):3019-25.
37. Zulfiqar AA, Novella JL, Mahmoudi R, Pennaforte JL, Andres E. Treatment in idiopathic thrombocytopenic purpura in the elderly: about a retrospective study. *Trait Purpura Thrombopenique Immunol Chez Sujets Ages Plus 65 Propos Une Etude Retrosop*. 2016;14(2):151-7.
38. Kovaleva L, Apte S, Damodar S, Ramanan V, Loriya S, Navarro-Puerto J, et al. Safety and efficacy of a 10% intravenous immunoglobulin preparation in patients with immune thrombocytopenic purpura: results of two international, multicenter studies. *Immunotherapy*. 2016;8(12):1371-81.
39. Martí-Carvajal A, Peña-Martí G, Comunián-Carrasco G. Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2009;(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007722.pub2>
40. Kim CH, Choi YS, Moon JY, Kim DY, Lee SY, Lee HJ, et al. Methylprednisolone versus intravenous immune globulin as an initial therapy in adult primary immune thrombocytopenia. *Korean J Intern Med*. 2019;34(2):383-9.
41. Wang X, Xu Y, Gui W, Hui F, Liao H. Retrospective analysis of different regimens for Chinese adults with severe newly diagnosed immune thrombocytopenia. *Clin Exp Med*. 2020;20(3):381-5.
42. Xu X, Liang MY, Dou S, Wang JL, Zhang XH. Evaluation of glucocorticoid compared with immunoglobulin therapy of severe immune thrombocytopenia during pregnancy: Response rate and complication. *Am J Reprod Immunol N Y N 1989*. 2018;80(4):e13000.

X. ANEXOS

ANEXO 01

DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline (Ovid)

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	exp Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic/	7272
2	(immun* adj4 purpura).ti,ab.	3061
3	"idiopathic thrombocytopenic purpura".ti,ab.	4532
4	or/1-3	11067
5	exp Immunoglobulins, Intravenous/	14907
6	(intravenous adj immunoglobulin*).ti,ab.	15109
7	(Intravenous and "Immune Globulin*").ti,ab.	1308
8	IVIg.ti,ab.	8561
9	"intravenously administered immune globulin".ti,ab.	28
10	or/5-9	23890
11	4 and 10	1492
12	(case reports or letter or comment or "consensus development conference" or editorial or historical article).pt. or (case or cases or letter or comment or consensus or editorial or covid*).ti.	5181237
13	11 not 12	864
14	(english or eng or spanish or spa).lg.	29786483
15	13 and 14	768

Fecha de búsqueda: 14 de junio de 2022

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en LILACS

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	purpura [Palabras del título] and inmunoglobulin\$ or inmuno\$ [Palabras del título]	7

Fecha de búsqueda: 14 de junio de 2022

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library

N°	Términos de búsqueda	Resultado
#1	MeSH descriptor: [Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic] explode all trees	319
#2	(purpura NEAR/3 immun*):ti,ab,kw	237
#3	#1 OR #2	501
#4	MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous] explode all trees	900
#5	(IVIgG OR ivig OR (intravenous AND ("immune globulin?" OR "immunoglobulin?"))):ti,ab,kw	3241
#6	#4 OR #5	3314
#7	#3 AND #6	121

Fecha de búsqueda: 14 de junio de 2022

ANEXO 02

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
World Health Organization	Thrombocytopenic purpura	0	0	
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Thrombocytopenic purpura Filter: Guidance, clinical guidelines	5	0	Diferentes enfermedades
National Clinical Guideline Centre (NGC), Reino Unido	Thrombocytopenic purpura	2	0	Diferente tipo de publicación (1), diferente enfermedad (1)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Thrombocytopenic purpura	0	0	
American Society of Hematology (ASH), Estados Unidos	Thrombocytopenic purpura Immune thrombocytopenia	1	1	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Thrombocytopenic purpura Filter: Product Line – Methods and Guidelines	0	0	
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Púrpura trombocitopénica	0	0	
Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	Púrpura trombocitopénica	1	1	
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Púrpura trombocitopénica	0	0	
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Púrpura trombocitopénica	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	GPC Púrpura trombocitopénica	10	0	Diferentes enfermedades (9), diferente tipo de publicación (1)
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Púrpura trombocitopénica	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	Púrpura trombocitopénica	0	0	

ANEXO 03
ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA
SANITARIA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Inmunoglobulina	0	0	
Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (OMAIF/DIME)	Inmunoglobulina	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Inmunoglobulina IgIV	4	0	Distinta enfermedad (2), distinto tipo de publicación (2)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Immunoglobulin IVIg Filter: Product Line – Health Technology Assessment	4	1	Distinta enfermedad (2), diferente tipo de publicación (1)
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	Inmunoglobulina	10	0	Diferente enfermedad (7), diferente medicamento (3)
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Inmunoglobulina	0	0	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	immunoglobulin AND purpura Filter: Guidance, Technology appraisal guidance	4	0	Diferente enfermedad (2), diferente medicamento (2)
National Institute for Health Research (NHS), Reino Unido	Immunoglobulin purpura	3	0	Diferente publicación (3)

ANEXO 04

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo
1	Podda <i>et al.</i> (24)	Pacientes con púrpura trombocitopénica secundaria a malignidad
2	Janssens <i>et al.</i> (25)	Recomendaciones clínicas. No se indica la metodología empleada.
3	DeSouza & Angelini (26)	Revisión narrativa
4	D'Mello <i>et al.</i> (27)	No disponible a texto completo
5	Rodeghiero & Marranconi (28)	Revisión narrativa
6	Carcao <i>et al.</i> (29)	No es el comparador
7	Samson <i>et al.</i> (30)	Revisión narrativa
8	Arbach <i>et al.</i> (31)	Estudio no controlado
9	Apte <i>et al.</i> (32)	Estudio no controlado
10	Hong <i>et al.</i> (33)	Estudio no controlado
11	Heitink-Pollé <i>et al.</i> (34)	No es el comparador
12	Moulis <i>et al.</i> (35)	No presenta resultados según el tipo de tratamiento empleado
13	Elalfy <i>et al.</i> (36)	No es el comparador
14	Zulfiqar <i>et al.</i> (37)	Estudio en francés
15	Kovaleva <i>et al.</i> (38)	Resumen de dos estudios no controlados
16	Martí-Carvajal <i>et al.</i> (39)	Solo incluye un estudio no elegible
17	Kim <i>et al.</i> (40)	Estudio en adultos. No es el comparador
18	Wang <i>et al.</i> (41)	Estudio en adultos. No es el comparador
19	Xu <i>et al.</i> (42)	Estudio en gestantes. No evalúa el uso aislado de IVIg.

ANEXO 5. Características de las revisiones sistemáticas incluidas

Autor y año de publicación	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipos de estudio incluidos	Nº de estudios incluidos	Desenlaces evaluados
Acero-Garcés & García-Perdomo (2020) (17)	Medline, Embase, LILACS CENTRAL hasta febrero de 2019	Ensayos clínicos con al menos 3 meses de seguimiento, que incluían pacientes con PTI primaria recién diagnosticada entre los 3 meses y los 18 años de edad.	12 (11 incluyen IVIg)	<p>Desenlaces primarios</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta a la intervención (recuento de plaquetas $>20 \times 10^9/L$ y ausencia de sangrado) a las 24, 48, 72 horas y siete días después de iniciada la terapia. • Eventos adversos de la intervención. <p>Desenlaces secundarios</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recuento de plaquetas a las 24, 48 horas y 30 días después de iniciada la terapia. • Presencia de sangrado clínicamente relevante.
Lioger <i>et al.</i> (2019) (18)	Medline, Embase, CENTRAL hasta octubre de 2016.	Ensayos clínicos aleatorios que incluyeron a niños menores de 18 años con PTI y evaluaron el efecto de anti-D comparado con IVIg.	11	<ul style="list-style-type: none"> • Recuento de plaquetas $>20 \times 10^9/L$ dentro de las 24-72 horas de inicio. • Recuento de plaquetas $>50 \times 10^9/L$ dentro de las 24-72 horas de inicio. • Eventos adversos

ANEXO 06

RECOMENDACIONES EN GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE TRATAMIENTO PARA PTI

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y tratamiento de púrpura trombocitopénica inmunológica. México, D. F.: CENETEC; 2009.

- Se recomienda el inicio de tratamiento con corticosteroides en pacientes con cifras de plaquetas $<30 \times 10^9/L$ y evidencia de hemorragia. Los pacientes con ausencia de síntomas y plaquetas $>30 \times 10^9/L$ probablemente no requieran de tratamiento, excepto cuando vayan a ser sometidos a un tratamiento quirúrgico o se encuentre en trabajo de parto. (**Nivel de recomendación: C**)
- El empleo de IVIg debe indicarse en pacientes con PTI aguda con hemorragias graves o que ponen en riesgo la vida. (**Nivel de recomendación: D**)
- En pacientes con trombocitopenia severa ($<30 \times 10^9/L$) y hemorragia se recomienda el soporte transfusional con concentrados plaquetarios (1U x 15 kg de peso) o una unidad de aféresis. De preferencia administrar posterior a IVIg con objeto de mantener una mayor sobrevida de plaquetas. (**Nivel de recomendación: D**)

Descripción de los niveles de recomendación de la GPC

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencia categoría I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o recomendaciones extrapoladas de evidencia categoría II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:59359

American Society for Hematology (ASH). American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. 2019

Niños

- En los niños con PTI recién diagnosticada que no tienen sangrado o tienen un sangrado menor, se sugiere observación en lugar de corticosteroides
(Recomendación condicional, basada en evidencia de certeza muy baja).
- En los niños con PTI recién diagnosticada que no tienen sangrado o que tienen un sangrado menor, se recomienda observación en lugar de IVIg.
(Recomendación fuerte, basada en evidencia de certeza moderada).
- En los niños con PTI recién diagnosticada que no tienen sangrado o tienen un sangrado menor, se recomienda observación en lugar de inmunoglobulina anti-D.
(Recomendación fuerte, basada en evidencia de certeza moderada).
- En niños con PTI recién diagnosticada que tienen sangrado de mucosa que no amenaza la vida y/o disminución de la calidad de vida, se recomienda ciclos de corticosteroides de 7 días o menos.
(Recomendación fuerte, basada en evidencia de certeza muy baja).
- En niños con PTI recién diagnosticada que tienen sangrado de mucosa que no amenaza la vida y/o disminución de la calidad de vida, se sugiere prednisona (2-4 mg/kg por día; máximo, 120 mg por día, durante 5-7 días) en lugar de dexametasona (0,6 mg/kg por día; máximo, 40 mg por día durante 4 días).
(Recomendación condicional, basada en evidencia de certeza muy baja).
- En niños con PTI recién diagnosticada que tienen sangrado de mucosa que no pone en peligro la vida y/o disminución de la calidad de vida, se sugiere corticosteroides en lugar de inmunoglobulina anti-D.
(Recomendación condicional, basada en evidencia de certeza baja).
- En niños con PTI recién diagnosticada que tienen sangrado de mucosa que no pone en peligro la vida y/o disminución de la calidad de vida, se sugiere inmunoglobulina anti-D o IVIg
(Recomendación condicional, basada en evidencia de certeza baja).
- En niños con PTI recién diagnosticada que tienen sangrado de mucosa que no pone en peligro la vida y/o disminución de la calidad de vida, se sugiere corticosteroides en lugar de IVIg.
(Recomendación condicional, basada en evidencia de certeza baja).

Adultos

- En adultos con PTI recién diagnosticada y recuento de plaquetas $<30 \times 10^9/L$, asintomáticos o que tienen sangrado mucocutáneo menor, se sugiere corticosteroides en lugar de manejo con observación.
(Recomendación condicional, basada en evidencia de certeza muy baja)

- En adultos con PTI recién diagnosticada y recuento de plaquetas $\geq 30 \times 10^9/L$, asintomáticos o que tienen sangrado mucocutáneo menor, no se recomienda el uso de corticosteroides, sino manejo con observación.
(Recomendación fuerte, basada en evidencia de certeza muy baja)
- En adultos con PTI recién diagnosticada, se recomienda a favor de un ciclo corto de prednisona (≤ 6 semanas, incluyendo tratamiento y reducción)
(Recomendación fuerte, basada en evidencia de certeza muy baja).
- En adultos con PTI recién diagnosticada, se sugiere como tipo de corticosteroide para terapia inicial a prednisona (0,5-2,0 mg/kg por día) o dexametasona (40 mg por día durante 4 días).
(Recomendación condicional, basada en evidencia de certeza muy baja).
- En adultos con PTI recién diagnosticada, se sugiere corticosteroides solos en lugar de rituximab y corticosteroides como terapia inicial.
(Recomendación condicional, basada en evidencia de certeza muy baja).
- Se debe usar IVIg con corticosteroides cuando se requiere un aumento más rápido en el recuento de plaquetas.
Grado de recomendación: 2B
- Tanto IVIg como anti-D (en pacientes apropiados) pueden usarse como tratamiento de primera línea si los corticosteroides están contraindicados.
Grado de recomendación: 2C
- Si se usa IgIV, la dosis debe ser inicialmente de 1 g/kg como dosis única. Esta dosificación puede repetirse si es necesario.
Grado de recomendación: 2B

Gestantes

- En gestantes que requieren tratamiento por PTI, se recomienda el uso de corticosteroides o IVIg.
Grado de recomendación: 1C

ANEXO 07

RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

ANEXO 7a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (14)

Ítem	Pregunta	Acero-Garcés & García-Perdomo (2020) (17)	Lioger <i>et al.</i> (2019) (18)
1	¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Si	Si
2	¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo?	Si	No
3	¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	No	No
4	¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?	Si	Si
5	¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Si	Si
6	¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si	Si
7	¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Si parcial	Si
8	¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?	Si	Si
9	¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	Si	Si
10	¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No	Si
11	Si se realizó un metanálisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Si	Si
12	Si se realizó el metanálisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Si	Si
13	¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Si	Si
14	¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si	Si
15	Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	Si	Si
16	¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Si	Si
Debilidades críticas		0	1
Debilidades no críticas		2	1
Nivel de confianza		Media	Baja

Nota: los ítems resaltados en negritas corresponden a dominios críticos.

ANEXO 7b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (16)

Dominio	Ítems	CENETEC, México. 2009	ASH. 2019
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	6
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	6
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	95,2	85,7
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	6	6
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	5	6
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	7	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	85,7	85,7
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	5	5
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	4	4
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	4	4
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	4	5
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	5	6
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	6	5
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	5	6
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	5	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	67,9	69,6

Continúa en la siguiente página...

Dominio	Ítems	CENETEC, México. 2009	ASH. 2019
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	6	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	7	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	90,5	85,7
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	5	4
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	6	4
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	4	5
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	4	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	67,9	60,7
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	7	6
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	6	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	92,9	85,7
Valoración global de la GPC		5	5
Promedio global (%)		83,3	78,9