

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Lima, 03 de septiembre de 2018

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 08-2018

Inmunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Inmunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda

Ciudad de Lima / Perú / Septiembre de 2018

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 08-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Dr. Hans Vásquez Soplopucó
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. María Luz Miraval Toledo
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN
SALUD PÚBLICA**

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 08-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

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 Hospital Nacional Arzobispo Loayza a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud y de la Dirección Ejecutiva del Hospital Regional Lambayeque.

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. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.

***Inmunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 08-2018***

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Autor

Adolfo Aramburu¹

Revisores

Romina Tejada¹

Patricia Caballero¹

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 la púrpura trombocitopénica inmune aguda. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Septiembre de 2018. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 08-2018.

Para la elaboración del presente informe de ETS-R se siguió el Manual Metodológico para elaborar documentos técnicos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) rápidas. MAN-CNSP-004 aprobado con RD N° 84-2018-DG-CNSP/INS del 01 de julio de 2018.

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 08-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	9
I. INTRODUCCIÓN	13
II. OBJETIVO.....	16
III. MÉTODO.....	16
IV. RESULTADOS	19
V. CONCLUSIONES	24
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES	25
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	25
VIII. FINANCIAMIENTO.....	25
IX. REFERENCIAS	26
X. ANEXOS.....	30

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud y de la Dirección Ejecutiva del Hospital Regional Lambayeque.
- La púrpura trombocitopénica aguda (PTI) es una enfermedad mediada por autoanticuerpos que generan destrucción plaquetaria periférica acelerada y una producción deficiente en la médula ósea aumentando el riesgo de hemorragias. 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. 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 en 1-3 días en el 80% de pacientes. Los eventos adversos (EA) suelen ser leves y poco frecuentes, aunque se han notificado algunos EA graves como anafilaxia, trombosis o insuficiencia renal. La FDA ha aprobado ocho productos conteniendo IVIg. En Perú, cuenta con ocho registros sanitarios vigentes.
- El objetivo de la ETS rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de la IVIg en el tratamiento de la PTI aguda o recientemente diagnosticada.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** pacientes con diagnóstico de PTI aguda o recientemente diagnosticada; **I:** tratamiento de primera línea con IVIg; **C:** tratamiento de primera línea con corticosteroides o Ig anti-D; **O:** incremento del recuento de plaquetas, falla al tratamiento, calidad de vida, eventos adversos y mortalidad.
- Se identificó dos revisiones sistemáticas (RS), seis ensayos clínicos aleatorizados (ECA), dos guías de práctica clínica (GPC) y una evaluación de tecnología sanitaria (ETS). IVIg produjo mayor respuesta plaquetaria, en comparación con corticosteroides, dentro de las primeras 72 horas, aunque sin diferencias significativas a los 7 y 14 días. En comparación con Ig anti-D, los resultados fueron inconsistentes, aunque sugieren similar eficacia dentro de las primeras 72 horas. Los EA fueron leves o moderados y transitorios, sin producir EA serios en ninguno de los grupos de tratamiento.
- La evidencia procedió principalmente de estudios en población pediátrica. La evidencia en adultos fue limitada y no permite evaluar la eficacia y seguridad en esta población.

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 08-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

- La ETS incluida 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 presentaron un nivel de confianza críticamente bajo. Los ECA tuvieron alto riesgo de sesgo en la mayoría de dimensiones evaluadas. Las GPC mostraron un puntaje entre 66% y 67% en el rigor metodológico.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud y de la Dirección Ejecutiva del Hospital Regional Lambayeque; la cual motivó la realización de la pregunta PICO por parte de médicos y especialistas de la siguiente manera, **P:** pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmune (PTI) aguda o recientemente diagnosticada; **I:** tratamiento de primera línea con inmunoglobulina humana intravenosa (IVIg); **C:** tratamiento de primera línea con corticosteroides o inmunoglobulina anti-D (Ig anti-D); **O:** incremento del recuento de plaquetas, falla al tratamiento, calidad de vida, eventos adversos y mortalidad.

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

La 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

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 08-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

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.

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el costo de tratamiento en un adulto de 70 kilos, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes, ascendería a S/. 45 805.20, y en un paciente pediátrico de 20 kilos, los costos ascenderían a S/. 13 087.20.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de la IVIg en el tratamiento de la PTI aguda.

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

Se identificó dos revisiones sistemáticas, seis ensayos clínicos aleatorizados, dos guías de práctica clínica, y una evaluación de tecnología sanitaria que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se hallaron evaluaciones económicas de países de América Latina.

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 08-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

En comparación con corticosteroides, IVIG se asoció con una probabilidad significativamente más alta de alcanzar un recuento de plaquetas $>200 \times 10^9/L$ a las 24 horas, 48 horas y 72 horas y $>500 \times 10^9/L$ a las 72 horas. No se observó diferencias significativas en el recuento de plaquetas $>100 \times 10^9/L$ a los siete días. No se registró diferencias significativas en la recurrencia, curso crónico o retratamiento a los seis meses. Los eventos adversos (EA) fueron transitorios en ambos grupos, aunque mayores con el uso de corticosteroides. Los EA más frecuentes en IVIg fueron: náuseas, vómitos, dolor de cabeza y fiebre, mientras que en corticosteroides fueron: incremento del apetito, molestias gástricas y ganancia de peso.

En comparación con Ig anti-D, los efectos fueron inconsistentes, aunque parecen sugerir un efecto similar dentro de los primeros siete días y una mayor tasa de incremento plaquetario de IVIg a los 14 y 30 días. No se registraron diferencias significativas en la evolución hacia un curso crónico. Los EA fueron frecuentes, similares y de intensidad leve a moderada en ambos grupos, principalmente dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, vómitos y molestias gastrointestinales.

Las dosis de IVIg $<2 \text{ mg/kg}$ produjeron similar eficacia terapéutica y menor probabilidad de presentar algún EA, en comparación con las dosis superiores a 2 mg/kg .

La ETS incluida concluye que el impacto clínico del uso de IVIg es incierto, mientras no se disponga de un número mayor de ensayos clínicos aleatorizados adecuados, mientras que las dos GPC recomiendan usar 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, tales como hemorragias graves o que pongan en riesgo la vida.

CONCLUSIONES

- En comparación con corticosteroides, IVIg produjo un mayor incremento en el recuento de plaquetas dentro de las 72 horas, aunque este efecto dejó de ser significativo entre los 4-7 días. La respuesta plaquetaria dentro de las primeras 72 horas fue similar entre IVIg y anti-D.
- No se registraron diferencias en la evolución crónica entre los diferentes tratamientos evaluados.

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 08-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

- La frecuencia de EA fue similar entre IVIg e Ig anti-D, y ligeramente superior para corticosteroides, siendo leves o moderados en los diferentes grupos de tratamiento.
- Las dosis de IVIg <2 mg/kg produjeron similar eficacia terapéutica y menores eventos adversos, en comparación con las dosis superiores a 2 mg/kg.
- La evidencia procedió principalmente de estudios en población pediátrica. La evidencia en adultos fue limitada y no permite evaluar la eficacia y seguridad en esta población.
- La ETS incluida 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 críticamente bajo. Los ensayos clínicos tuvieron alto riesgo de sesgo en la mayoría de dimensiones evaluadas. Las GPC incluidas mostraron un puntaje entre 66% y 67% en el rigor metodológico.

PALABRAS CLAVES: inmunoglobulinas intravenosas, púrpura trombocitopénica idiopática, evaluación de la tecnología biomédica.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Hospital Nacional Arzobispo Loayza a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud, y de la Dirección Ejecutiva del Hospital Regional Lambayeque. 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.

1.1 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

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 08-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

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).

1.2 Tecnología sanitaria

La 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 (8).

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 08-2018*

	FORMULARIO		FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA		Edición N° 02

Actualmente, los productos aprobados para el tratamiento de la PTI son mayormente de administración endovenosa, aunque también se dispone de medicamentos para administración subcutánea (8). La vía de administración intravenosa ha sido la formulación más comúnmente utilizada, especialmente en episodios agudos, mientras que la formulación subcutánea suele emplearse para terapias de mantenimiento. Cabe mencionar que en nuestro país solo se dispone de productos de administración intravenosa.

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 informados con IVIg tienden a ser leves y poco frecuentes, siendo los más comunes las reacciones sistémicas, como el dolor de cabeza o síntomas similares a la gripe. Sin embargo, también se han notificado eventos adversos graves como anafilaxia, trombosis o insuficiencia renal, sugiriendo especial cuidado el tratamiento de pacientes con deficiencia de IgA, viscosidad sérica elevada, enfermedad renal preexistente o depleción de volumen y en pacientes geriátricos y pediátricos (8).

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, cinco bajo los nombres comerciales de Liv-Gamma® 5g/100ml (SK Plasma Co., Ltd., Corea del Sur), Kiovig® 100 mg/mL (Baxalta Belgium Manufacturing S.A., Bélgica), Immunorel® 5% (Reliance Life Sciences Ltd., India), Gammanorm® 165mg/mL (Octapharma AB, Suecia) y Hizentra® 20% (CSL Behring AG, Suiza), y tres bajo la denominación genérica de inmunoglobulina humana normal 5% (Sichuan Yuanda Shuyang Pharmaceutical Co., Ltd.; Hualan Biological Engineering, Inc.; y Reliance Life Sciences Ltd., India) (10).

Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (11), el tratamiento de un paciente adulto de 70 kilos, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes, ascendería a S/. 45

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 08-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

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 la inmunoglobulina humana (IVIg) en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune (PTI) aguda.

III. MÉTODO

3.1 Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de la inmunoglobulina humana (IVIg) en el tratamiento de la PTI aguda? (**Tabla 2**).

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Tabla 2. Pregunta PICO.

P	Pacientes con diagnóstico de PTI aguda o recientemente diagnosticada
I	Tratamiento de primera línea con IVIg
C	Tratamiento de primera línea con corticoides o inmunoglobulina anti-D
O	Eficacia: • Incremento del recuento de plaquetas • Falla al tratamiento (retratamiento, recurrencia, desarrollo de PTI crónica, o según definición de los autores) • Calidad de vida Seguridad: • Eventos adversos • Mortalidad

3.2 Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de la IVIg para la PTI, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el día 16 de agosto de 2018. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Para la identificación de 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**.

3.3 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 revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis, y ensayos

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 08-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

clínicos aleatorios (ECA) publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación.

3.4 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 (12). 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 (13), 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 (14), 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.

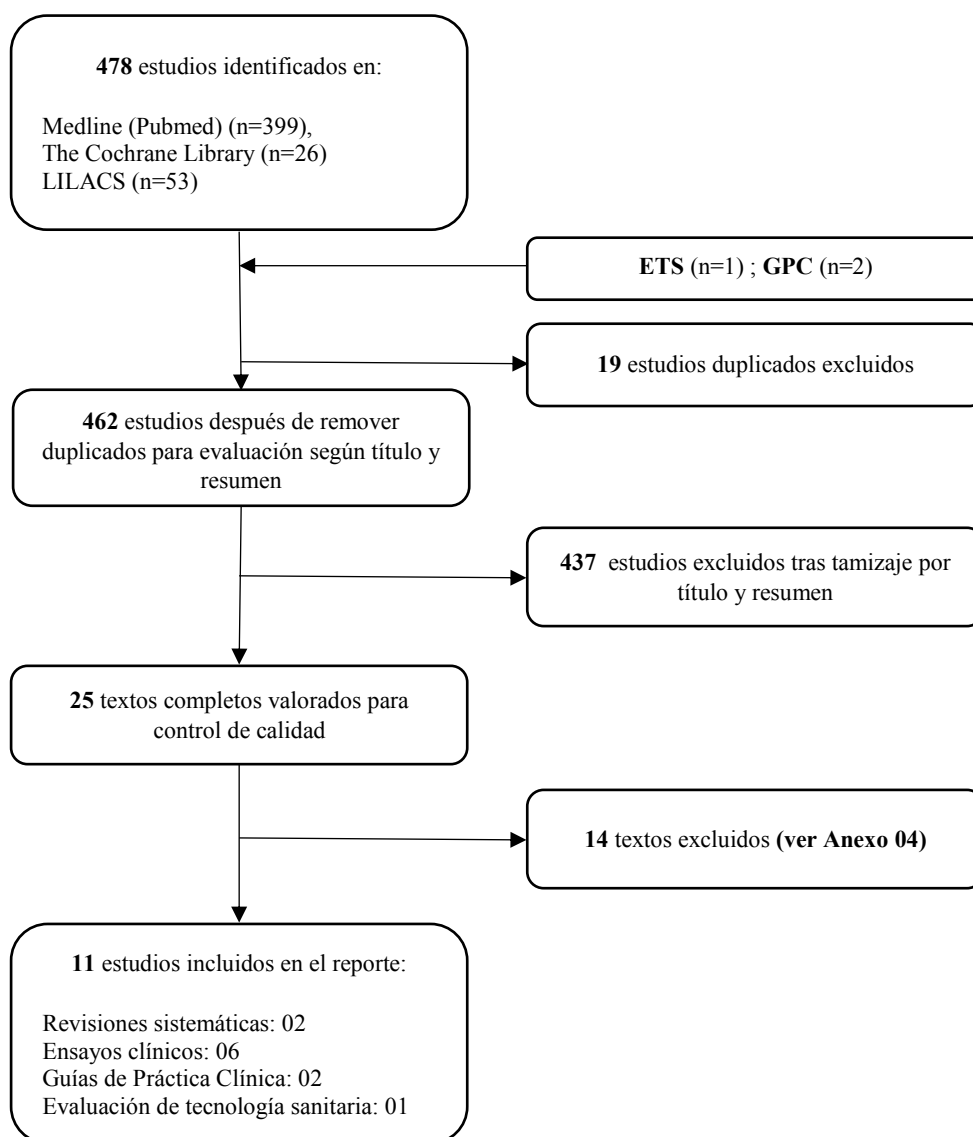
	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

IV. RESULTADOS

4.1 Selección de estudios

Se identificó dos RS (15,16), seis ECA (17–22), dos GPC (23,24), y una ETS (25) que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se halló evaluaciones económicas publicadas en América Latina (**Figura 1**).

Figura 1. Flujograma de selección de artículos.



	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

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 (**Anexo 05**).

Las dos GPC incluidas fueron desarrolladas en Estados Unidos por la American Society of Hematology (ASH) (23) y en México por el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) (24). La ETS incluida fue desarrollada en Canadá por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).

4.2 Principales resultados

El resumen de los principales resultados se describe en el **Anexo 06**.

Resultados relacionados con la eficacia

Recuento de plaquetas

En niños con PTI aguda, una RS con meta-análisis (15) observó que el uso de corticosteroides se asoció con una menor probabilidad de alcanzar un recuento de plaquetas $>20 \times 10^9/L$ a las 24 horas (RR [riesgo relativo]: 0,63; IC 95%: 0,48 a 0,83; $p=0,001$), 48 horas (RR: 0,74; IC 95%: 0,65 a 0,85; $p=0,00001$) y 72 horas (RR: 0,83; IC 95%: 0,76 a 0,91; $p=0,00007$), en comparación con IVIg. En el análisis de sub-grupos, las diferencias se mantuvieron significativas a favor de IVIg, independientemente de la dosis y tipo de corticosteroide empleado.

En el mismo sentido, un ECA no incluido en la RS (22) observó a las 72 horas de inicio de tratamiento, un recuento plaquetario promedio significativamente más alto en el grupo de niños tratado con IVIg, en comparación con metilprednisolona ($188 \times 10^9/L$ vs. $77 \times 10^9/L$; $p=0,001$) y una mayor frecuencia de pacientes que alcanzaron un recuento plaquetario $>50 \times 10^9/L$ (91% vs. 50%; $p=0,003$). Sin embargo, a los siete días el porcentaje de pacientes que

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

alcanzaron un recuento de plaquetas $>100 \times 10^9/L$ no mostró diferencias significativas (70% vs. 50%; $p=0,16$).

Una RS (16) que comparó el uso de dosis altas (dosis total ≥ 2 mg/kg) y bajas de IVIg (dosis total <2 mg/kg) no reportó diferencias significativas en la tasa de efectividad, tiempo de cesación del sangrado, tiempo en que el recuento de plaquetas comienza a aumentar, recuento de plaquetas a la primera y segunda semana de tratamiento, tiempo hasta alcanzar el máximo recuento de plaquetas y valor máximo de recuento de plaquetas después del tratamiento.

En los ECA que compararon IgIV versus Ig anti-D (17–21), la mayoría no observó diferencias significativas en el recuento de plaquetas dentro de las primeras 72 horas de tratamiento. Un solo ECA (17) reportó diferencias significativas a favor de IVIg a las 24, 48 y 72 horas, mientras que en tres ECA (18,20,21) las diferencias no fueron significativas. A los 7 días, los resultados fueron inconsistentes, dos ECA (17,19) reportaron diferencias significativas a favor de IVIg, un ECA (21) a favor de Ig anti-D, mientras que en dos ECA (18,20) las diferencias no fueron significativas. A los 14 y 30 días, dos ECA (17,20) reportaron diferencias estadísticamente significativas a favor de IVIg ($p<0,001$).

Falla al tratamiento

En niños con PTI aguda, un meta-análisis (15) de nueve ECA reportó el desarrollo de PTI crónica en un total de 25% de pacientes tratados con corticosteroides y un 18% de pacientes tratados con IVIg, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. En un ECA adicional (22) no incluido en la RS, no se registraron diferencias significativas entre los niños tratados con IVIg o metilprednisolona sobre la recurrencia (26% vs 40%), curso crónico (26% vs 35%) o retratamiento (22% vs 40%), tras un seguimiento de seis meses.

En un ECA (18) que comparó IVIg e Ig anti-D, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes que evolucionaron hacia un curso crónico a los 12 meses (33,3% vs 40%, $p=1,00$).

Calidad de vida

Ningún estudio incluido evaluó este tipo de desenlace.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Resultados relacionados con la seguridad

Eventos adversos

En la síntesis cualitativa de diez ECAs incluidos en la RS de Beck *et al.* (15), la presencia de algún evento adverso (EA) fue mayor en el grupo de niños tratado con corticosteroides (n=322), en comparación con IVIg (n=280). En ambos grupos, los EA fueron transitorios. Los EA más frecuentes en el grupo tratado con IVIg fueron: náuseas, vómitos, dolor de cabeza y fiebre, mientras que en el grupo tratado con corticosteroides fueron: incremento del apetito, molestias gástricas y ganancia de peso.

Una RS con meta-análisis de seis ECA (16) observó un riesgo significativamente más bajo de presentar algún evento adverso en los pacientes tratados con dosis bajas de IVIg (dosis total <2 mg/kg), en comparación con aquellos tratados con dosis altas (dosis total $\geq$ 2 mg/kg) (OR: 0,39; IC 95%: 0,18 a 0,83; $p=0,01$).

En los ECA que compararon el uso de IVIg e Ig anti-D (17–21), los eventos adversos fueron frecuentes y similares en ambos grupos, principalmente dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, vómitos y molestias gastrointestinales. Los eventos adversos fueron generalmente de intensidad leve a moderada y remitieron rápidamente. No se reportaron eventos adversos serios. La disminución de hemoglobina fue mayor en los niños tratados con Ig anti-D, sin desarrollar hemólisis intravascular grave, anemia hemolítica o requerir el uso de transfusiones de sangre.

Mortalidad

En los diez ECA incluidos en la RS de Beck *et al.* (15), no se registró ninguna muerte en el grupo de niños tratados con corticosteroides, mientras que en el grupo tratado con IVIg se registró una muerte por hemorragia intracraneal.

Evaluaciones de tecnología sanitaria

La ETS de CADTH (Canadá) (25) 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

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 08-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

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 elaborada por ASH (23) recomienda el manejo solo con observación en pacientes pediátricos con PTI sin hemorragia o con hemorragia leve, independiente del recuento de plaquetas; mientras que, en pacientes que requieran tratamiento se puede usar un curso corto de corticosteroides, o IVIg en una dosis única de 0,8 a 1,0 g/kg cuando se requiera un incremento rápido del recuento de plaquetas. En adultos, se recomienda tratamiento con ciclos largos de corticosteroides cuando el recuento de plaquetas sea $<30 \times 10^9/L$, pudiendo utilizarse IVIg cuando se requiera un incremento rápido del recuento de plaquetas o los corticosteroides estuviesen contraindicados (al igual que Ig anti-D).

La GPC elaborada por CENETEC (24) 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 07**.

4.3 Evaluación de calidad

Ambas RS incluidas (15,16) fueron consideradas como nivel de confianza críticamente bajo por presentar dos debilidades críticas: (a) no declarar contar con un protocolo escrito y (b) no considerar el riesgo de sesgo de los estudios individuales al discutir los resultados de la revisión. (**Anexo 08a**).

Todos los ECA incluidos presentaron alto riesgo de sesgo en la mayoría de dimensiones evaluadas. Un ECA (21) presentó alto riesgo de selección por no ocultar la secuencia de asignación a las intervenciones, mientras que en otros tres (17,18,20) no se contó con información suficiente para evaluar esta dimensión. Ningún ECA realizó cegamiento de los participantes, del personal o de los evaluadores, lo cual se tradujo en un alto riesgo de sesgo

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

de realización y detección. En cuatro ECA (17,18,20,22) el protocolo del estudio no estuvo disponible, por lo cual fueron considerados con riesgo poco claro de sesgo de notificación, mientras que dos ECA (19,21) tuvieron alto riesgo de sesgo al no reportar selectivamente el valor de significancia, ni los resultados de la tasa de respuesta en todos los puntos de tiempo previstos. Cuatro ECA (18–20,22) tuvieron alto riesgo de otras fuentes de sesgo por no declarar los conflictos de interés o el financiamiento de los estudios (**Anexo 08b**).

Las GPC desarrolladas en Estados Unidos (23) y México (24) obtuvieron una valoración global de calidad del 78,1% 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” (95,2% y 90,5%, respectivamente) e “Independencia editorial” (92,9% para ambas GPC), mientras que los puntajes promedio más bajos correspondieron a los dominios “Rigor en la elaboración” (66,1% y 67,9%, respectivamente), Aplicabilidad (57,1% y 67,9%, respectivamente) y “Participación de los implicados” (71,4% y 85,7%, respectivamente) (**Anexo 08c**).

V. CONCLUSIONES

- En comparación con corticosteroides, IVIg produjo un incremento mayor en el recuento de plaquetas dentro de las 72 horas, aunque este efecto fue transitorio y dejó de ser significativo entre los cuatro y siete días. En comparación con Ig anti-D, los resultados no fueron concluyentes, aunque sugieren una similar tasa de respuesta plaquetaria dentro de las primeras 72 horas.
- No se registraron diferencias significativas en la evolución hacia PTI crónica entre IVIg, Ig anti-D y corticosteroides.
- La frecuencia de eventos adversos fue similar entre IVIg e Ig anti-D, y ligeramente superior para corticosteroides. En general, los eventos adversos en los diferentes grupos de tratamiento fueron de intensidad leve a moderada y remitieron rápidamente.
- Las dosis de IVIg <2 mg/kg produjeron similar eficacia terapéutica y menores eventos adversos, en comparación con la dosis estándar (2 mg/kg), pudiendo representar una alternativa de menor costo.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

- La evidencia procedió principalmente de estudios en población pediátrica. La evidencia en adultos fue limitada y no permite hacer una evaluación de la eficacia y seguridad para esta población.
- La ETS de Canadá incluida 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, tales como hemorragias graves o que pongan en riesgo la vida.
- Las dos RS incluidas presentaron un nivel de confianza críticamente bajo. Los ensayos clínicos tuvieron alto riesgo de sesgo en la mayoría de las dimensiones evaluadas. Las GPC incluidas mostraron un puntaje entre 66% y 67% 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. RT supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC 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 con los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

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

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

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 Ferreira 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. 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/>
12. 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.

***Inmunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 08-2018***

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

13. 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.
14. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica. [Internet]. [citado 17 de julio de 2018]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
15. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, Blanchette VS, Macarthur C. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr*. 2005;147(4):521-7.
16. Qin Y-H, Zhou T-B, Su L-N, Lei F-Y, Zhao Y-J, Huang W-F. The efficacy of different dose intravenous immunoglobulin in treating acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2010;21(8):713-21.
17. Alioglu B, Ercan S, Tapci AE, Zengin T, Yazarli E, Dallar Y. A comparison of intravenous immunoglobulin (2 g/kg totally) and single doses of anti-D immunoglobulin at 50 µg/kg, 75 µg/kg in newly diagnosed children with idiopathic thrombocytopenic purpura: Ankara hospital experience. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2013;24(5):505-9.
18. Papagianni A, Economou M, Tragiannidis A, Karatza E, Tsatra I, Gombakis N, et al. Standard-dose intravenous anti-D immunoglobulin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of newly diagnosed childhood primary immune thrombocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(4):265-9.
19. Shahgholi E, Vosough P, Sotoudeh K, Arjomandi K, Ansari S, Salehi S, et al. Intravenous immune globulin versus intravenous anti-D immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura. *Indian J Pediatr*. 2008;75(12):1231-5.
20. Son DW, Jeon I, Yang SW, Cho SH. A single dose of anti-D immunoglobulin raises platelet count as efficiently as intravenous immunoglobulin in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in Korean children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(8):598-601.
21. Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, Kalinyak KA, Shafer FE, Kulkarni R, et al. Single dose of anti-D immune globulin at 75 microg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr*. 2006;148(4):489-94.
22. Rosthøj S, Nielsen S, Pedersen FK. Randomized trial comparing intravenous immunoglobulin with methylprednisolone pulse therapy in acute idiopathic thrombocytopenic purpura. Danish I.T.P. Study Group. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1996;85(8):910-5.
23. 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.

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 08-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

24. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y tratamiento de púrpura trombocitopénica inmunológica. México, D. F.: CENETEC; 2009.
25. 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.
26. Erduran E, Aslan Y, Gedik Y, Orhan F. A randomized and comparative study of intravenous immunoglobulin and mega dose methylprednisolone treatments in children with acute idiopathic thrombocytopenic purpura. Turk J Pediatr. 2003;45(4):295-300.
27. Ancona KG, Parker RI, Atlas MP, Prakash D. Randomized trial of high-dose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for the treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura in children. J Pediatr Hematol Oncol. 2002;24(7):540-4.
28. Duru F, Fisgin T, Yarali N, Kara A. Clinical course of children with immune thrombocytopenic purpura treated with intravenous immunoglobulin G or megadose methylprednisolone or observed without therapy. Pediatr Hematol Oncol. 2002;19(4):219-25.
29. Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, Bassompierre F, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. Lancet Lond Engl. 2002;359(9300):23-9.
30. Fujisawa K, Iyori H, Ohkawa H, Konishi S, Bessho F, Shirahata A, et al. A prospective, randomized trial of conventional, dose-accelerated corticosteroids and intravenous immunoglobulin in children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. Int J Hematol. 2000;72(3):376-83.
31. Albayrak D, İşlek I, Kalaycı AG, Gürses N. Acute immune thrombocytopenic purpura: a comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered immune globulin. J Pediatr. 1994;125(6 Pt 1):1004-7.
32. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. Lancet Lond Engl. 1994;344(8924):703-7.
33. Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard D, de Veber B, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. J Pediatr. 1993;123(6):989-95.
34. Ozsoylu S, Sayli TR, Oztürk G. Oral megadose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Pediatr Hematol Oncol. 1993;10(4):317-21.

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 08-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

35. Khalifa AS, Tolba KA, el-Alfy MS, Gadallah M, Ibrahim FH. Idiopathic thrombocytopenic purpura in Egyptian children. Acta Haematol. 1993;90(3):125-9.
36. Imbach P, Wagner HP, Berchtold W, Gaedicke G, Hirt A, Joller P, et al. Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. Lancet Lond Engl. 1985;2(8453):464-8.
37. Martí-Carvajal AJ, Peña-Martí GE, Comunián-Carrasco G. Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD007722.
38. Celik M, Bulbul A, Aydogan G, Tugcu D, Can E, Uslu S, et al. Comparison of anti-D immunoglobulin, methylprednisolone, or intravenous immunoglobulin therapy in newly diagnosed pediatric immune thrombocytopenic purpura. J Thromb Thrombolysis. 2013;35(2):228-33.
39. Eghbali A, Azadmanesh P, Bagheri B, Taherahmadi H, Sadeghi Sedeh B. Comparison between IV immune globulin (IVIG) and anti-D globulin for treatment of immune thrombocytopenia: a randomized open-label study. Fundam Clin Pharmacol. 2016;30(4):385-9.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

X. ANEXOS

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 01

DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline (Pubmed).

Para la búsqueda en la base de datos Medline (Pubmed) se utilizó la siguiente estrategia:

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	"Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic" [mh]	5 785
2	"immune thrombocytopenic purpura" [tiab]	1 925
3	"idiopathic thrombocytopenic purpura" [tiab]	4 324
4	#1 OR #2 OR #3	8 800
5	Immunoglobulins, Intravenous [mh]	11 918
6	intravenous immunoglobulin [tiab]	9 558
7	Intravenous Immune Globulin [tiab]	782
8	IVIg [tiab]	6 360
9	intravenously administered immune globulin [tiab]	28
10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	17 448
11	#4 AND #10	1 150
12	corticosteroids [tiab]	61 915
13	Methylprednisolone [mh]	18 406
14	Methylprednisolone [tiab]	14 838
15	Prednisolone [mh]	48 735
16	Prednisolone [tiab]	25 821
17	Dexamethasone [mh]	48 916
18	Dexamethasone [tiab]	52 856
19	RHO(D) antibody [mh]	1 638
20	Rho(D) Immune Globulin [mh]	1 638
21	anti-D globulin [tiab]	32
22	anti-D immunoglobulin [tiab]	398
23	Anti-D Immune Globulin [tiab]	56
24	intravenous anti-D [tiab]	71
25	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	183 597
26	#11 AND #25	399

Fecha de búsqueda: 16 de agosto de 2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library.

Para la búsqueda en la base de datos The Cochrane Library se utilizó la siguiente estrategia:

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	MeSH descriptor: [Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic] explode all trees	223
2	MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous] explode all trees	737
3	MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees	2 322
4	MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees	4 374
5	MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees	3 746
6	MeSH descriptor: [Rho(D) Immune Globulin] explode all trees	163
7	#1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6)	26

Fecha de búsqueda: 16 de agosto de 2018

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS.

Para la búsqueda en la base de datos LILACS se utilizó la siguiente estrategia:

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	purpura [Palabras] and immunoglobulin [Palabras]	53

Fecha de búsqueda: 16 de agosto de 2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

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	

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 08-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

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)

*Immunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 08-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 04

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo
1	Erduran <i>et al.</i> (26)	Incluido en la RS de Beck <i>et al.</i>
2	Ancona <i>et al.</i> (27)	Incluido en la RS de Beck <i>et al.</i>
3	Duru <i>et al.</i> (28)	Incluido en la RS de Beck <i>et al.</i>
4	Godeau <i>et al.</i> (29)	Terapia cruzada, no se muestran resultados de la primera asignación al tratamiento (IVIg vs metilprednisolona)
5	Fujisawa <i>et al.</i> (30)	Incluido en la RS de Beck <i>et al.</i>
6	Albayrak <i>et al.</i> (31)	Incluido en la RS de Beck <i>et al.</i>
7	Blanchette <i>et al.</i> (1994)(32)	Incluido en la RS de Beck <i>et al.</i>
8	Blanchette <i>et al.</i> (1993)(33)	Incluido en la RS de Beck <i>et al.</i>
9	Ozsoylu <i>et al.</i> (34)	Incluido en la RS de Beck <i>et al.</i>
10	Khalifa <i>et al.</i> (35)	Incluido en la RS de Beck <i>et al.</i>
11	Imbach <i>et al.</i> (36)	Incluido en la RS de Beck <i>et al.</i>
12	Martí-Carvajal <i>et al.</i> (37)	Ningún estudio incluido en la RS comparó las intervenciones de interés
13	Celik <i>et al.</i> (38)	Se incluyen niños con PTI aguda y crónica
14	Eghbali <i>et al.</i> (39)	Se incluyen niños con PTI aguda y crónica

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 05. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

ANEXO 5a. Características de las revisiones sistemáticas incluidas

Autor y año de publicación	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipos de estudio incluidos	N° de estudios incluidos	Desenlaces evaluados
Beck <i>et al.</i> (2005)(15)	Medline (1966 a Junio 2004), Embase (1980 a 2003), CINAHL (1982 a enero 2003), Cochrane Database of Systematic Reviews (hasta 2002), ACP Journal Club (hasta 2002), DARE (hasta 2002), Cochrane Central Register of Controlled Trials (hasta 2002)	ECA en pacientes entre 3 meses y 18 años de edad, con PTI aguda recientemente diagnosticada	10	Desenlaces primarios - N° de pacientes con plaquetas $>20\,000/\text{mm}^3$ a las 48 horas de iniciado el tratamiento. Desenlaces secundarios - N° de pacientes con plaquetas $>20\,000/\text{mm}^3$ a las 24 y 72 horas de iniciado el tratamiento. - N° de pacientes que desarrollan PTI crónica (trombocitopenia $<150,000/\text{mm}^3$ después de 6 meses de tratamiento). - Presencia de hemorragia intracraneal. - Mortalidad.
Qin <i>et al.</i> (2010)(16)	PubMed y CBM-disc (China Biological Medicine Database) hasta el 31 diciembre 2009	ECA en pacientes con PTI aguda, que compararon IVIg en dosis bajas (dosis total $<2\text{ mg/kg}$) y dosis altas (dosis total $\geq 2\text{ mg/kg}$)	13	- Tasa de efectividad (marcado efecto: plaquetas $<100\,000 \times 10^9/\text{L}$ durante dos meses y cesación del sangrado; o buen efecto: plaquetas de $50\,000$ a $100\,000 \times 10^9/\text{L}$ durante dos meses y cesación del sangrado). - Tiempo de cese del sangrado. - Tiempo en que el recuento de plaquetas comienza a aumentar. - Recuento de plaquetas en la primera y segunda semana de tratamiento. - Tiempo hasta alcanzar el máximo recuento de plaquetas. - Valor máximo de recuento de plaquetas después tratamiento. - Efectos secundarios. - Tasa de desarrollo hacia PTI crónica.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 5b. Características de los ensayos clínicos aleatorizados.

Autor, año	País	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Características de los participantes	Intervención	Comparación	Pre-medicación
Tarantino <i>et al.</i> 2016(21)	Estados Unidos	- PTI aguda - Edad: 1-18 a - Plaquetas <20 000	- RH (-) - Hb <10 g/dL - Test de Coombs (+) - Hemorragia severa al diagnóstico	IVIg: n=35 (♀: 28); edad promedio: 4,9 años; Ig anti-D 50: n=35 (♀: 31); edad promedio: 5,8 años; Ig anti-D 75: n=35 (♀: 28); edad promedio: 4,6 años.	IVIg: 0,8 mg/kg, dosis única	Ig anti-D 50: 50 µg/kg, dosis única Ig anti-D 75: 75 µg/kg, dosis única	Difenhidramina y acetaminofén (todos los pacientes)
Alioglu <i>et al.</i> 2013(17)	Turquía	- PTI aguda, recientemente diagnosticada - Edad: 1-18 a - Plaquetas < 20 x 10 ⁹ /L	- Hb <10 g/dL - Test de Coombs (+) - Hemorragia severa al diagnóstico	IVIg: n=39 (♀: 28); edad promedio: 93,9 ± 49,7 meses; Ig anti-D 50: n=19 (♀: 9); edad promedio: 104,1 ± 57,2 meses; Ig anti-D 75: n=20 (♀: 11); edad promedio: 75,8 ± 45,5 meses.	IVIg: 400 mg/kg/día, durante 5 días	Ig anti-D 50: 50 µg/kg, dosis única Ig anti-D 75: 75 µg/kg, dosis única	Ninguna
Papagianni <i>et al.</i> 2011(18)	Grecia	- PTI aguda (diagnóstico <2 días) - Edad: 6m-14 a - Plaquetas <20 000/µL	- RH (-) - Hb <10 g/dL - Test de Coombs (+)	IVIg: n=15 Ig anti-D: n=10 Edad promedio general: 6,8 años % ♀: 52% (13/25)	IVIg: 0,8 mg/kg, dosis única	Ig anti-D: 50 µg/kg, tiempo de infusión 30-60 segundos, dosis única	Dimetindeno maleato en el grupo Ig anti-D
Son <i>et al.</i> 2008(20)	Corea del Sur	- PTI aguda - Edad: <15 a - Plaquetas <20 x 10 ³ /mm ³	- RH (-) - Esplenectomía - Tratamiento previo (IVIg o anti-D)	IVIg: n=29 (♀: 15); edad promedio: 3,9 años; Ig anti-D: n=25 (♀: 10); edad promedio: 3,4 años.	IVIg: 1 mg/kg/día, tasa de infusión 83 mg/kg/hora, dos días consecutivos	Ig anti-D: 50 µg/kg, dosis única	Ninguna

Continúa en la siguiente página...

Inmunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 08-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 5b. Características de los ensayos clínicos aleatorizados.

Continuación...

Autor, año	País	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Características de los participantes	Intervención	Comparación	Pre-medicación
Shahgholi <i>et al.</i> 2008(19)	Irán	- PTI aguda (diagnóstico <2 semanas) - Plaquetas <20 000/μL - Riesgo de sangrado	- RH (-) - PTI crónica (>6m) - Hb <10 g/dL - Test de Coombs (+) - Esplenectomía - Función renal deteriorada - Alergia a productos de plasma humano	IVIg: n=39 (♀: 15); edad promedio: 5 años, 5 meses; Ig anti-D: n=42 (♀: 14); edad promedio: 5 años, 2 meses	IVIg: 1 mg/kg/día, tiempo de infusión 6-8 horas, dos días consecutivos	Ig anti-D: 75 μ g/kg, tiempo de infusión 3-5 minutos, dosis única	Ninguna
Rosthoj <i>et al.</i> 1996(22)	Dinamarca	- PTI aguda, recientemente diagnosticada - Sin tratamiento previo - Edad: 6m-15 a - Plaquetas < 20 x 10⁹ L⁻¹	- Deficiencia IgA, - ANA o anti-DNA (+) - Hemorragia intracraneal o sangrado que requiere transfusión	IVIg: n= 23 (♀: 15) Metilprednisolona (MP): n= 20 (♀: 8)	IVIg: 1 g/kg ⁻¹ , tiempo de infusión 6-8 horas, dos días consecutivos	MPP: 30 mg/kg ⁻¹ , tiempo de infusión 4 horas, durante dos días consecutivos	n.d.

Ig anti-D 50: dosis 50 μ g/kg; Ig anti-D 75: dosis 75 μ g/kg
n.d.: no disponible

Inmunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 08-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 06. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS

Anexo 6a. IVIg versus corticosteroides.

Autor y año	Diseño	Nº estudios	Nº participantes (n/N)		Estimador	Tamaño del efecto	
			IVIg	Corticosteroides		Valor de efecto (IC 95%)	Significancia estadística
Recuento de plaquetas >20 000/mm³ a las 24 horas							
Beck <i>et al.</i> (2005)(15)	RS	5	66/137	57/187	RR	0,63 (0,48 a 0,83)	0,001
Recuento de plaquetas >20 000/mm³ a las 48 horas							
Beck <i>et al.</i> (2005)(15)	RS	6	159/194	47/83	RR	0,74 (0,65 a 0,85)	0,00001
Recuento de plaquetas >20 000/mm³ a las 72 horas							
Beck <i>et al.</i> (2005)(15)	RS	5	162/172	141/187	RR	0,83 (0,76 a 0,91)	0,00007
Recuento de plaquetas >50 000/mm³ a los cuatro días							
Rosthoj <i>et al.</i> (1996)(22)	ECA	1	21/23	10/20	%	91% vs. 50%	0,003
Recuento de plaquetas >50 000/mm³ a los siete días							
Rosthoj <i>et al.</i> (1996)(22)	ECA	1	16/23	10/20	%	70% vs. 50%	0,16
Nº de pacientes que desarrollan PTI crónica (recuento de plaquetas <150,000/mm3 después de 6 meses de tratamiento)							
Beck <i>et al.</i> (2005)(15)	RS	9	n.d.	n.d.	RR	1,40 (1,01 a 1,93)	NS

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; NS: no significativo.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Anexo 6b. Dosis bajas de IVIg (dosis total <2 mg/kg) versus dosis altas (dosis total $\geq$ 2 mg/kg).

Autor y año	Diseño	Nº estudios	Nº participantes (n/N)		Estimador	Tamaño del efecto	
			IVIg baja	IVIg alta		Valor de efecto (IC 95%)	Significancia estadística
Tasa de efectividad							
Qin <i>et al.</i> (2010)(16)	RS	8	199/241	188/228	OR	1,00 (0,61 a 1,63)	1,00
Tiempo de cesación del sangrado							
Qin <i>et al.</i> (2010)(16)	RS	5	115	103	DM	0,02 (-0,35 a 0,38)	0,94
Tiempo en que el recuento de plaquetas comienza a aumentar							
Qin <i>et al.</i> (2010)(16)	RS	3	80	72	DM	0,02 (-0,35 a 0,38)	0,71
Recuento de plaquetas en la primera semana de tratamiento							
Qin <i>et al.</i> (2010)(16)	RS	3	53	49	DM	-8,45 (-37,55 a 20,65)	0,57
Recuento de plaquetas en la segunda semana de tratamiento							
Qin <i>et al.</i> (2010)(16)	RS	1	53	49	DM	-5,44 (-38,65 a 27,78)	0,75
Tiempo hasta alcanzar el máximo recuento de plaquetas							
Qin <i>et al.</i> (2010)(16)	RS	6	142	131	DM	0,20 (-0,80 a 1,21)	0,69
Valor máximo del recuento de plaquetas después del tratamiento							
Qin <i>et al.</i> (2010)(16)	RS	5	117	106	DM	-11,46 (-44,90 a 21,97)	0,50
Eventos adversos totales							
Qin <i>et al.</i> (2010)(16)	RS	6	168	166	OR	0,39 (0,18 a 0,83)	0,01

OR: razón de riesgo; DM: diferencia de medias; IC: intervalo de confianza; RS: revisión sistemática.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Anexo 6c. IVIg versus Ig anti-D.

Autor y año	Diseño	Tamaño del efecto				Significancia estadística
		Estimador	IVIg	Ig anti-D 50	Ig anti-D 75	
Recuento de plaquetas a las 24 horas						
Alioglu <i>et al.</i> (2013)(17)	ECA	x ± DS	93,13 ± 43,32 x 10 ⁹ /L (n=39)	28,00 ± 14,73 x 10 ⁹ /L (n=19)	29,70 ± 14,68 x 10 ⁹ /L (n=20)	<0,001
Papagianni <i>et al.</i> (2011)(18)	ECA	x ± DS	37,5 ± 38,1 x 10 ⁹ /L (n=14)	25,6 ± 13,8 x 10 ⁹ /L (n=10)		0,56
Son <i>et al.</i> (2008)(20)	ECA	x ± DS	42,6 ± 24,8 x 10 ³ /mm ³ (n=29)	46,0 ± 23,4 x 10 ³ /mm ³ (n=25)		0,603
Tarantino <i>et al.</i> (2006)(20)	ECA	x ± DS	46.3 ± 32 x 10 ⁹ /L (n=35)	32,7 ± 5,4 x 10 ⁹ /L (n=35)	45,3 ± 34,6 x 10 ⁹ /L (n=35)	0,12* 0,09**
Recuento de plaquetas a las 48 horas						
Alioglu <i>et al.</i> (2013)(17)	ECA	x ± DS	170,59 ± 32,88 x 10 ⁹ /L (n=39)	47,21 ± 16,05 x 10 ⁹ /L (n=19)	50,00 ± 13,55 x 10 ⁹ /L (n=20)	<0,001
Son <i>et al.</i> (2008)(20)	ECA	x ± DS	82,2 ± 52,7 x 10 ³ /mm ³ (n=29)	95,5 ± 60,5 x 10 ³ /mm ³ (n=25)		0,392
Shahgholi <i>et al.</i> (2008)(19)	ECA	x ± DS	65,4 ± 24,1 x 10 ⁹ /L (n=39)	45,7 ± 22,3 x 10 ⁹ /L (n=42)		0,03
Recuento de plaquetas a las 72 horas						
Alioglu <i>et al.</i> (2013)(17)	ECA	x ± DS	228,05 ± 45,73 x 10 ⁹ /L (n=39)	146,53 ± 50,19 x 10 ⁹ /L (n=19)	156,90 ± 48,08 x 10 ⁹ /L (n=20)	<0,001
Son <i>et al.</i> (2008)(20)	ECA	x ± DS	139,0 ± 97,4 x 10 ³ /mm ³ (n=29)	133,5 ± 86,0 x 10 ³ /mm ³ (n=25)		0,830
Shahgholi <i>et al.</i> (2008)(19)	ECA	x ± DS	97,4 ± 51,7 x 10 ⁹ /L (n=39)	62 ± 68,8 x 10 ⁹ /L (n=42)		0,017

Continúa en la siguiente página...

Inmunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 08-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Anexo 6c. IVIg versus Ig anti-D

Continuación (...)

Autor y año	Diseño	Tamaño del efecto				Significancia estadística
		Estimador	IVIg	Ig anti-D 50	Ig anti-D 75	
Recuento de plaquetas a los 7 días						
Alioglu <i>et al.</i> (2013)(17)	ECA	x ± DS	253,62 ± 48,94 x 10 ⁹ /L (n=39)	161,68 ± 50,77 x 10 ⁹ /L (n=19)	172,15 ± 37,38 x 10 ⁹ /L (n=20)	<0,001
Papagianni <i>et al.</i> (2011)(18)	ECA	x ± DS	243,4 ± 183,8 x 10 ⁹ /L (n=13)	240,0 ± 199,2 x 10 ⁹ /L (n=8)		0,67
Son <i>et al.</i> (2008)(20)	ECA	x ± DS	198,3 ± 135,4 x 10 ³ /mm ³ (n=29)	206,5 ± 150,6 x 10 ³ /mm ³ (n=25)		0,835
Shahgholi <i>et al.</i> (2008)(19)	ECA	x ± DS	191,5 ± 57,5 x 10 ⁹ /L (n=39)	97 ± 81,4 x 10 ⁹ /L (n=42)		0,006
Tarantino <i>et al.</i> (2006)(20)	ECA	x ± DS	195,0 ± 182,4 x 10 ⁹ /L (n=30)	175,6 ± 79,1 x 10 ⁹ /L (n=31)	312,5 ± 211,8 x 10 ⁹ /L (n=29)	0,005* 0,03***
Recuento de plaquetas a los 14 días						
Shahgholi <i>et al.</i> (2008)(19)	ECA	x ± DS	237,7 ± 62,7 x 10 ⁹ /L (n=39)	120 ± 110,9 x 10 ⁹ /L (n=42)		<0,001
Recuento de plaquetas a los 30 días						
Alioglu <i>et al.</i> (2013)(17)	ECA	x ± DS	255,77 ± 46,94 x 10 ⁹ /L (n=39)	173,74 ± 32,76 x 10 ⁹ /L (n=19)	177,00 ± 26,80 x 10 ⁹ /L (n=20)	<0,001
Recuento de plaquetas > 20 000 x 10 ⁹ /L a las 24 horas						
Papagianni <i>et al.</i> (2011)(18)	ECA	%	40,9%	50%		0,69
Son <i>et al.</i> (2008)(20)	ECA	%	69%	76%		0,762
Tarantino <i>et al.</i> (2006)(20)	ECA	%	n.d.	n.d.	n.d.	0,02** 0,06***

Continúa en la siguiente página...

Inmunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 08-2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Anexo 6c. IVIg versus Ig anti-D

Continuación (...)

Autor y año	Diseño	Tamaño del efecto				Significancia estadística
		Estimador	IVIg	Ig anti-D 50	Ig anti-D 75	
Recuento de plaquetas > 20 000 x 10 ⁹ /L a las 72 horas						
Son <i>et al.</i> (2008)(20)	ECA	%	93%	92%		NS
Shahgholi <i>et al.</i> (2008)(19)	ECA	%	98% (38/39)	76% (32/42)		0,017
Recuento de plaquetas > 20 000 x 10 ⁹ /L a los 7 días						
Shahgholi <i>et al.</i> (2008)(19)	ECA	%	100% (39/39)	88% (37/42)		0,006
Recuento de plaquetas > 50 000 x 10 ⁹ /L a las 72 horas						
Shahgholi <i>et al.</i> (2008)(19)	ECA	%	82% (32/39)	38% (16/42)		n.d.
Evolución a PTI crónica (plaquetas < 100 000 x 10 ⁹ /L a los 12 meses)						
Papagianni <i>et al.</i> (2011)(18)	ECA	%	33,3% (5/15)	40% (4/10)		1,00

Ig anti-D 50: dosis 50 µg/kg; Ig anti-D 75: dosis 75 µg/kg; ECA: ensayo clínico aleatorizado; x ± DS: media ± desviación estándar; n.d.: no disponible; * Ig anti-D 50 vs Ig anti-D 75; ** IVIg vs Ig anti-D 50; *** IVIg vs Ig anti-D 75

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 07

RECOMENDACIONES EN GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE EL USO DE IVIg 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 IgG IV 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 IgG IV 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

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

American Society for Hematology (ASH). Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of ITP. 2011

Niños

- Los niños sin hemorragia o con hemorragia leve (solamente manifestaciones en la piel, como hematomas y petequias) deben manejarse solo con observación, independientemente del recuento de plaquetas

Grado de recomendación: 1B

- Para pacientes pediátricos que requieren tratamiento, una dosis única de IVIg (0.8 a 1.0 g/kg) o un curso corto de corticosteroides puede ser usado como tratamiento de primera línea.

Grado de recomendación: 1B

- IVIg puede ser usada si se desea un incremento rápido en el recuento de plaquetas.

Grado de recomendación: 1B

- No se recomienda el uso de Ig anti-D en niños con una concentración de hemoglobina que disminuye debido a hemorragia o con evidencia de hemólisis autoinmune.

Grado de recomendación: 1C

Adultos

- En caso de adultos, se debe administrar tratamiento para pacientes recientemente diagnosticados con un recuento de plaquetas $<30 \times 10^9/L$.

Grado de recomendación: 2C

- Se prefieren los cursos más largos de corticosteroides como tratamiento de primera línea, en lugar de ciclos más cortos o IgIV.

- **Grado de recomendación: 2B**

- Se debe usar IgIV con corticosteroides cuando se requiere un aumento más rápido en el recuento de plaquetas.

Grado de recomendación: 2B

*Inmunoglobulina humana para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune aguda
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 08-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

- Tanto IgIV 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

Descripción de los niveles de recomendación de la GPC

Grado de recomendación	Fuerza de la recomendación	Calidad de la evidencia
1A	Recomendación fuerte	Alta: evidencia consistente de ECA sin limitaciones importantes o, excepcionalmente, evidencia sólida de estudios observacionales
1B	Recomendación fuerte	Moderada: evidencia de ECA con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, indirectos o imprecisos) o evidencia muy sólida de estudios observacionales
1C	Recomendación fuerte	Baja: evidencia de al menos un desenlace crítico proveniente de estudios observacionales, series de casos o de ECA con defectos graves o evidencia indirecta
2A	Recomendación débil	Alta: evidencia consistente de ECA sin limitaciones importantes o, excepcionalmente, evidencia sólida de estudios observacionales
2B	Recomendación débil	Moderada: evidencia de ECA con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, indirectos o imprecisos) o evidencia muy sólida de estudios observacionales
2C	Recomendación débil	Baja: evidencia de al menos un desenlace crítico proveniente de estudios observacionales, series de casos o de ECA con defectos graves o evidencia indirecta

Fuente: Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Pauker SG, Schunemann HJ. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008; 133 (6 suppl):123S-131S.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 08

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

ANEXO 8a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (12).

Ítem	Pregunta	Qin, 2010(16)	Beck, 2005(15)
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?	No	No
3	¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	Si	Si
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	Si parcial
8	¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?	No	No
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	No
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?	No	No
13	¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	No	No
14	¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	No	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?	No	No

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

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 8b. Evaluación de los ensayos clínicos identificados, mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane (13).

Autor y año de publicación	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores	Datos de resultados incompleto	Notificación selectiva de resultados	
Rosthoj <i>et al.</i> (1996)(22)	+	+	-	-	+	¿?	-
Son <i>et al.</i> (2008)(20)	+	¿?	-	-	+	¿?	-
Shahgholi <i>et al.</i> (2008)(19)	+	+	-	-	+	-	-
Papagianni <i>et al.</i> (2011)(18)	+	¿?	-	-	+	¿?	-
Alioglu <i>et al.</i> (2013)(17)	+	¿?	-	-	+	¿?	+
Tarantino <i>et al.</i> (2016)(21)	+	-	-	-	+	-	+

+ bajo riesgo de sesgo; ¿? riesgo de sesgo poco claro; - alto riesgo de sesgo

	FORMULARIO		FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA		Edición N° 02

ANEXO 8c. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (14).

Dominio	Ítems	CENETEC, México. 2009	ASH. 2011
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	5
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	5	4
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	7	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	85,7	71,4
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	5
	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	5
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	6	4
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	5	5
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	5	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	67,9	66,1

Continúa en la siguiente página...

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 8c. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (14).

Continuación...

Dominio	Ítems	CENETEC, México. 2009	ASH. 2011
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6	7
	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	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	90,5	95,2
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	4
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	4	4
Dominio 6. Independencia editorial	Puntaje promedio del dominio (%)	67,9	57,1
	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	7	7
	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	92,9
Valoración global de la GPC		5	5
Promedio global (%)		83,3	78,1