

# Púrpura trombocitopénica inmunitaria. Guía de diagnóstico y tratamiento

## *Guideline for diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia*

Comité Nacional de Hematología\*

### RESUMEN

El manejo de la púrpura trombocitopénica inmunitaria es motivo de discusión en lo concerniente a evolución, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Se han publicado varias guías con distintas opiniones de expertos, pero no existe aún consenso mundial sobre cuál es el manejo más adecuado de la enfermedad. Esta guía establece los criterios para definir el diagnóstico, detalla el plan de estudios de laboratorio a realizar inicialmente, plantea los distintos diagnósticos diferenciales, desarrolla aspectos relativos a evolución y pronóstico, y enumera los tratamientos disponibles para las formas agudas y las crónicas, así como para el manejo de las emergencias.

### SUMMARY

Management, outcome, diagnosis, prognosis and treatment of immune thrombocytopenia are controversial. Several guidelines stating different experts' opinions have been published; however, no worldwide consensus regarding the management of the disease has been reached yet. This guideline defines diagnostic criteria, states initial laboratory tests, establishes differential diagnosis, develops topics concerning outcome and prognosis, and enumerates available treatments for acute and chronic disease, as well as for management of life-threatening bleeding.

### INTRODUCCIÓN

El manejo de la púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI) es actualmente motivo de discusión en lo concerniente a evolución, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Se han publicado varias guías que expresan distintas opiniones de expertos,<sup>1-6</sup> pero aún no existe consenso mundial sobre cuál es el manejo más adecuado de esta patología. La presente guía establece pautas para el manejo de la enfermedad en nuestro país.

Correspondencia:  
Dr. Hugo Donato:  
hugodonato@aol.com

Conflicto de intereses:  
Ninguno que declarar.

Recibido: 20-11-09  
Aceptado: 7-12-09

### DEFINICIÓN

Para el diagnóstico de PTI primaria deberán estar presentes los cuatro requisitos siguientes:<sup>4,7</sup>

- Trombocitopenia (recuento plaquetario menor de  $100 \times 10^9/l$ ).
- Ausencia de enfermedad infecciosa aguda concomitante (por ejemplo mononucleosis infecciosa, hepatitis).
- Ausencia de patología sistémica de base (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, linfoma).
- Megacariocitos normales o aumentados en médula ósea.

Este criterio puede ser reemplazado por la ocurrencia de remisión completa espontánea o inducida por inmunoglobulina G intravenosa (IgG-IV) en aquellos pacientes a los que no se les haya realizado punción de médula ósea (*ver Medulograma, página 2*).

En caso de ser una PTI asociada a alguna patología reconocible (como las indicadas en los puntos b y c) se denominará PTI secundaria, y se especificará la enfermedad de base (por ej., "PTI secundaria - asociada a lupus").<sup>7</sup>

### PLAN DE ESTUDIOS AL DIAGNÓSTICO<sup>4</sup>

- Hemograma completo con recuento de plaquetas y visualización del frotis de sangre periférica.
- Coagulograma básico: tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada, tiempo de trombina.

\* **Integrantes:** Dr. Hugo Donato, Dra. Alejandra Cedola, Dra. Graciela Elena, Dra. María C. Rapetti, Dr. Néstor Rossi, Dra. Anahí Ramos, Dr. Diego Amaral, Dra. María C. Buys, Dr. Sergio Gómez, Dra. Marcela Gutiérrez, Dra. Marta Lavergne, Dr. Rodrigo Parias Nucci, Dr. Diego Rosso, Dr. Gabriel Schwartzman y Dr. Ernesto Veber.

- Serología viral: las determinaciones mínimas a realizar serán para virus de Epstein-Barr, VIH y hepatitis. En forma opcional, es conveniente realizar otras determinaciones (CMV, herpesvirus, etc.).
- Prueba de Coombs directa.
- Medulograma (opcional). Puede obviarse si los restantes valores del hemograma son normales y mientras el paciente no reciba tratamiento con corticosteroides. Si a los 15 días el recuento plaquetario persiste en valores similares a los del momento del diagnóstico, deberá realizarse; si el recuento plaquetario experimentó un aumento parcial, quedará a criterio del médico tratante su realización posterior. También quedará a criterio del médico tratante su realización en cualquier momento en caso de que existan hemorragias graves o asociación con otra citopenia sin causa evidente.
- Estudio de colagenopatías: en pacientes  $\geq 10$  años.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Si la trombocitopenia se acompaña de anemia o leucopenia, deberán descartarse otras patologías causantes, fundamentalmente leucemia aguda y aplasia medular. La punción o biopsia de médula ósea en estos casos permitirá llegar al diagnóstico correcto.

Si el paciente presenta una trombocitopenia aislada, se deberá descartar que sea secundaria a enfermedad de base, en cuyo caso las más frecuentes son lupus eritematoso, infección por VIH, mononucleosis infecciosa y linfoma no Hodgkin. Si los estudios complementarios correspondientes no arrojan resultados que muestren una causa evidente para la trombocitopenia, el diagnóstico diferencial se deberá realizar fundamentalmente con algunos síndromes de insuficiencia medular que pueden presentar trombocitopenia como manifestación inicial o única, y con algunas trombotopatías hereditarias que manifiestan trombocitopenia. Dentro de los síndromes de insuficiencia medular se deben considerar, fundamentalmente, la trombocitopenia amegacariocítica congénita y la trombocitopenia con ausencia de radio; en algunas oportunidades, las aplasias medulares, adquiridas o constitucionales (anemia de Fanconi), pueden comenzar con trombocitopenia aislada que se mantiene durante un tiempo más o menos prolongado hasta que aparecen las otras citopenias. También en estos casos, la punción o la biopsia de médula ósea permitirá llegar al diagnóstico correcto. El diagnóstico de las trombotopatías hereditarias es complejo, por lo que debe recurrirse

a estudios de funcionalidad plaquetaria (adhesividad y agregación), microscopía electrónica y detección de la mutación a nivel molecular.

### EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La clasificación clásica de PTI aguda y crónica, con los 6 meses de evolución como límite definitorio,<sup>8-22</sup> ha sido recientemente modificada,<sup>7</sup> por lo que actualmente se reconocen las siguientes formas de evolución:

- *PTI de reciente diagnóstico*: se alcanza remisión completa (tres recuentos plaquetarios  $\geq 100 \times 10^9/l$  consecutivos) antes de los 3 meses de evolución. Se observa en aproximadamente 50% de los casos.
- *PTI prolongada*: persisten recuentos plaquetarios  $< 100 \times 10^9/l$  entre los 3 y los 12 meses de evolución. Se observa en aproximadamente 30% de los casos.
- *PTI crónica*: persisten recuentos plaquetarios  $< 100 \times 10^9/l$  luego de los 12 meses de evolución. Se observa en aproximadamente el 20% de los casos. Un porcentaje importante de estos pacientes (20-50% en distintas series) alcanza remisión completa espontánea luego de años de evolución.
- *PTI recidivante*: se produce una caída del recuento plaquetario por debajo de  $100 \times 10^9/l$  luego de haberse alcanzado remisión completa y que ésta se haya sostenido durante meses o años. Se observa en 2-4% de los casos.
- *Muerte*: por sangrado grave en órganos vitales (casi exclusivamente hemorragia intracraneana), se observa en aproximadamente 0,2% de los pacientes.<sup>13,16,20-22</sup>

No existen en la actualidad indicadores clínicos o de laboratorio que al momento del diagnóstico permitan predecir con certeza cuál será la evolución. Sin embargo, existen varios factores con distinto valor predictivo.<sup>12,13,15,16,18,21-25</sup> El principal de ellos es la edad. Los niños menores de 12 meses constituyen un grupo pronóstico especial, caracterizado por la corta duración de la enfermedad y un muy elevado porcentaje de remisiones (aproximadamente 90%), que no son influenciados por otros factores pronósticos.<sup>20,22,24</sup> Por el contrario, en los pacientes  $\geq 9$  años de edad, la enfermedad pasa a cronicidad en más del 50% de los casos.<sup>21-23</sup> Un recuento plaquetario inicial  $< 10 \times 10^9/l$  y el antecedente de infección precedente en las 4 semanas previas son factores de pronóstico favorable en niños mayores de 1 año de vida.<sup>22</sup> Recientemente se ha descrito un puntaje que parece tener alto valor predictivo.<sup>26</sup> Evalúa seis fac-

tores al ingreso, con diferente puntuación para cada uno de ellos: menos de 14 días de evolución al diagnóstico (5 puntos), edad <10 años (3 puntos), antecedente de infección precedente en las 4 semanas previas (2 puntos), recuento plaquetario  $<10 \times 10^9/l$  (2 puntos), "púrpura húmeda" (1 punto) y género masculino (1 punto). Los puntajes elevados (10-14) mostraron un alto valor predictivo (aproximadamente 80%) para PTI aguda.<sup>22,26</sup>

## TRATAMIENTO

### PTI de reciente diagnóstico

Recibirán tratamiento activo aquellos pacientes con recuento plaquetario  $\leq 20 \times 10^9/l$ . Se debe tener en cuenta que su único objetivo es inducir un aumento del recuento plaquetario que disminuya la gravedad del sangrado ya que, hasta ahora, no existen medicamentos que actúen sobre el mecanismo primario de la enfermedad. La terapéutica será determinada por el médico tratante, dentro de las siguientes opciones:<sup>1-3,6,10,14,16,27-32</sup>

- IgG-IV a 1 g/kg/día por 2 días consecutivos. La respuesta es rápida, generalmente entre 24 y 48 h luego de la dosis inicial. El grado de respuestas favorables está en el orden de 90-95%, y la mayoría de las veces se alcanzan recuentos plaquetarios normales. Su efecto se mantiene entre 15 y 20 días posinfusión.
- IgG-IV a 0,8 g/kg, dosis única. La respuesta es algo más tardía que con el esquema anterior, pero el porcentaje de respuestas favorables es similar. Habitualmente se alcanzan recuentos plaquetarios seguros ( $>50 \times 10^9/l$ ), pero no mayores de  $150 \times 10^9/l$ . Su efecto se mantiene un tiempo similar al del esquema anterior.
- Prednisona oral a 4 mg/kg/día, por 4 días consecutivos. La respuesta se observa entre el 3<sup>er</sup> y el 5<sup>to</sup> días. Aproximadamente, el 80% de los pacientes responden, pero en general recaen pocos días después.
- Prednisona oral a 1-2 mg/kg/día, por 2-3 semanas. La respuesta se observa entre el 5<sup>to</sup> y el 7<sup>mo</sup> días. Aproximadamente, el 50-60% de los pacientes responden favorablemente. Su efecto se mantiene exclusivamente mientras se está administrando la medicación.
- Metilprednisolona intravenosa a 30 mg/kg/día, por 2-3 días consecutivos. El patrón de respuesta es similar al del esquema con prednisona a 4 mg/kg/día.
- Inmunoglobulina anti-D intravenosa a 50-75  $\mu g/kg$ , dosis única (sólo en pacientes Rh-positivos). La respuesta se observa entre el 4<sup>to</sup> y el 5<sup>to</sup> días. El porcentaje de respuestas es del 80%. La

duración del efecto es similar a la de la IgG-IV. Tener en cuenta que normalmente produce un descenso de hemoglobina de 0,5-2 g/dl. Se debe tener especial precaución con su administración en pacientes con patología renal preexistente.

### PTI prolongada y crónica

Serán pasibles de tratamiento activo los pacientes cuyos recuentos plaquetarios se mantengan sostenidamente por debajo de  $30 \times 10^9/l$ . La conducta terapéutica a seguir será determinada por el médico tratante, dentro de las siguientes opciones:<sup>1-3,6,8,10,14,25-28,32-52</sup>

- *Esplenectomía*: es el tratamiento de elección. Produce normalización del recuento plaquetario en 70-90% de los pacientes.<sup>2,3,8,10,14,25,39,40,45,51</sup> La decisión de realizarla o no deberá ser consensuada entre el paciente, sus padres y el médico tratante; se evaluará el peso de los siguientes factores en la determinación por adoptar:
  - Factores de riesgo determinados por la enfermedad, con especial consideración de los recuentos plaquetarios  $\leq 15 \times 10^9/l$  o la ocurrencia de manifestaciones hemorrágicas importantes (por su volumen o por su localización).
  - Riesgo de infección sistémica fulminante secundaria a la esplenectomía.
  - Edad, ya que el riesgo de infección sobreagregada postesplenectomía es mayor cuanto menor sea el paciente. Por lo tanto, en los niños más pequeños es conveniente postergarla hasta cumplir los 10 años; si no fuera factible, se tratará de realizarla después de cumplidos los 5 años; por debajo de esa edad sólo se esplenectomizarán aquellos pacientes que, a criterio del médico tratante, presenten factores de riesgo con potencial compromiso vital.
  - Limitación en la calidad de vida del paciente producida por su enfermedad.
  - Posibilidad de remisión espontánea completa aun después de muchos años de evolución.

Si las características del paciente lo permiten, la esplenectomía deberá realizarse preferiblemente por vía laparoscópica, siempre que el equipo quirúrgico tratante tenga suficiente experiencia con esta técnica.<sup>53-56</sup>

Previo al procedimiento, el paciente deberá recibir, por lo menos 2 semanas antes, vacunación contra *Haemophilus influenzae*, neumococo y meningococo. Luego de realizada la esplenectomía deberá recibir profilaxis diaria con penicilina oral o mensual con penicilina benzatínica.

- En pacientes con alto riesgo de sepsis postesple-

nectomía (menores de 6 años), o en aquellos de cualquier edad en los que la esplenectomía haya fracasado, o en caso de considerarse conveniente posponerla o no realizarla (negativa familiar, sospecha de colagenopatía, etc.), se podrá intentar tratamiento con rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup>/dosis, una vez por semana, durante 4 semanas. El porcentaje de remisiones prolongadas alcanzado con esta terapia está en el orden del 35-40%.<sup>46-50,52,57-60</sup> Los efectos adversos graves, que obligan a suspender el tratamiento, se observan en aproximadamente el 4% de los pacientes.

- Si la esplenectomía o el tratamiento con rituximab están contraindicados, fracasaron o no fueron aceptados, y el paciente presenta en forma continua recuentos plaquetarios  $\leq 15 \times 10^9/l$  o hemorragias graves, se podrá intentar con alguna de las siguientes opciones terapéuticas, con la finalidad de mantener recuentos plaquetarios por encima de los valores considerados de alto riesgo:<sup>2,3,8,10,14,36-38,61</sup>
  - Inmunoglobulina anti-D intravenosa: 50-75 tg/kg, dosis única (sólo en pacientes Rh-positivos).
  - IgG-IV:
    - 1 g/kg/día, por 2 días consecutivos.
    - 0,8 g/kg, dosis única.
  - Pulsos periódicos de corticoesteroides:
    - Metilprednisolona intravenosa: 30 mg/kg/día, por 2-3 días consecutivos.
    - Prednisona oral: 4 mg/kg/día, por 4 días consecutivos.
    - Dexametasona oral: 20-40 mg/m<sup>2</sup>/día, por 4 días consecutivos.
- Si todas las medidas anteriores no dieron resultado y el paciente persiste con recuentos plaquetarios  $\leq 15 \times 10^9/l$  o hemorragias graves, se podrá intentar alguno de los siguientes tratamientos alternativos.<sup>\*33-35,42-44,62</sup>
  - Ciclosporina-A: 5-15 mg/kg/día.
  - Ciclofosfamida: 1,5 g/m<sup>2</sup>/dosis, intravenoso, cada 4 semanas, por 2-4 dosis.
  - Azatioprina: 2-3 mg/kg/día, oral.
  - Alfa interferón:  $3 \times 10^6$  U/m<sup>2</sup>/dosis, subcutáneo, 3 veces por semana, durante 4-12 semanas.
  - Vincristina: 0,02 mg/kg/dosis (dosis máxima: 2 mg), intravenosa, cada 5-7 días, por 3 dosis.
  - Vinblastina: 0,1 mg/kg/dosis (dosis máxima: 10 mg), intravenosa, cada 5-7 días, por 3 dosis.
  - Danazol: 2-3 mg/kg/día, oral.

### Tratamiento de emergencia

Frente a una situación de hemorragias con riesgo inmediato para la vida (hemorragia intracraneana, intraabdominal u otras), se deberán tomar las siguientes medidas en forma simultánea:<sup>1,10</sup>

- IgG-IV: 1 g/kg/día, por 1-2 días consecutivos.
- Metilprednisolona: 30 mg/kg/día, intravenosa, por 2-3 días consecutivos.
- Transfusión continua de concentrado de plaquetas: 1 UI/hora.
- Esplenectomía de urgencia.
- Cirugía en el sitio de sangrado, si es necesaria y factible (sistema nervioso central, abdomen).

### Efectos adversos del tratamiento

Todos los medicamentos utilizados para el tratamiento de la PTI pueden producir efectos adversos graves. A continuación se enumeran algunos de los más frecuentes o importantes causados por los medicamentos de uso habitual.<sup>10</sup>

- Corticoides: osteoporosis, síndrome de Cushing, hipertensión arterial, hiperglucemia, cataratas, psicosis, etc.
- IgG-IV: reacciones alérgicas, shock anafiláctico, meningitis aséptica, anemia hemolítica, transmisión de agentes infecciosos, etc.
- Inmunoglobulina anti-D: reacciones alérgicas, hemólisis masiva, transmisión de agentes infecciosos, etc.
- Rituximab: angioedema, enfermedad del suero, hipotensión arterial, broncospasmo, edema laríngeo, neutropenia, etc.
- Fármacos inmunosupresores: trastornos gastrointestinales, inmunosupresión, pancitopenia, alopecia, hepatotoxicidad, etc. ■

### BIBLIOGRAFÍA

1. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
2. De Mattia D, Del Principe D, Del Vecchio GC, et al. Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment. *Haematologica* 2000;85:420-424.
3. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120:574-596.
4. Comité Nacional de Hematología. Púrpura trombocitopénica idiopática. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2003;101:225-228.
5. Shirahata A, Ishii E, Eguchi H, et al. ITP Committee of the

\* Debido a la escasa experiencia pediátrica con estas terapias, los esquemas terapéuticos indicados son tentativos.

- Japanese Society of Pediatric Hematology. Consensus guideline for diagnosis and treatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2006; 83:29-38.
6. Tarantino MD, Bolton-Maggs PHB. Update on the management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Hematol* 2007;14:526-534.
  7. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386-2393.
  8. Aronis S, Platokouki H, Mitsika A, et al. Seventeen years of experience with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Is therapy always better? *Pediatr Hematol Oncol* 1994;11:487-498.
  9. Tamary H, Kaplinsky C, Levy I, et al. Chronic childhood idiopathic thrombocytopenia purpura: long-term follow-up. *Acta Paediatr* 1994;83:931-934.
  10. Beardsley D, Nathan DG. Platelet abnormalities in infancy and childhood. En: Nathan DG, Orkin SH, eds. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. Philadelphia: WB Saunders; 1998. Pág.1585-1630.
  11. Kühne T, Imbach P. Chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:549-553.
  12. Kühne T, Berchtold W, Tran VB, et al. Ethnicity and environment may affect the phenotype of immune thrombocytopenic purpura in children. *Pediatr Res* 2000;48:374-379.
  13. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PHB, et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001;358:2122-2125.
  14. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346:995-1008.
  15. Imbach P, Zimmerman S. Local and cultural aspects of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. A summary of statements from the 12 countries worldwide. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:S68-S73.
  16. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003;143:605-608.
  17. Rosthøj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie J, et al. Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a prospective Nordic study of an unselected cohort. *J Pediatr* 2003;143:302-307.
  18. Donato H, Picón A, Rapetti MC, et al. Demographic data, outcome and prognosis of children with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in Argentina. Results from a multicentered study. *Hematol J* 2004;5(Suppl 3):a482.
  19. Jayabose S, Levendoglu-Tugal O, Ozkaynak MF, et al. Long-term outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:724-726.
  20. Watts RG. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the Childrens Hospital of Alabama. *Clin Pediatr* 2004;43:691-702.
  21. Imbach P, Kühne T, Muller D, et al. Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective Registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:351-356.
  22. Donato H, Picón A, Martínez M, et al. Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a multicentered study from Argentina. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:491-496.
  23. Lowe EJ, Buchanan GR. Idiopathic thrombocytopenic purpura diagnosed during the second decade of life. *J Pediatr* 2002;141:253-258.
  24. Sandoval C, Visintainer P, Ozkaynak MF, et al. Clinical features and treatment outcomes of 79 infants with immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:109-112.
  25. Donato H, Picón A, Rapetti MC, et al. Splenectomy and spontaneous remission in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:S737-S739.
  26. Edslev PW, Rosthøj S, Treutiger I, et al. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Br J Haematol* 2007;138:513-516.
  27. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;1:1228-1331.
  28. Salama A, Müller-Eckhardt C, Kiefel V. Effect of intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia. *Lancet* 1983;2:193-195.
  29. Scaradavou A, Woo B, Woloski BMR, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997;89:2689-2700.
  30. Semple JW, Allen D, Rutherford M, et al. Anti-D (WinRho SD) treatment of children with chronic autoimmune thrombocytopenic purpura stimulates transient cytokine/chemokine production. *Am J Hematol* 2002;69:225-227.
  31. Benesch M, Kerbl R, Lackner H, et al. Low-dose versus high-dose immunoglobulin for primary treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: results of a prospective, randomized single-center trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:797-800.
  32. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, et al. 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;147:521-527.
  33. Cohn RJ, Schwyzer R, Hesselting PB, et al.  $\alpha$ -Interferon therapy for severe chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Am J Hematol* 1993;43:246-250.
  34. Choudhry VP, Kashyap R, Ahlawat S, Pati HP. Vinblastine and danazol therapy in steroid resistant childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 1995;61:157-162.
  35. Semple JW, Allen D, Rutherford M, et al. Anti-D (WinRho SD) treatment of children with chronic autoimmune thrombocytopenic purpura stimulates transient cytokine/chemokine production. *Am J Hematol* 2002;69:225-227.
  36. Adams DM, Kinney TR, O'Branski-Rupp E, Ware RE. High-dose oral dexamethasone therapy for chronic childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1996;128:281-283.
  37. Chen JS, Wu JM, Chen YJ, Yeh TF. Pulsed high-dose dexamethasone therapy in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:526-529.
  38. Chandra J, Dua T, Narayan S, et al. Dexamethasone therapy in chronic ITP. *Indian Pediatr* 2000;37:647-650.
  39. Hemmila R, Foley DS, Castle VP, Hirschl RB. The response to splenectomy in pediatric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura who fail high-dose intravenous immune globulin. *J Pediatr Surg* 2000;35:967-971.
  40. Mantadakis E, Buchanan GR. Elective splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:148-153.
  41. Tarantino MD. Treatment options for chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol* 2000;35:S35-S41.
  42. Dikici B, Bosnak M, Kara IH, et al. Interferon-alpha therapy in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Intern* 2001;43:577-580.
  43. Donato H, Kohan R, Picón A, et al.  $\alpha$ -Interferon therapy induces improvement of platelet counts in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:598-603.

44. Gesundheit B, Cividalli G, Freeman A, et al. Cyclosporin A in the treatment of refractory immune thrombocytopenic purpura in children. *Eur J Haematol* 2001;66:347-351.
45. El-Alfy MS, El-Tawil MM, Shahein N. 5- to 16- year follow-up following splenectomy in chronic immune thrombocytopenic purpura in children. *Acta Haematol* 2003;110:20-24.
46. Wang J, Wiley JM, Luddy R, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J Pediatr* 2005;146:217-221.
47. Parodi E, Nobili B, Perrotta S, et al. Rituximab (Anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura: efficacy and safety of treatment. *Int J Haematol* 2006;84:48-53.
48. Peñalver FJ, Jiménez-Yuste V, Almagro M, et al. Rituximab in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura: an effective and safe therapeutic alternative in refractory patients. *Ann Hematol* 2006;85:400-406.
49. Tamminga RYJ, Bruin MCA. Rituximab treatment for symptomatic chronic ITP. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:714-716.
50. Franchini M, Zaffanello M, Veneri D, Lippi G. Rituximab for the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and hemophilia with inhibitors. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:6-10.
51. Kühne T, Blanchette V, Buchanan GR, et al. Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: a prospective study of 134 children from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:829-834.
52. Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2006;107:2639-2642.
53. Danielson PD, Shaul DB, Phillipos JD. Technical advances in pediatric laparoscopy have had a beneficial impact on splenectomy. *J Pediatr Surg* 2000;35:1578-1581.
54. Esposito C, Schaarschmidt K, Settimi A, Montupet P. Experience with laparoscopic splenectomy. *J Pediatr Surg* 2001;36:309-311.
55. Rescorla FJ, Engum SA, West KW, et al. Laparoscopic splenectomy has become the gold standard in children. *Am Surg* 2002;68:297-302.
56. Rosen M, Brody F, Walsh RM, et al. Outcome of laparoscopic splenectomy based on hematologic indications. *Surg Endosc* 2002;16:272-279.
57. Taube T, Schmid H, Reinhard H, et al. Effect of a simple dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Haematologica* 2005;90:281-283.
58. Shenoy S, Kelly M, Grossman V, et al. Rituximab therapy in children with chronic refractory immune cytopenia: long-term efficacy and immune function analysis. *Blood* 2003;102:1020(a).
59. Parodi E, Rivetti E, Amendola G, et al. Long-term follow-up analysis after rituximab therapy in children with refractory symptomatic ITP: identification of factors predictive of a sustained response. *Br J Haematol* 2008;144:552-558.
60. Mueller BU, Bennett CM, Feldman HA, et al, for the Pediatric Rituximab/ITP Study Group, the Glaser Pediatric Research Network. One year follow-up of children and adolescents with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with rituximab. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:259-262.
61. Özer EA, Yaprak I, Atabay B, et al. Oral cyclic megadose methylprednisolone therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Eur J Haematol* 2000;64:411-415.
62. Moskowitz IPG, Gaynon PS, Shahidi NT, Cripe TP. Low-dose cyclosporin A therapy in children with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:77-79.

## SAP. Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Arch Argent Pediatr 2010;108(2):e47-e70 / 178

# Consenso sobre el cuidado del paciente oncológico neutropénico febril. Actualización 2008-2009 (versión electrónica)

*Consensus on management of children with cancer, neutropenia and fever. Update 2008-2009*

*Comité Nacional de Infectología Pediátrica\**

### RESUMEN

En los últimos años ha habido marcados progresos en el cuidado del paciente hematooncológico con neutropenia y fiebre. Estos avances nos han permitido categorizar a los afectados como pacientes de alto riesgo y de bajo riesgo; y ofrecer a los de bajo riesgo una alternativa segura con acortamiento de los tiempos de tratamiento. Continúa el desafío en los pacientes de alto riesgo, pues en ellos la morbimortalidad aún se mantiene. Como este grupo de pacientes continúa siendo vulnerable a las complicaciones infecciosas, es muy importante consensuar guías de cuidado que permitan una adecuada atención de las situaciones a las que están expuestos.

### SUMMARY

Oncologic patients are more exposed to infecto-contagious diseases (produced by bacteria, virus, fungi, and parasites) related to the own oncologic disease and chemotherapy. Neutropenia is frequent and directly related with infection risk. Approximately, 80% of patients with an absolute neutrophil count < 500 will have a febrile episode, and 20% of those with a count < 100 will have bacteremia and increased risk of infections. Patient categorization, search for organisms through conventional and biomolecular techniques, plus adequate antiinfectious treatment, directly impact on morbidity and mortality.