



Resolución Directoral

Lima, 30 de Diciembre de 2024

VISTO: El Expediente Administrativo Registro N° 46552-2024, que contiene el proyecto de Guía Técnica: "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Aplasia Medular del Servicio de Hematología Clínica, del Departamento de Especialidades Médicas, del Hospital Nacional "Dos de Mayo";

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

Que, la Guía Técnica: "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Aplasia Medular del Servicio de Hematología Clínica, tiene como finalidad, uniformizar la metodología diagnóstica y manejo de

los pacientes con Aplasia Medular atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional "Dos de Mayo";

Que, mediante Nota Informativa N° 271 -2024- HNDM/OGC, de fecha 12 de diciembre de 2024, la Jefa de la Oficina de Gestión de la Calidad remite a la Dirección General el Informe N° 091-2024-HNDMDEM-SHC, de fecha 29 de noviembre de 2024, expedido por la Jefa del Departamento de Especialidades Médicas, a través del cual justifica y sustenta la elaboración del proyecto de la Guía Técnica: "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Aplasia Medular del Servicio de Hematología Clínica, del Departamento de Especialidades Médicas, del Hospital Nacional "Dos de Mayo", señalando entre sus conclusiones que: *"La importancia de la Guía Técnica se debe a que permite estandarizar la metodología diagnóstica, manejo y seguimiento de los pacientes con aplasia medular. La optimización de este proceso posibilita una atención oportuna y de calidad minimizando los riesgos, secuelas, complicaciones y mejorando la calidad de vida del paciente con una enfermedad hematológica muy severa como es la aplasia medular"*;

Que, mediante Hoja de Ruta Registro N° 46552-2024, la Dirección General, remite el citado proyecto de Guía Técnica y solicita su oficialización a través del presente acto resolutivo;

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

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

SE RESUELVE:

Artículo 1°.- Aprobar la GUÍA TÉCNICA: "GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE APLASIA MEDULAR DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA CLÍNICA", del Departamento de Especialidades Médicas, del Hospital Nacional "Dos de Mayo" el que en treinta y uno (31) folios, forman parte integrante de la presente resolución.

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

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

Regístrese, comuníquese y publíquese;

VRGPI/JEVT/dlpa

- C.c.:
- Dirección General.
- Dirección Adjunta.
- Dpto. de Especialidades Médicas
- Ofic. Gestión de la Calidad.
- Ofic. Asesoría Jurídica.
- Ofic. Estadística e Informática
- Archivo.



HOSPITAL NACIONAL “DOS DE MAYO”

**GUIA TECNICA:
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE APLASIA
MEDULAR DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
CLÍNICA**

Departamento de Especialidades Médicas

Servicio de Hematología Clínica

2024



Dr. Victor Rafael Gonzales Perez
Director General del Hospital Nacional Dos de Mayo

Ing. LUIS CERRO OLIVARES
Director Administrativo del Hospital Nacional Dos de Mayo

Dra. GLICERIA LAVADO DE LA FLOR
Jefe de la Oficina de Gestión de Calidad

Dra. Lucia BOBIO FUGISHIMA
Jefa (e) del Departamento de Especialidades Medicas



DIRECTIVO

Dra. NANCY LOAYZA URCÍA
Jefa del Servicio de Hematología Clínica

EQUIPO ELABORADOR

Dr. LUIS CASTILLO MARTINEZ
Médico Especialista de Hematología Clínica

Dra. DENISSE MENDOZA SANCHEZ
Médico Especialista de Hematología Clínica

INTEGRANTES DEL SERVICIO

Dra. NANCY LOAYZA URCÍA
Médico Hematólogo

Dr. OSCAR RUIZ FRANCO
Médico Hematólogo

Dr. DAVID DÍAZ ROBLES
Médico Hematólogo

Dr. LUIS CASTILLO MARTINEZ
Médico Hematólogo

Dra. ROXANA VERGARA FRANCO
Médico Hematólogo

DRA. DENISSE MENDOZA SANCHEZ
Médico Hematólogo

DRA. ROSA VERASTEGUI RUIZ
Médico Hematólogo

DRA. JAQUELINE GUILLEN CASTILLO
Médico Hematólogo

DRA. KARLA GONZALES SANDOVAL
Médico Hematólogo

DRA. SANDRA VENEGAS COELLO
Médico Hematólogo

**DRA. MARIA FERNANDA CUEVA
URBINA**
Médico Hematólogo



INDICE

I.	Finalidad.....	1
II.	Objetivo.....	1
III.	Ámbito de Aplicación.....	1
IV.	Proceso o procedimiento a estandarizar.....	1
4.1	Nombre.....	1
4.2	Código CE 10.....	1
V.	Consideraciones generales.....	2
5.1	Definición.....	2
5.2	Etiología.....	2
5.3	Fisiopatología.....	2
5.4	Aspectos epidemiológicos.....	3
5.5	Factores de riesgo asociados.....	3
VI.	Consideraciones específicas.....	4
6.1	Cuadro Clínico.....	4
6.2	Diagnostico.....	6
6.3	Exámenes auxiliares.....	11
6.4	Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutiva.....	13
6.5	Complicaciones.....	21
6.6	Criterios de referencia y contra referencia.....	21
6.7	Flujograma.....	22
VII.	Anexos.....	23
Viii.	Bibliografía.....	30



**GUÍA TÉCNICA:
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO DE APLASIA MEDULAR DEL SERVICIO DE
HEMATOLOGÍA CLÍNICA**

I. FINALIDAD.

Uniformizar la metodología diagnóstica y manejo de los pacientes con Aplasia Medular atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo.

II. OBJETIVO.

Establecer las recomendaciones para la atención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con Aplasia Medular atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN.

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

POBLACIÓN OBJETIVO:

La guía es dirigida a la población adulta, mayores de 18 años con diagnóstico de aplasia medular.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR.

4.1 NOMBRE

- Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y tratamiento de Aplasia Medular.

4.2 CÓDIGO CE 10:

CODIGO CIE 10	NOMBRE
D61	Otras anemias aplásticas
D610	Anemia aplástica constitucional
D611	Anemia aplástica inducida por drogas
D612	Anemia aplástica debida a otros agentes externos



D613	Anemia aplásica idiopática
D618	Otras anemias aplásicas especificadas
D619	Anemia aplásica, sin otra especificación

V. CONSIDERACIONES GENERALES.

5.1 DEFINICIÓN.

La Aplasia Medular se define como la presencia de pancitopenia severa e hipoplasia de la médula ósea, ocasionado por el daño de las células hematopoyéticas pluripotenciales y su reemplazo por tejido graso, con ausencia de infiltración neoplásica y/o fibrosis. ^{1,2,3}

5.2 ETIOLOGÍA.

- Disregulación inmune: idiopática. ^{1,2,3}
- Exposición a drogas: antibióticos (cloranfenicol, aunque no existe evidencia en el caso de exposición a gotas y tabletas; sulfonamidas, cotrimoxazol, linezolid), antirreumáticos (sales de oro, penicilamina), antiinflamatorios (indometacina, fenilbutazona, diclofenaco, naproxeno, piroxicam, sulfasalazina), anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina), antidepresivos (fenotiazina), hipoglucemiantes (clorpropamida, tolbutamida), antimaláricos (cloroquina), otros (mebendazol, alopurinol, tiazidas). ^{1,2}
- Exposición a químicos: benceno y otros disolventes, pesticidas (organoclorados y organofosforados, pentaclorofenol, DDT y carbamatos), lubricantes, narcóticos (éxtasis o MDMA). ^{4,5}
- Infecciones persistentes: virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), etc. ^{1,2}

Tabla N° 1

Pesticidas asociados a aplasia medular usados en el Perú

PESTICIDA	AGENTE	CONDICIÓN
Parathion®	Paratión etílico (organofosforado)	Producto prohibido
Folidol®	Paratión-metil (organofosforado)	Producto prohibido
Tamaron®	Metamidofos (organofosforado)	Producto prohibido
Monitor®	Metamidofos (organofosforado)	Producto prohibido
Belatión	Malatión (organofosforado)	Altamente peligroso
Aldrin®	Dicloruro de etileno (organoclorado)	Producto prohibido
Dieldrin®	Hexaclorobenceno (organoclorado)	Producto prohibido
Silfuran®	Carbofuran (carbamato)	Altamente peligroso

Fuente: Extraído de Plaguicidas restringidos y/o prohibidos en el Perú. Servicio Nacional de Sanidad Agraria (SENASA).



5.3 FISIOPATOLOGÍA.

Concomitantemente a la disminución de las células madre CD34+, aparece un incremento de los linfocitos citotóxicos, responsables de la sobre producción de interferón γ (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α) (respuesta tipo TH1). Ambas citoquinas son capaces de inhibir la proliferación de las células pluripotenciales tanto en fases precoces como tardías (inducen la expresión del receptor Fas en las células CD34+, lo cual termina en su apoptosis). Algunos de los efectos del IFN- γ son regulados a través del factor regulador del IFN (IRF-1), el cual inhibe la transcripción de genes celulares y detiene el ingreso de la célula al ciclo de división celular; además, tiene la capacidad de activar al gen inducible del óxido nítrico sintetasa (NOS) y favorece la producción de óxido nítrico (ON), el cuál es tóxico para las células vecinas. Las causas de esto se desconocen, aunque se supone estarían implicados los linfocitos TH1 ya que con cierta frecuencia se ha detectado una sobre expresión de HLA-DR2 y por el hecho que ciertos tipos de HLA son más comunes entre los que responden a ciclosporina o presentan aplasia medular luego de hepatitis viral.^{1, 2, 3}

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.

- Europa y Norte América reportan una tasa de incidencia de 2,0 casos por millón de habitantes al año.^{1, 2, 3}
- Brasil muestra una incidencia de 2,4 casos por millón de habitantes al año.^{1, 2, 3}
- Las tasas más altas se reportan en Israel (7,8 casos) y Asia (6 a 8 casos).^{1, 2, 3}
- En Latino América varía entre países de 1 a 7 casos por millón de habitantes al año.^{1, 2, 3}
- Es algo más frecuente en varones que en mujeres en el hemisferio occidental.^{1, 2, 3}
- Presenta dos picos de incidencia según edad; entre los 15 a 24 años y en mayores de 65 años.^{1, 2, 3}

5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.

5.5.1 MEDIO AMBIENTE.

- Radiaciones ionizantes.^{1, 2, 3}
- Exposición a pesticidas, benceno y otros agentes químicos.^{1, 2, 3, 4}
- Exposición al humo de cigarro.^{1, 2, 3, 4}

5.5.2 ESTILOS DE VIDA.

- Exposición previa a quimioterapia/radioterapia.^{1, 2, 3}

5.5.3 FACTORES HEREDITARIOS.

- Síndrome de Down.^{1, 2, 3}
- Síndrome Klinefelter.^{1, 2, 3}
- Anemia de Fanconi.^{1, 2, 3}
- Ataxia-Telangiectasia.^{1, 2, 3}
- Neurofibromatosis.^{1, 2, 3}



VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.

6.1 CUADRO CLÍNICO.

6.1.1 SIGNOS Y SÍNTOMAS.

- **Compromiso Medular:** Astenia, disnea, petequias, hemorragias de mucosas, infecciones a repetición, etc. ^{1, 2, 3, 6, 7, 8}
- **Compromiso Extramedular:** La enfermedad, per se, no repercute en otros órganos que no sea la médula ósea. Las manifestaciones extramedulares son consecuencia de las complicaciones de la enfermedad. ^{1, 2, 3, 6, 7, 8}
- **Presentaciones Atípicas:** En cerca del 10% a 20% de los casos la aplasia medular se presenta bajo la forma de una pancitopenia con macrocitos. ^{1, 2, 3, 6, 7, 8}

6.1.2 INTERACCIÓN CRONOLÓGICA.

- **Síntomas Iniciales:** Son debidas a las citopenias y pueden incluir: astenia, debilidad, mareos, cefalea, disnea, palpitaciones, hemorragia de mucosas, equimosis, petequias, fiebre, infecciones recurrentes. ^{1, 2, 3, 6, 7, 8}
- **Síntomas Tardíos:** Se deben al desarrollo de complicaciones como hemorragia digestiva, sepsis, neumonía, etc. ^{1, 2, 3, 6, 7, 8}

6.1.3 GRÁFICOS Y DIAGRAMAS.



Gráfico N°01: Datos breves sobre la aplasia medular.



Fuente: Extraído de infografía Novartis Pharma. 2016.

6.2 DIAGNOSTICO.

6.2.1 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO.

- **Sospecha:** Pancitopenia central con mayor afectación de neutrófilos que de linfocitos de inicio subagudo (menor de 1 mes). ^{1-3, 6-8}
- **Certeza:** Debe cumplirse los criterios siguientes:
 1. **Examen de sangre periférica:** Se debe cumplir al menos 2 de los siguientes parámetros:
 - Hemoglobina menos de 10 g/dL.
 - Recuento plaquetario menos de 50 000/mL.
 - Recuento absoluto de neutrófilos menos de 1 500/mL. ^{1-3, 6-8}
 2. **Aspirado de médula ósea:** Celularidad y hematopoyesis muy reducida con espículas casi vacías. Eritropoyesis y precursores mieloides muy disminuido o ausente, megacariopoyesis significativamente reducida o ausente. Aumento de la proporción de linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y mastocitos, sin alteraciones morfológicas. Si presenta dishemopoyesis debemos descartar un síndrome mielodisplásico, y no debe haber aumento del número de blastos. ^{1-3, 6-8}
 3. **Biopsia de médula ósea:** Hipocelularidad medular, con espacios grasos prominentes sin aumento de reticulina, ni elementos displásicos, ausencia de células neoplásicas o exceso de blastos. La celularidad debe ser menor al 25% de lo que corresponde a la edad del paciente o menos de 30% de células hematopoyéticas residuales. Sin embargo, este punto de corte no es aplicable para la evaluación de pacientes mayores de 60 años, aunque tampoco se ha establecido uno para estos casos. ^{1-3, 6-8}
 4. **Exclusión de otras enfermedades:** La aplasia medular es un diagnóstico de exclusión, se debe excluir enfermedades constitucionales, otras insuficiencias medulares adquiridas o secundarias a enfermedades autoinmunes, infecciones virales, embarazo, exposición a fármacos, sustancias químicas, toxinas y radiación ionizante. ^{1-3, 6-8}

6.2.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

- Insuficiencias medulares constitucionales como: Anemia de Fanconi, síndrome de Shwachman Diamond, disqueratosis congénita. ^{1-3, 6-8}



Tabla N° 2

Características clínicas de las insuficiencias medulares constitucionales

Enfermedad	Características Clínicas
Anemia de Fanconi	La mayoría son de herencia autosómica recesiva y algunos (subtipo FANCB) son de herencia ligada al cromosoma X. Las principales manifestaciones son manchas café con leche, citopenias, malformaciones congénitas (cardiacas, renales), talla corta, endocrinopatías, cáncer juvenil, prueba de fragilidad cromosómica positiva y fácil progresión a SMD/LMA.
Neutropenia congénita con síndrome de insuficiencia pancreática (síndrome de Shwachman Diamond)	De herencia autosómica recesiva, la mayoría de los pacientes tienen mutaciones en el gen SBDS, que se manifiestan por insuficiencia de la médula ósea, insuficiencia exocrina pancreática y son propensos a la progresión a SMD/LMA.
Trombocitopenia amegacariocítica congénita	Herencia autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen c-Mpl del receptor de TPO; trombocitopenia o pancitopenia.
Neutropenia congénita grave	Neutropenia, infecciones bacterianas recurrentes.
Neutropenia congénita con síndrome de insuficiencia pancreática (síndrome de Shwachman Diamond)	De herencia autosómica recesiva, la mayoría de los pacientes tienen mutaciones en el gen SBDS, que se manifiestan por insuficiencia de la médula ósea, insuficiencia exocrina pancreática y son propensos a la progresión a SMD/LMA.
Mutaciones de la línea germinal RUNX1	La trombocitopenia baja o el recuento sanguíneo total bajo pueden progresar fácilmente a SMD/LMA.
Síndrome de deficiencia de GATA-2	Infecciones recurrentes (micobacterias, virus, hongos, etc.), linfedema, verrugas, proteinosis alveolar pulmonar, con tendencia a progresar a SMD/LMA.
Anomalía SAMD9/9L	MIRAGE (mielodisplasia, infecciones recurrentes, restricción del crecimiento, hipoplasia adrenal, anomalías genitales, enteropatía), citopenias. propenso a la progresión a SMD/LMA.

Nota: SMD: síndrome mielodisplásico. LMA: leucemia mieloide aguda. TPO: trombopoyetina.

Fuente: Extraído de Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anemia in China (2022). Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2022 Nov 14; 43(11): 881-888.

- Hemoglobinuria paroxística nocturna. 1-3, 6-8
- Pancitopenia mediada por autoanticuerpos. 1-3, 6-8
- Leucemia de linfocitos grandes granulares. 1-3, 6-8
- Linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin. 1-3, 6-8



- Mielofibrosis primaria. 1-3, 6-8
- Infección por micobacterias. 1-3, 6-8
- Anorexia nerviosa o inanición prolongada. 1-3, 6-8
- Trombocitopenia inmune primaria. 1-3, 6-8

Tabla N° 3

Otras causas de pancitopenia e hipoplasia medular adquiridas

Enfermedad	Puntos clave para su identificación
Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)	Las manifestaciones clínicas y celularidad medular varían según la fase de la enfermedad y la transición de la HPN a Aplasia medular, usualmente al inicio sin evidencia de hemólisis, pero clonas grandes pueden presentar hemólisis y aumento en el riesgo trombótico. Requiere la detección en sangre periférica por inmunofenotipo de proteínas de anclaje GPI en la superficie de los eritrocitos y leucocitos.
Pancitopenia mediada por autoanticuerpos	Como en lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Evans, etc. Se pueden detectar autoanticuerpos en células sanguíneas maduras periféricas o autoanticuerpos en células sanguíneas inmaduras en la médula ósea. Los pacientes pueden tener pancitopenia e hipoplasia medular, pero la proporción de reticulocitos o neutrófilos en sangre periférica a menudo no están reducidos o están incluso elevados. La proporción de los diferentes linajes celulares no están disminuidas y se ven fácilmente "islas hematopoyéticas eritroides". La relación de células TH1/TH2 esta disminuida (la proporción de células TH2 esta aumentada), la proporción de células B CD5+ esta aumentada y los niveles séricos de IL-4 y de IL-10 están aumentados, los cuales son muy sensible a los glucocorticoides y/o infusión intravenosa de dosis altas de gammaglobulina, anticuerpo monoclonal anti CD20, Ciclofosfamida y otros tratamientos con buena respuesta.
Leucemia de linfocitos grandes granulares (LGL)	Puede manifestarse como pancitopenia y/o esplenomegalia y síntomas B. La citometría de flujo muestra un aumento persistente en la cantidad de LGL en sangre periférica, y el reordenamiento del gen TCR y otras pruebas para confirmar que las LGL son una proliferación clonal.
Linfoma de Hodgkin o Linfoma no Hodgkin	Puede manifestarse como pancitopenia y una médula ósea hipocelular parcelada con áreas limitadas de infiltración linfoide, que fácilmente puede pasarse por alto en muestras pequeñas. La biopsia de médula ósea debe examinarse cuidadosamente en busca de focos de células de linfoma o fibrosis, que pueden observarse sólo en una pequeña parte de la muestra. Los linfocitos suelen aumentar significativamente (relativamente) en la aplasia medular, pero son linfocitos normales y los estudios de marcadores inmunofenotípicos y los estudios de reordenamiento genético ayudarán a excluir el diagnóstico de linfoma. Características adicionales, como la esplenomegalia, hacen que la aplasia medular sea muy improbable.
Mielofibrosis primaria	Puede manifestarse como pancitopenia; se pueden detectar dacriocitos, granulocitos inmaduros/eritrocitos inmaduros en sangre periférica; se encuentra generalmente esplenomegalia. El aspirado de médula ósea es



	seco. La biopsia de médula ósea muestra hiperplasia megacariocítica y megacariocitos atípicos, fibras reticulares y/o fibras de colágeno aumentadas (fibrosis).
Infección por micobacterias	En ocasiones se manifiesta como pancitopenia y con hipoplasia medular, con presencia de granulomas, fibrosis, necrosis de la médula ósea y hemofagocitosis. Mycobacterium tuberculosis generalmente no presenta granulomas característicos. Los bacilos acidorresistentes son micobacterias atípicas infecciosas que a menudo son fagocitadas por macrófagos espumosos. Si se sospecha de tuberculosis, se debe realizar tinción acidorresistente y mielocultivo.
Anorexia nerviosa o inanición prolongada	Puede manifestarse como pancitopenia, con disminución de la celularidad medular, transformación gelatinosa, disminución de adipocitos y células hematopoyéticas, aumento del material de depósito en el frotis de médula ósea de color rosa claro en la tinción hematoxilina eosina y en la tinción de Giemsa. La tinción azul alcian puede confirmar el depósito de mucopolisacáridos.
Trombocitopenia inmune primaria (PTI)	Ocasionalmente, la aplasia medular puede presentarse con trombocitopenia aislada y desarrollar luego pancitopenia. Estos pacientes tienen una celularidad medular disminuida y megacariocitos muy disminuidos o ausentes, lo cual es poco común en PTI.

Nota: HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna. GPI: glucosilfosfatidil inositol. LGL: linfocitos grandes granulares. TCR: receptor de células T. PTI: trombocitopenia inmune primaria.

Fuente: Extraído de Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anemia in China (2022). Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2022 Nov 14; 43(11): 881-888.

- Crisis aplásica en anemia hemolítica. 1, 2, 3, 6, 7, 8
- Leucemias agudas. 1, 2, 3, 6, 7, 8
- Mieloptosis. 1, 2, 3, 6, 7, 8
- Enfermedades de depósito: Enfermedad de Gaucher. 1, 2, 3, 6, 7, 8
- Hiperesplenismo. 1, 2, 3, 6, 7, 8
- Hipotiroidismo/Cretinismo. 1, 2, 3, 6, 7, 8
- **Síndrome monoMAC (monocitopenia con susceptibilidad a micobacterias):** Debe sospecharse ante la presencia de médula ósea hipocelular y monocitopenia. 1, 2, 3, 6, 7, 8
- **Síndrome mielodisplásico hipoplásico:** Es el diagnóstico diferencial más importante y a la vez el más difícil. A continuación, se enlistan sus principales diferencias. 1, 2, 6, 7, 8, 9



Tabla N° 4

Diferencias entre aplasia medular y síndrome mielodisplásico hipoplásico

	Aplasia Medular	SMD Hipoplásico
Esplenomegalia	Ausente	Posible
Citopenia	Presente	Presente
Displasia: <ul style="list-style-type: none"> • Eritroide • Mieloide • Megacariocítica 	Posible Ausente Ausente	Posible Posible Posible
Blastos	Ausentes	Variable
CD34+ por IHQ	No aumentados	Normal o Aumentadas
Fibrosis Medular Cariotipo	Ausente Normal. Es posible la presencia de trisomía 8 o de otras anomalías, pero en forma transitoria.	Posible -7/ del(7q) -5/ del(5q)

Nota: SMD: síndrome mielodisplásico. IHQ: inmunohistoquímica.

Fuente: Extraído de Hypoplastic myelodysplastic syndrome and acquired aplastic anemia: Immune-mediated bone marrow failure syndromes (Review). Int J Oncol. 2022 Jan; 60(1): 7.

La integración de características cito-histológicas y genéticas llevaron a criterios para diferenciar síndrome mielodisplásico hipoplásico de aplasia medular como la escala hg (hg-score) que se presenta a continuación: ^{6,10}

Tabla N° 5
Escala integrada cito-histológico/genético

VARIABLES CITOLÓGICAS/HISTOLÓGICAS Y GENÉTICAS	PUNTAJE
Criterios requeridos <ul style="list-style-type: none"> • Blastos en médula ósea Y/O células CD34+ ≥ 5% • Blastos en médula ósea Y/O células CD34+ 2-4% • Fibrosis Grado 2-3 • Dismegacariopoyesis 	2 1 1 1
Co-criterios <ul style="list-style-type: none"> • Sideroblastos en anillo ≥ 15% • Sideroblastos en anillo 5-14% • Disgranulopoyesis severa 	2 1 1
Cariotipo (co-criterio) <ul style="list-style-type: none"> • Anormalidad citogenética presuntiva ^a 	2
Mutación somática (co-criterio) <ul style="list-style-type: none"> • Patrón de mutación específica ^b 	1

^a De acuerdo a criterios de la Organización Mundial de la Salud.

^b De acuerdo a Malcovati et al.¹⁰

Puntaje ≥2 es compatible con síndrome mielodisplásico hipoplásico, aun considerando únicamente las características cito-histológicas. (2C, BCSH).¹¹

Fuente: Extraído de Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: A British Society for Haematology Guideine. Br J Haematol. 2024 Mar; 204(3): 784-804.



- **Citopenia refractaria hipocelular de significado incierto:** También conocida como citopenia refractaria hipocelular de la niñez (RCC) es una forma de síndrome mielodisplásico de bajo grado que resulta muy difícil de diferenciar de una aplasia medular. ^{1, 2, 6, 7, 8, 12}

Tabla N° 6
Diferencias entre aplasia medular y citopenia refractaria

	CITOPENIA REFRACTARIA	APLASIA MEDULAR
Eritropoyesis	Distribución parcelar Figuras mitóticas aumentadas. Desviación izquierda madurativa	Ausencia de focos madurativos o pequeños focos residuales con < 10 células con maduración
Granulopoyesis	Marcadamente disminuidos Desviación izquierda madurativa	Marcadamente disminuidos, muy escasos focos con maduración.
Megacariopoyesis	Marcadamente disminuidos Cambios displásicos Micromegacariocitos	Marcadamente disminuidos sin figuras displásicas.
Linfocitos	Pueden hallarse aumentados focal o difusamente	Pueden hallarse aumentados focal o difusamente
CD34⁺ por IHQ	No aumentadas	No aumentadas

Nota: IHQ: inmunohistoquímica.

Fuente: Extraído de Morphological differentiation of severe aplastic anemia from hypocellular refractory citopenia of childhood: reproducibility of histopathological diagnostic criteria. Histopathology. 2012; 61(1): 10 – 17.

6.3 EXAMENES AUXILIARES.

6.3.1 DE PATOLOGÍA CLÍNICA

- Hemograma completo: debe incluir hemoglobina, leucocitos y plaquetas para encontrar pancitopenia con aumento relativo de linfocitos sobre neutrófilos. ^{6, 7, 8}
- Reticulocitos: para evidenciar su disminución. ^{6, 7, 8}
- Estudio de lámina periférica: para excluir la presencia de neutrófilos displásicos, plaquetas anormales, blastos u otras células anormales. ^{6, 7, 8}
- Dosaje de vitamina B12 y ácido fólico: para descartar deficiencia de vitamina B12 o folatos que deberá ser corregida antes de tener un diagnóstico final de aplasia medular. ^{6, 7, 8}
- Perfil de hierro: ferritina sérica, hierro sérico, transferrina, índice de saturación de transferrina. ^{6, 7, 8}
- Perfil de coagulación: debe incluir tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno. ^{6, 7, 8}
- Perfil hepático: para detectar antecedente de hepatitis o hepatitis reciente. ^{6, 7, 8}
- Deshidrogenasa láctica. ^{6, 7, 8}
- Perfil renal: incluye urea, creatinina, ácido úrico, depuración de creatinina, examen de orina completo. ^{6, 7, 8}
- Ionograma: debe incluir calcio, fósforo, magnesio, sodio, potasio y cloro séricos. ^{6, 7, 8}



- Perfil viral: ELISA para VIH, set de hepatitis B y C, citomegalovirus, virus Epstein-Barr, parvovirus B19, HTLV I/ II, rubeola, toxoplasma, herpes virus tipo I/ II y RPR. ^{6,7,8}
- Perfil reumatológico: para descartar conectivopatías, incluye factor reumatoideo, ANA, perfil ENA, ANCA, PCR, VSG. ^{6,7,8}
- Perfil hormonal basal: debe incluir TSH, T3, T4, β -HCG (en mujeres en edad fértil para descartar embarazo). ^{6,7,8}
- Grupo sanguíneo y factor Rh, coombs directo, crioglobulinas, crioaglutininas. ^{6,7,8}
- Electroforesis de hemoglobinas (porcentaje de Hemoglobina fetal aumentado en enfermedades constitucionales) y Fragilidad Osmótica. ^{6,7,8}
- Hemocultivo, urocultivo, coprocultivo, cultivo de secreción faríngea, cultivo para BK: Si el paciente tiene fiebre o sospecha de infección. ^{6,7,8}
- Parasitológico seriado: para desfocalización. ^{6,7,8}
- Elastasa-1 fecal (Elastasa pancreática en heces), lipasa pancreática sérica, tripsinógeno pancreático, isoamilasa sérica (para la identificación de síndrome de Shwachman-Diamond). ^{6,7,8}
- Dosaje de cobre sérico: para descartar deficiencia de cobre. ^{6,7,8}

6.3.2 . DE IMÁGENES (1B, BCSH Y GETH).

- Radiografía de tórax, senos paranasales y otros para excluir infecciones y para comparación con estudios subsecuentes. ^{6,7,8}
- Ecografía abdominal y ecocardiografía para detectar presencia de esplenomegalia y/o adenopatías que aumenta la posibilidad de neoplasia hematológica, el hallazgo de riñones anormales o anatómicamente desplazados son característicos de la anemia de Fanconi. ^{6,7,8}
- TEM cuello, tórax, abdomen y pelvis para descartar neoplasia hematológica u otra neoplasia oculta. ^{6,7,8}
- RMN de columna vertebral, en aplasia medular hay un patrón homogéneo por predominio de la grasa medular mientras que en Mielodisplasia el patrón es moteado por contraste de los focos hipo e hiper celulares. ^{6,7,8}
- Ventriculografía metabólica por RMN (MUGA). ^{6,7,8}

6.3.3 DE EXAMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS: 1B, BCSH Y GETH).

- Aspirado de médula ósea y mielograma: ya descrito en criterios diagnósticos. ^{6,7,8}
- Biopsia de médula ósea: ya descrito anteriormente.
- Citometría de flujo de sangre periférica para detectar clonas con Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y citometría de flujo de sangre medular para leucemia aguda si se sospecha de neoplasia hematológica. ^{6,7,8}
- Cariotipo medular: para encontrar anomalías cromosómicas mas comunes en aplasia medular como la pérdida de heterocigosidad en el brazo corto del cromosoma 6 (6pUPD) y anomalías de los cromosomas 7, 8 y 13. ^{6,7,8}
- Análisis FISH. se debe estudiar los cromosomas 5, 7, 8, 13 para descartar la presencia de un síndrome mielodisplásico y evaluar la aparición de alteraciones clonales durante el seguimiento de pacientes. ^{6,7,8}
- Test de fragilidad cromosómica (prueba de diepoxibutano) en sangre periférica para la identificación de Anemia de Fanconi en pacientes menores de 50 años y a criterio clínico en pacientes mayores. ^{6,7,8}
- Prueba de longitud de telómeros en linfocitos de sangre periférica para identificar enfermedades de telómeros. ^{6,7,8}



- Análisis mutacional por secuenciación de nueva generación: TINF2, NHP2, NOP10, DKC1, TERC/TERT, cMPL.^{6,7,8}
- Tipificación HLA del paciente y familiares de primer grado (aún si el paciente no es tributario de Trasplante de Médula), debe realizarse lo más pronto posible con el fin de ofrecer el trasplante lo antes posible.^{6,7,8}
- Interconsultas a: Odontología (detección de posibles focos infecciosos), Psicología (evaluación de la personalidad y apoyo frente a la enfermedad), Psiquiatría (determinación de la capacidad mental y prevención/tratamiento de estados depresivos), Otorrinolaringología (exclusión de posibles focos infecciosos) y Nutrición (evaluación nutricional). En caso de mujeres en Edad Fértil debe, además solicitarse evaluación por Planificación Familiar (Servicio de Reproducción Humana).^{6,7,8}

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA.

6.4.1 MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS.

- El paciente debe ser estratificado de acuerdo con la severidad de la enfermedad:^{2,6,7,8}

Tabla N° 7
Estratificación según grado de severidad

NO SEVERA	SEVERA	MUY SEVERA
<ul style="list-style-type: none"> • Celularidad medular < 25% o < 30% a 50% con < 30% de células hematopoyéticas residuales. • Neutrófilos > 0,5 x 10⁹/L pero < 1,0 x 10⁹/L o ausencia de criterios para enfermedad severa o muy severa. 	<ul style="list-style-type: none"> • Celularidad medular < 25% o < 30% a 50% con < 30% de células hematopoyéticas residuales. • Por lo menos dos de las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Neutrófilos < 0,5 x 10⁹/L. ✓ Plaquetas < 20 x 10⁹/L. ✓ Reticulocitos < 20 x 10⁹/L.* 	<ul style="list-style-type: none"> • Los mismos criterios que para la categoría severa, pero con Neutrófilos < 0,2 x 10⁹/L.

* Este valor es válido para recuentos manuales de reticulocitos. Por métodos automatizados la cifra es < 60 x 10⁹/L.

Fuente: Extraído de Approach to the diagnosis of aplastic anemia. Blood Adv. 2021 Jun 22; 5(12):2660-2671.

- **Terapia Transfusional:**
 - ✓ En pacientes ambulatorios la Corrección de la anemia debe ser individualizada, de acuerdo a la edad, síntomas de anemia y las comorbilidades de cada paciente. En pacientes hospitalizados estables se recomienda mantener una hemoglobina entre 7 y 8 mg/dL. **(2C, BCSH) (1B, GETH)**.^{6,7,8,13,14,15,16}
 - ✓ Transfundir plaquetas cuando los recuentos sean < 10 000/mL **(1B, BCSH Y GETH)** o < 20 000/mL en caso de fiebre, sepsis o sangrado activo. **(2C, BCSH)**.^{6,7,8,13,14,15,16}
 - ✓ No se deben transfundir hemoderivados obtenidos de parientes pues pueden sensibilizar al paciente frente a antígenos del complejo HLA o antígenos leucocitarios del donante. **(1B, BCSH) (1C, GETH)**.^{6,7,8,13,14,15,16}



- ✓ Los hemoderivados empleados deben ser leucodepletados o irradiados (25 cGy) para prevenir que linfocitos residuales presentes en las bolsas puedan causar enfermedad injerto contra huésped en el receptor. **(1B, BCSH)**.^{6, 7, 8, 13, 14, 15, 16}
- **Prevención y tratamiento de infecciones:** Iniciar cobertura antibiótica con meropenem o Imipenem si el paciente es catalogado como Neutropenia Febril. Las recomendaciones para profilaxis infecciosa se basan en estudios realizados en pacientes con neoplasias o trasplante alogénico; su inicio se recomienda con recuento de neutrófilos de menos de $0,2 \times 10^9/L$, y con cifras entre $0,2$ a $0,5 \times 10^9/L$ la decisión debe ser individualizada. Se puede iniciar profilaxis antibiótica con amoxicilina/ácido clavulánico o quinolonas (ciprofloxacino 250 mg vía oral (VO) cada 12 horas o levofloxacino 500 mg VO cada 24 horas) y posaconazol o itraconazol como profilaxis antimicótica para cobertura de Aspergillus. Usar profilaxis antiviral con Aciclovir (400 mg vía oral cada 12 horas o 250 mg/m² cada 12 horas vía endovenosa (EV)) o valaciclovir durante y después de terapia con inmunoglobulina antitimocito humana. **(2B, BCSH) (2C, GETH)**.^{6, 7, 8, 13, 14, 15, 16}
- **Terapia Quelante:** La terapia quelante debe de ser individualizada, cuando los niveles de ferritina sean mayores a 1000 ng/mL se recomienda iniciar la quelación de hierro. Se aconseja usar deferasirox a dosis de 20 – 30 mg/Kg/día vía oral que ha demostrado seguridad y eficacia para reducir los niveles de ferritina, se debe usar con precaución en combinación con ciclosporina debido a alteración de la función renal. Deferiprone presenta un mayor riesgo de desarrollar agranulocitosis mientras que deferoxamina se desaconseja por la necesidad de usar la vía parenteral y por una mayor incidencia de infecciones por Yersinia. La reducción de la carga de hierro se desarrolla lentamente, de ser posible el tratamiento debe iniciarse 2 – 3 meses antes de la terapia de Aplasia Medular. **(1B, BCSH y GETH)**.^{6, 7, 8, 13, 14, 15, 16}
- **Prevención de la fertilidad:** En caso de mujeres en edad fértil se recomienda evaluación por ginecología (reproducción humana) para inicio de amenorrea terapéutica hormonal y evitar metrorragias persistentes (medroxiprogesterona 5 mg vía oral hasta el momento del alta de la enfermedad).^{6, 7, 8, 13, 14, 15, 16}

6.4.2 TERAPÉUTICA.

- El inicio de la terapia estará sujeta a la severidad de la enfermedad.^{6, 7, 8}
- **Paciente con Aplasia Medular Moderada o No Severa:** Es importante excluir una insuficiencia medular constitucional o síndrome mielodisplásico hipoplásico debido a que se presentan muy a menudo como una aplasia medular no severa. Se sabe que hasta un tercio de estos casos no requieren de hemoderivados por lo que generalmente no requieren de tratamiento específico. Las indicaciones para tratamiento son: dependencia transfusional, sangrados e infecciones recurrentes, progresión a aplasia medular severa o muy severa y cuando el estilo de vida (actividades) del paciente lo amerita.^{6, 7, 8}

Basado en el único estudio prospectivo aleatorizado realizado en pacientes con aplasia medular no severa, el uso de inmunoglobulina antitimocito humana más ciclosporina resultó en sobrevida global similares, pero mejor sobrevida libre de recaída y una respuesta más



rápida y mejor comparado con ciclosporina sola (74% frente a 46%). **(1B, BCSH)**. Otra opción terapéutica es danazol y su respuesta al tratamiento haría reconsiderar una aplasia medular congénita subyacente. ^{6, 7, 8}

- **Pacientes con Aplasia Medular Severa y Muy Severa:** Una vez diagnosticada la aplasia medular severa o muy severa, debe iniciarse el tratamiento lo antes posible. Los estudios han demostrado que el tratamiento iniciado dentro de los 30 días posteriores al diagnóstico es significativamente más efectivo que si se inicia el tratamiento después de los 30 días. ⁸

TABLA N° 8

TERAPIA DE PRIMERA LÍNEA

TERAPIA DE PRIMERA LÍNEA PARA PACIENTES CON DONANTE FAMILIAR HLA IDÉNTICO Y ≤ 40 AÑOS
<ul style="list-style-type: none"> • El trasplante de progenitores hematopoyéticos de familiar compatible es el tratamiento de elección para los pacientes con aplasia medular severa, muy severa. (1B, BCSH y GETH). Puede ser una alternativa en pacientes menores de 20 años con aplasia medular no severa, pero con dependencia transfusional y/o infecciones recurrentes. (2C, GETH). ^{6, 7} • Pacientes entre 40 a 50 años deben ser cuidadosamente evaluados las comorbilidades existentes antes de considerar la indicación para trasplante. (1B, BCSH). ⁶ • Fuente de progenitores hematopoyéticos: La médula ósea es prioritaria frente a sangre periférica debido a que muestra ventajas en la supervivencia al reducir el riesgo de enfermedad injerto contra huésped sin afectar el riesgo de fallo de injerto. ^{6, 7} • Selección del donante familiar HLA-idéntico: Si se dispone de varios donantes compatibles se seleccionará siguiendo los criterios usuales: edad joven, sexo masculino, serología CMV concordante con la del receptor, compatibilidad ABO, motivación del donante y elegibilidad para anestesia general si la fuente de células progenitoras será médula ósea. ⁷ • Dosis a infundir: Se recomienda infundir un mínimo de 3×10^6 células CD34+/kg o 3×10^8 células nucleadas/kg. ⁷ • Régimen de Acondicionamiento: En receptores menores de 30 años se usará inmunoglobulina antitimocito humana origen conejo 2,5 mg/kg en los días -3, -2 y -1 más ciclofosfamida 50 mg/kg los días -5, -4, -3 y -2. En pacientes ≥ 30 años el acondicionamiento será con fludarabina 30 mg/m² los días -5, -4, -3, -2 más inmunoglobulina antitimocito humana origen conejo 2,5 mg/kg en los días -3, -2 y -1 más ciclofosfamida 25 mg/kg los días -5, -4, -3 y -2. (2B, BCSH y GETH). ^{6, 7} • Inmunosupresión: Inmunosupresión con ciclosporina 1,5 mg/kg/12 horas EV desde el día -1 con ajuste de dosis para alcanzar el nivel propuesto, en caso de intolerancia se puede usar tacrolimus 0,03 mg/kg en infusión continua EV o 0,06 mg/kg/12 horas VO. Metotrexato en pauta corta 15 mg/m² día +1 y 10 mg/m² días +3 y +6. (2B, BCSH y GETH). ^{6, 7} • Prevención del síndrome linfoproliferativo post-trasplante: En pacientes que han recibido tratamiento inmunosupresor previo se recomienda administrar rituximab 200 mg el día +5. (2C, GETH). ⁷
TERAPIA DE PRIMERA LÍNEA PARA PACIENTES SIN DONANTE FAMILIAR HLA IDÉNTICO O > 40 AÑOS
<ul style="list-style-type: none"> • La Terapia Inmunosupresora, combinando inmunoglobulina antitimocito humana y ciclosporina, constituye la terapia de elección cuando NO se disponga de donante emparentado. (1A, BCSH y GETH). Se debe recomendar terapia inmunosupresora y Eltrombopag en primera línea debido a que su adición consigue mejorar las tasas de respuesta. ^{6, 7, 8} • Inmunoglobulina antitimocito humana: La fuente preferida es la de origen equino, debido a que presenta mejor respuesta a los 3 y 6 meses y mejor sobrevida global comparado con la de origen conejo. Si no hay disponibilidad de inmunoglobulina antitimocito de origen equino, se podrá usar como segunda opción la de origen conejo. (1A, BCSH y GETH). ^{6, 7, 8} Para el inicio de la administración de inmunoglobulina antitimocito el paciente deberá estar clínicamente estable e idealmente afebril. Su administración se debe realizar a través de un catéter venoso central de al menos dos lúmenes. Se debe monitorizar la cifra de plaquetas y de ser necesario realizar transfusiones para mantener un recuento mayor a $20 \times 10^9/L$. ^{6, 7, 8} (ver anexo 1 para detalles sobre su administración). Inmunoglobulina antitimocito humana origen equino: Se debe usar una dosis de 40 mg/kg/día



por 4 días. **(1A, BCSH y GETH)**. ^{6, 7, 8}

Inmunoglobulina antitimocito humana origen conejo: Se podrá usar como segunda opción a una dosis de 3,75 mg/kg/día por 5 días. **(1A, BCSH y GETH)**. ^{6, 7, 8}

- **Ciclosporina A:** Comenzar con 5 a 6 mg/kg/día VO fraccionado en dos dosis, se debe iniciar a partir del primer día de tratamiento. Se pueden medir los niveles plasmáticos a las 48 – 72 horas del inicio del tratamiento y la extracción de la muestra se realizará 30 minutos antes de la dosis de la mañana. Luego se puede medir 2 veces por semana hasta alcanzar niveles estables, posteriormente se monitoriza 1 vez por semana y finalmente, en forma mensual. El valor objetivo depende de la metodología empleada: entre 100 a 200 ng/mL con técnicas de análisis monoclonal como HPLC y entre 250 a 350 ng/mL si se realiza con técnicas de análisis policlonal como inmunoanálisis. La dosis debe mantenerse por no menos de 12 meses contados desde el momento que el paciente alcanza su mejor respuesta. Posteriormente, se disminuye la dosis progresivamente (una reducción entre 5 a 10% de la dosis por cada mes). **(1A, BCSH y GETH)**. ^{6, 7, 8}
- **Metilprednisolona:** 1 mg/kg/día EV por 4 días (ver anexo 1 para mayores detalles). **(1A, BCSH y GETH)**. ^{6, 7, 8}
- **Eltrombopag:** Se inicia desde el día 14 con dosis de 150 mg/día, se requieren dosis altas y durante un tiempo prolongado para obtener una respuesta, 6 meses o 3 meses en pacientes que alcanzan una respuesta completa en este tiempo. **(1A, GETH) (1B, BCSH)**. ^{6, 7, 18, 19, 20}
Si las plaquetas son > 50 000/mL, neutrófilos > 1 000/mL y hemoglobina > 10 g/dL durante más de 8 semanas de tratamiento, se puede reducir la dosis un 50%. Si a las 8 semanas luego de la reducción de dosis se mantienen las cifras, se puede suspender. ^{6, 7, 19, 20}

Fuente: Extraído de Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2024 Mar; 204(3): 784-804.

- **Evaluación de la Respuesta y Terapia de Segunda Línea:** La evaluación de la respuesta debe hacerse en el siguiente esquema: 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240 y 300 días post terapia. ⁷

**TABLA N° 9
CRITERIOS DE RESPUESTA A LA TERAPIA INMUNOSUPRESORA**

RESPUESTA	APLASIA MEDULAR SEVERA O MUY SEVERA
COMPLETA	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina normal de acuerdo a la edad y sexo: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,5 – 2 años: 10,5 g/dL. ▪ 2 – 14 años: 11,5 g/dL. ▪ ≥15 (mujeres): 12,0 g/dL. ▪ ≥15 (varones): 13,0 g/dL. • Neutrófilos ≥ 1 500/mL. ** • Plaquetas ≥ 150 000/mL. **
RESPUESTA PARCIAL	Buena respuesta parcial: <ul style="list-style-type: none"> • No requiere de soporte transfusional. * • Hemoglobina > 8 g/dL. • Neutrófilos ≥ 1 000/mL pero < 1 500/mL. ** • Plaquetas: ≥ 50 000/mL pero < 150 000/mL. **
	Pobre respuesta parcial: <ul style="list-style-type: none"> • No requiere de soporte transfusional. * • Hemoglobina > 8 g/dL. • Neutrófilos ≥ 500/mL pero < 1 000/mL. ** • Plaquetas: ≥ 20 000/mL pero < 50 000/mL. **
SIN RESPUESTA	<ul style="list-style-type: none"> • Requerimientos transfusionales y/o todavía cumple criterios para aplasia medular severa o muy severa.



RESPUESTA	APLASIA MEDULAR NO SEVERA
COMPLETA	<ul style="list-style-type: none"> Hemoglobina normal de acuerdo a la edad y sexo: <ul style="list-style-type: none"> 0,5 – 2 años: 10,5 g/dL. 2 – 14 años: 11,5 g/ dL. ≥ 15 (mujeres): 12,0 g/dl ≥ 15 (varones): 13,0 g/dL. Neutrófilos ≥ 1 500/mL. ** Plaquetas ≥ 150 000/mL. **
RESPUESTA PARCIAL	<ul style="list-style-type: none"> No requiere de soporte transfusional (si previamente con requerimiento transfusional). * Duplicación o normalización de al menos una de las tres líneas o incremento del valor basal: <ul style="list-style-type: none"> Aumento mayor de ≥ 3 g/dL de hemoglobina (si inicialmente < 6 g/dL) Neutrófilos ≥ 500/mL (si inicialmente < 500). ** Plaquetas: ≥ 20 000/mL (si inicialmente < 20 000). **
SIN RESPUESTA	<ul style="list-style-type: none"> Empeoramiento de las cifras o no cumple los criterios descritos.

* Contabilizado desde el primer día en que estos criterios son cumplidos con un mínimo de 28 días después de la última trasfusión de glóbulos rojos o plaquetas.

** Respuesta parcial y respuesta completa deben mantenerse por un mínimo de 3 hemogramas consecutivos en un periodo de por lo menos 4 semanas.

Fuente: Extraído de Guía para el diagnóstico y tratamiento de las Insuficiencias Medulares. Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular – Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. 2019.

- Pacientes SIN Respuesta o con Pobre Respuesta Parcial:** Si el paciente se encuentra en esta categoría luego del 4 a 6 mes post terapia, se considera una segunda línea de terapia con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos no emparentado (MUD) si acaso hay donante compatible o trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical o una segunda línea de terapia inmunosupresora. **(1A, BCSH) (1C, GETH)**. ^{6,7,18}

Además, se debe evaluar nuevamente el caso y descartar evolución clonal y la posibilidad de una causa constitucional de la insuficiencia medular. ^{7,18}

**TABLA N° 10
TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA**

TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA PARA PACIENTES SIN DONANTE FAMILIAR HLA IDÉNTICO
<ul style="list-style-type: none"> Un segundo curso de terapia inmunosupresora constituye la terapia de elección cuando NO se disponga de donante emparentado. (1A, BCSH) (1C, GETH). ^{6,7,16} Inmunoglobulina antitimocito humana origen conejo: Se utilizará independientemente del tipo de inmunoglobulina antitimocito empleado en primera línea, a dosis de 3,5 mg/kg/día por 5 días. Se siguen las mismas recomendaciones que con el tratamiento inicial. (1A, BCSH). ^{6,7} Ciclosporina A: 5 – 6 mg/kg/día VO fraccionado en dos dosis y seguir iguales recomendaciones que con el tratamiento inicial. (1A, BCSH). ^{6,7} Metilprednisolona: 1 mg/Kg/día EV por 4 días (ver anexo 1 para mayores detalles). (1A, BCSH). ^{6,7} Eltrombopag: Se inicia desde el día 14 con dosis de 150 mg/día, se siguen las mismas recomendaciones descritas anteriormente. (1B, BCSH). ^{6,7,18,19,20}

Fuente: Extraído de Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2024 Mar; 204(3): 784-804.



- **Evaluación Post Terapia de Segunda Línea.** Los criterios de respuesta se aplican en forma similar a lo descrito para la evaluación de la terapia de primera línea. ^{6,7,18}

Situaciones Especiales.

- **Aplasia Medular en el Embarazo:** La aplasia medular puede aparecer con el primer embarazo, al inicio o hacia el final. La enfermedad puede remitir espontáneamente después del aborto (espontáneo o terapéutico) o después del parto o persistir después de terminada la gestación. Las recaídas son frecuentes en pacientes que han tenido Aplasia Medular y que recibieron terapia inmunosupresora, especialmente cuando la respuesta ha sido tan solo parcial (riesgo de recaída 33%). El embarazo no es causa de recaídas en pacientes que fueron sometidos a un trasplante exitoso. ^{6,7}

La terapia de soporte sigue siendo la única opción que se puede ofrecer a las gestantes con Aplasia Medular. De ser posible, se debe mantener los recuentos plaquetarios $\geq 20\ 000/\text{mL}$ mediante el empleo de transfusiones, aunque esta conducta puede aumentar el riesgo para desarrollo de aloinmunización y refractariedad plaquetaria. ^{6,7}

Ciclosporina A es considerada como una droga segura durante el embarazo y puede administrarse en caso necesario. Por el contrario, el uso de inmunoglobulina antitimocito humano, andrógenos o trasplante están contraindicados durante el embarazo. **(2C, BCSH)**. ^{6,7}

- **Dependencia a Ciclosporina A:** Se define dependencia a ciclosporina A cuando el paciente necesita de una terapia intermitente o continua con Ciclosporina A luego de 2 años o más de administrada la inmunoglobulina antitimocito humana. Dependiendo de la situación clínica del paciente (condiciones generales, susceptibilidad a infecciones, efectos colaterales, presencia de anomalías clonales y tolerancia al tratamiento) el paciente puede continuar con la administración de Ciclosporina A, repetir la terapia inmunosupresora o proceder a trasplante de progenitores hematopoyéticos. ^{1,7,8}
- **Aplasia Medular y Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN):** Es posible detectar clonas HPN hasta en el 50%-60% de pacientes con aplasia medular. Estas clonas son fácilmente identificadas en las poblaciones de neutrófilos y monocitos de los pacientes con aplasia medular. Estas clonas pueden permanecer estables, disminuir hasta desaparecer o aumentar, es decir, es necesario realizar la monitorización de la clona (la monitorización puede realizarse cada 6 o 12 meses). Pruebas para detectar clonas de HPN mediante citometría de flujo deben realizarse en el momento del diagnóstico de aplasia medular. **(2A, BCSH)**. ^{6,7,8}

Clínicamente, estas clonas adquieren importancia cuando se asocian a marcadores de hemólisis. Su presencia parece estar asociada a una mejor respuesta frente al uso de terapia inmunosupresora. La presencia de clonas HPN no influencia directamente la decisión del tratamiento de la aplasia medular; y recibirán tratamiento según la guía clínica, incluyendo la decisión de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Sin embargo, el empleo de inmunoglobulina antitimocito humana puede desencadenar eventos hemolíticos que requieren de monitorización. Está contraindicado



el uso de inmunoglobulina antitimocito humana en pacientes con historial de HPN trombótico. **(1C, BCSH)**.^{6,7}

Si la clona llega a ser significativa (> 50%) y se asocia a episodios de hemólisis intravascular, se recomienda el uso de prednisona asociada o no a ciclosporina A (esta última ayuda a mejorar los niveles plaquetarios y de neutrófilos). En caso de refractariedad, se recomienda el uso de terapia anti complemento (eculizumab, ravulizumab), particularmente en las formas trombóticas de HPN. Es razonable administrar inmonuglobulina antitimocito humana en pacientes con clonas HPN significativas (>50%) como parte del componente de Aplasia Medular. Sin embargo, en este caso aparece un aumento en el riesgo de hemólisis y prolongación de la enfermedad del suero. La anticoagulación en pacientes con Aplasia Medular y clona HPN significativa sólo está indicada si el paciente desarrolla un episodio de trombosis o si hay una disminución del flujo de las venas supra hepáticas por Eco Doppler o ante la presencia de dolor abdominal recurrente. La anticoagulación rutinaria es contraindicada en pacientes con Aplasia Medular y recuentos plaquetarios < 50 000/mL.^{6,7}

6.4.3 EFECTOS ADVERSOS COLATERALES CON EL TRATAMIENTO.

- **Metilprednisolona:** Arritmias, hipotensión por infusión rápida, hipertensión, gastritis, hipocortisolismo.^{6,7}
- **Inmunoglobulina antitimocito humana:** Reacción infusional (fiebre, escalofríos, hipotensión, dificultad respiratoria), enfermedad del suero (erupciones cutáneas, fiebre, artralgias), ésta última es más frecuente entre el día 5 y 10 post ATG.^{6,7,21}
- **Ciclosporina:** Hiperplasia de encías, hipertricosis, hipertensión, nefropatía perdedora de magnesio y su complicación más severa pero también la más infrecuente, síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES).^{6,7,21}
- **Eitrombopag:** Alteraciones hepáticas, prolongación intervalo QT.^{7,19,20}

Tabla N° 11
Eventos Adversos Relacionados Al Tratamiento^{6,7,21}

FÁRMACO	EVENTO ADVERSO
Inmunoglobulina antitimocito humana	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: hipertensión, hipotensión, dolor torácico, bradicardia, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, trombosis venosa profunda, trombosis de la arteria renal. • Hematológico: trombocitopenia (30%), leucopenia (14%), anemia, eosinofilia, anemia hemolítica, neutropenia, pancitopenia. • Respiratorio: disnea, espasmo laríngeo (raro), broncoespasmo (raro), edema pulmonar, derrame pleural. • Sistema nervioso: cefalea, mareos, convulsiones, agitación, encefalitis (raro), discinesia, temblor, síncope. • Dermatológico: rash, urticaria, prurito, dermatitis alérgica, necrólisis epidérmica toxica, hiperhidrosis. • Endocrino y metabólico: hiperglicemia (raro). • Gastrointestinal: náusea, vómito, diarrea, dolor epigástrico, estomatitis. • Neuromuscular y esquelético: Artralgia, dolor lumbar, parestesia, debilidad. • Oftálmico: edema periorbital (raro). • Síntomas generales: fiebre (51%), escalofríos (16%), malestar, astenia, • Local: dolor en el sitio de infusión, flebitis. • Otros: enfermedad del suero (10%), disfonía, anafilaxia (raro), infección, reactivación de herpes simple,



Ciclosporina A	<ul style="list-style-type: none"> • Hematológico: leucopenia (1-10%), trombocitopenia y anemia (poco frecuente), púrpura trombótica trombocitopénica (muy raro), síndrome urémico hemolítico (muy raro). • Cardiovascular: hipertensión (26%), arritmia, insuficiencia cardíaca, isquemia periférica, dolor precordial, infarto de miocardio (raro). • Sistema nervioso central: temblor (12%), cefalea, parestesias, vértigos, convulsiones, síndrome de encefalopatía posterior reversible PRES (poco frecuente), polineuropatía motora. Migraña. • Dermatológico: hirsutismo (21%), acné, hipertrichosis, uñas y pelo quebradizo, alopecia, piel seca, úlceras cutáneas, sudoración, rash, prurito. • Endocrino: dismenorrea, bocio, ginecomastia, leucorrea. • Gastrointestinal: hiperplasia gingival, náusea, vómito dolor abdominal, diarrea, gastritis, úlcera péptica, pancreatitis aguda, hipo, flatulencia, gingivitis, estomatitis, glositis, boca seca, disfagia, estreñimiento. • Genitourinario: infección de vías urinarias (21%), disuria, polaquiuria, sofocos, hematuria, ginecomastia. • Hepático: hiperbilirrubinemia, colestasis, ictericia, hepatitis. • Metabólico: hiperlipidemia, hiperglicemia, hipoglicemia, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia, diabetes mellitus, pérdida de peso. • Neuromuscular y esquelético: mialgia, calambres, artralgia, dolor de extremidades, bursitis. • Oftálmico: conjuntivitis, alteración visual, catarata, edema del disco óptico (muy raro). • Ótico: sordera, tinitus. • Renal: disfunción renal (32%), elevación de creatinina, falla renal. • Respiratorio: neumonía, bronquitis, tos, disnea, faringitis, rinitis, sinusitis, síndrome de distrés respiratorio, broncoespasmo. • Inmunológico: septicemia, absceso, infecciones fúngicas sistémicas, celulitis, foliculitis, infección por citomegalovirus, herpes, leucoencefalopatía multifocal progresiva • Otros: fatiga, hiperpirexia, letargia, malestar, debilidad, disgeusia.
----------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fuente. Extraído de Protocol for the treatment of aplastic anaemia with horse anti-thymocyte globulin. King's College Hospital. Nov 2020.

6.4.4 SIGNOS DE ALARMA.

- Trastorno del sensorio al momento del diagnóstico.
- Neutrófilos < 200/mL al momento del diagnóstico.

6.4.5 CRITERIOS DE ALTA.

- **Alta de Hospitalización:** Haber recibido por lo menos una línea de tratamiento.
- **Alta de la Enfermedad:** Paciente con Respuesta Completa o Buena Respuesta Parcial luego de una línea de terapia.

6.4.6 PRONÓSTICO.



Tabla N° 12
Factores Pronósticos De Respuesta A Terapia Inmunosupresora

FACTORES PRONÓSTICOS
<ul style="list-style-type: none">• Menor de 35 años.• Recuento absoluto de reticulocitos $> 25 \times 10^9/L$ y un recuento absoluto de linfocitos $> 1,0 \times 10^9/L$.• Detección de anomalías cromosómicas como trisomía 8 o del(13q).• Presencia de mutación del gen PIGA o de una clona HPN no significativa ($< 50\%$).• El acortamiento de telómeros no es predictivo de respuesta, pero la presencia de grandes telómeros identifica a un subgrupo con excelente sobrevida después de Terapia Inmunosupresora.• Mutaciones BCOR y BCORL1.• La presencia de HLA-DR2 y particularmente de HLA-DRB1*15 (DRB1*1501 y DRB1*1502) han demostrado ser factores pronósticos muy importantes en aplasia medular. Los pacientes portadores de DR15 se asocia a una mayor edad al momento de la presentación de la enfermedad, HLA-DRB1*1501 se asocia con la presencia de clonas HPN y, por consiguiente, con una buena respuesta a la Terapia Inmunosupresora. HLA-DRB1*1502 se asocia con edades de presentación mayores a los 40 años. También se asocian a una buena respuesta HLA-DQB1*0602 y la ausencia de DR4. Por el contrario, están fuertemente asociados a una pobre o nula respuesta los HLA-DRB1*0405 y HLA-DQB1*0401.

Fuente: Extraído de Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anemia in China (2022). Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2022 Nov 14; 43(11): 881-888.

6.5 COMPLICACIONES.

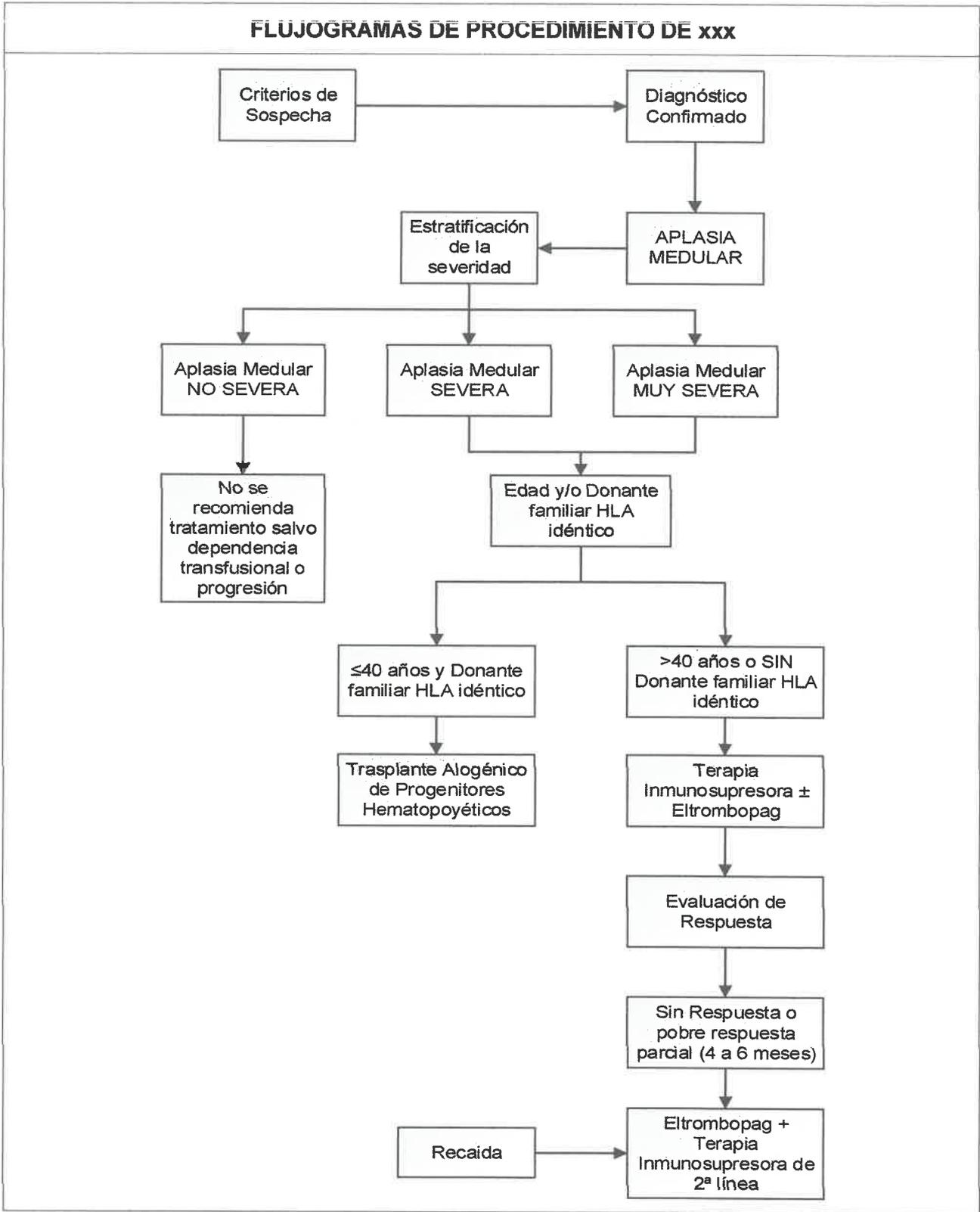
- Neutropenia Febril: Sepsis.
- Complicaciones hemorrágicas.
- Evolución clonal.

6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA.

- **Referencia:** Manejo en III nivel: El Hospital Nacional Dos de Mayo es de categoría III-1 y es de referencia a nivel nacional, por lo que brindara tratamiento a los pacientes con aplasia medular.
- **Contra referencia:** Los pacientes serán contra referidos a sus centros de origen al final del tratamiento.



6.7 FLUJOGRAMA.



VII. ANEXOS.:

Anexo N.º 01: Administración De Inmunoglobulina Antitimocito Humana

Anexo N.º 02: Insumos Necesarios:

Anexo N.º 03: Escala De Evidencia Y Recomendación Utilizada En La Guía Clínica

Anexo N.º 04: Glosario De Términos Y Abreviaturas

Anexo N.º 05: Declaración De Conflicto De Intereses



ANEXO N° 01 ADMINISTRACIÓN DE INMUNOGLOBULINA ANTITIMOCITO HUMANA

Dosis en pacientes obesos: La obesidad se define como cualquier peso por encima de $1,3 \times$ peso ideal, la dosis a administrar según el peso en estos pacientes es el promedio entre $1,3 \times$ peso ideal y el peso actual del paciente.²¹

Cálculo del peso ideal estimado:²¹

Varones: peso ideal (kg) = [(altura en cm – 152) \times 0,91] + 50

Mujeres: peso ideal (kg) = [(altura en cm – 152) \times 0,91] + 45

Cálculo para determinar si el paciente es obeso:²¹

$1,3 \times$ peso ideal (kg)

Si el peso actual es $>$ al peso calculado el paciente es clasificado como obeso.

Peso a considerar para dosificación en pacientes obesos (kg):²¹

$[(1,3 \times \text{peso ideal}) + \text{peso actual}] \div 2$

Dilución: Se debe diluir en 1000 mL de cloruro de sodio al 0.9% o según corresponda de modo que la concentración no exceda de 4 mg/ml. Si el peso final usado para la dosificación es $>$ 100 kg, el volumen de la infusión debe aumentarse a $>$ 1000 mL.^{7,21}

Premedicación: Se debe administrar treinta minutos antes de la administración de inmunoglobulina antitímocito humana:^{7,21}

- Clorfenamina 10 mg EV los días 1 a 4.^{7,21}
- Paracetamol 1 g EV los días 1 a 4.^{7,21}
- Metilprednisolona 1 mg/kg infusión EV de 30 minutos los días 1 a 4.^{7,21}

Infusión: Los primeros 100 mL del primer día de infusión se deben administrar en 1 hora. En caso de no presentarse reacción adversa, continuar con la administración entre 12 a 18 horas. Debe administrarse dentro de las 24 horas siguientes a su preparación. Los días posteriores se puede administrar en infusión de 4 a 12 horas según tolerancia del paciente.^{7,21}

Prevención de enfermedad del suero:

- Metilprednisolona 1 mg/kg EV o prednisona 1.2 mg/kg VO del día 5 al día 12.^{7,21}
- Metilprednisolona 0,5 mg/kg EV o prednisona 0,6 mg/kg VO del día 13 al día 15.^{7,21}
- Metilprednisolona 0,25 mg/kg EV o prednisona 0,3 mg/kg VO del día 16 al día 18, y los días 20 y 22.^{7,21}

Monitoreo del paciente: Evaluar clínicamente al paciente en busca de evidencia de sangrado, infección, retención de fluidos, hipo o hipertensión. Monitorizar peso diario, balance hídrico estricto, control de funciones vitales cada 6 horas, hemograma diario, glucosa, urea y electrolitos, perfil hepático.



ANEXO N° 02 INSUMOS NECESARIOS:

- Inmunoglobulina antitimocito humano de origen equino 250 mg INY.
- Inmunoglobulina antitimocito humano de origen de conejo 25 mg INY.
- Ciclosporina A 50 mg TAB.
- Ciclosporina A 100 mg/mL FCO.
- Eltrombopag 50 mg TAB.
- Metilprednisolona 500 mg INY.
- Clorfenamina 10 mg INY.
- Paracetamol 500 mg TAB.
- Prednisona 50 mg TAB.
- Prednisona 20 mg TAB.
- Filgrastim 300 µg INY.
- Deferasirox 500 mg TAB.
- Medroxiprogesterona 5 mg TAB.
- Meropenem 500 mg INY.
- Imipenem 500 mg INY.
- Vancomicina 500 mg INY.
- Aciclovir 400 mg TAB.



ANEXO N.º 03

ESCALA DE EVIDENCIA Y RECOMENDACIÓN UTILIZADA EN LA GUÍA CLÍNICA

Jerarquización de la evidencia de la BCSH y el GETH

Calidad de la evidencia	Definición
A	Más investigación al respecto no va a modificar nuestra confianza en la estimación del efecto. La evidencia actual se deriva de ensayos clínicos aleatorizados sin limitaciones importantes.
B	Más investigación puede modificar nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación. La evidencia actual se deriva de ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, imprecisión – intervalos de confianza amplios o defectos metodológicos como ensayos no ciegos, pérdidas grandes durante el seguimiento, fallo en la adherencia en el análisis de intención de tratar), o evidencia muy fuerte proveniente de estudios observacionales o series de casos (estimaciones grandes o muy grandes y consistentes de la magnitud del efecto de un tratamiento o la demostración de un gradiente dosis-respuesta).
C	Muy probablemente más investigación va a tener un efecto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie nuestra estimación. La evidencia actual proviene de estudios observacionales, series de casos u opiniones.
D	Cualquier estimación del efecto es muy incierta.
Fuerza de la recomendación	
1	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. Las recomendaciones de grado 1 se pueden aplicar de manera uniforme a la mayoría de los pacientes.
2	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. Las recomendaciones de grado 2 requieren una aplicación juiciosa a pacientes de manera individual.

^ BCSH: British Committee for Standards in Haematology.

** GETH: Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular.

*** Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: (1A, BCSH), según corresponda.

**** Usa la metodología Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).



ANEXO N° 04

GLOSARIO DE TERMINOS Y ABREVIATURAS

ANA: Anticuerpos antinucleares.

ANCA: Anticuerpos anticito plasma de neutrófilos.

ATG: Inmunoglobulina antitimocito humana.

BCSH: British Committee for Standards in Haematology.

Cariotipo: Estudio citogenético que habitualmente se realiza con células obtenidas de la médula ósea con el propósito de buscar alteraciones cromosómicas.

CICr: Depuración de creatinina.

CMV: Citomegalovirus.

DDT: DicloroDifenilTricloroetano, es un pesticida que alguna vez se usó ampliamente para controlar insectos.

DHL: Deshidrogenasa láctica.

ECOG: Escala simple de medición del estado funcional del paciente.

ENA: Antígenos nucleares extraíbles.

EV: Vía endovenosa.

FISH: Hibridación fluorescente in situ. Técnica de Inmunofluorescencia que incrementa la detección de alteraciones cromosómicas.

GETH: Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular.

HLA: Antígeno leucocitario humano. Son proteínas que ayudan al sistema inmunitario a diferenciar entre sus propias células y sustancias extrañas y dañinas. Estos antígenos son producidos a partir de las instrucciones de genes heredados localizados en el cromosoma 6.

HTLV: Virus linfotrópico humano.

HPN: Hemoglobinuria paroxística nocturna.

ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva.

LGL: Linfocitos grandes granulares.

MDMA: 3,4-metilenedioximetanfetamina, también conocida como "extasis", es una droga sintética que tiene efectos similares a los estimulantes como la metanfetamina.

OMS: Organización mundial de la salud.

PCR: Proteína C reactiva.

Recaída: Reactivación de la enfermedad después de haber logrado una respuesta completa.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

RPR: Reagína plasmática rápida.

SC: Subcutáneo.



SMD: Síndrome mielodisplásico.

T3: Triyodotironina.

T4: Tiroxina.

TCR: Receptor de células T

TEM: Tomografía espiral multicorte.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos: Modalidad terapéutica que se realiza con el propósito de curar la enfermedad, tiene tres modalidades principales que son: autólogo, singénico y alogénico; que consiste en el trasplante de células progenitoras obtenidas de la médula ósea o de sangre periférica con previa movilización y criopreservación de las células posterior a un esquema de acondicionamiento (dosis altas de quimioterapia).

TSH: Tirotropina, hormona estimulante de la tiroides.

VHB: Virus de la hepatitis B.

VHC: Virus de la hepatitis C.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

VO: Vía oral.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.



ANEXO N°05 DECLARACION DE CONFLICTO DE INTERESES

El Equipo de trabajo desarrollador de la presente Guía de Práctica Clínica
DECLARA NO TENER CONFLICTO DE INTERÉS, de lo siguiente:

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



VIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Young NS. Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2018 Oct 25; 379(17):1643-1656.
2. DeZern AE, Churpek JE. Approach to the diagnosis of aplastic anemia. *Blood Adv*. 2021 Jun 22; 5(12):2660-2671.
3. Asif Syed M, Rahman AAU, Siddiqui MI, Arain AA. Pesticides and Chemicals as Potential Risk Factors of Aplastic Anemia: A Case-Control Study Among a Pakistani Population. *Clin Epidemiol*. 2021 Jun 18; 13:469-475.
4. Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, Verzegnassi F, Bonanomi S, Cesaro S, y col. "Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AiEOP)". *Blood Cells, Molecules and Diseases*. 2015; 55: 40 – 47.
5. Servicio Nacional de Sanidad Agraria (SENASA). Plaguicidas restringidos y/o prohibidos en el Perú. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/1676339/LISTADO.pdf>
6. Kulasekararaj A, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Gandhi S, Garg M, Griffin M, Hillmen P, Ireland R, Killick S, Mansour S, Mufti G, Potter V, Snowden J, Stanworth S, Zuha R, Marsh J; BSH Committee. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2024 Mar; 204(3): 784-804.
7. Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las Insuficiencias Medulares. Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular – Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. 2019. Disponible en: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2020/variados/guias-recomendaciones/doc/Guia-GETH-Diagnostico-Tratamiento-Insuficiencias-Medulares.pdf>
8. Red Blood Cell Disease (Anemia) Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anemia in China (2022). *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2022 Nov 14; 43(11): 881-888.
9. Votavova H, Belickova M. Hypoplastic myelodysplastic syndrome and acquired aplastic anemia: Immune-mediated bone marrow failure syndromes (Review). *Int J Oncol*. 2022 Jan; 60(1): 7.
10. Malcovati L, Galli A, Travaglino E, Ambaglio I, Rizzo E, Molteni E, et al. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. *Blood*. 2017;129:3371–8.
11. Bono E, McLornan D, Travaglini E, Gandhi S, Galli A, Khan AA, Kulkarni AG, Boveri E, Raj K, Elena C, Ireland RM, Bianchessi A, Jiang J, Todisco G, Ferretti VV, Cazzola M, Marsh JCW, Malcovati L, Mufti GJ. Clinical, histopathological and molecular characterization of hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2019 Oct; 33(10): 2495-2505.
12. Baumann I, Fuhrer M, Behrendt S, Campr V, Csomor J, Furlan I, y col. Morphological differentiation of severe aplastic anemia from hypocellular refractory cytopenia of childhood: reproducibility of histopathological diagnostic criteria. *Histopathology*. 2012; 61(1): 10 – 17.
13. Bierings MB, Smiers FJ, Heitink-Pollé K, Kors A, Hooimeijer L. "Acquired Aplastic Anemia: A best available treatment guideline for Dutch Childhood Oncology Group Centers". 2013. Disponible en: <https://www.skion.nl/workspace/uploads/AA-Dutch-guidelines-with-amendment-v-3-1-May-2013.pdf>
14. Anónimo. "Protocolo de Anemia Aplásica Pediátrica". Sociedad Chilena de Hematología. 2011. Disponible en: <http://www.hematologia.org/bases/arch1048.pdf>
15. Passweg J, Oneto R, Socié G, Dufour C, Tichelli A, Rovó A y col. "The complete treatment algorithm for SAA". European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Disponible en: https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Slidebank/EBMT2010SlideBank/Documents/EBMT%202010%20Session%20slides/SAA_complete_treat_algorithm_v1.pdf



16. Kook H, Chung NG, Jin Kang H, Joom IH. "Acquired aplastic anemia in Korean children: treatment guidelines from the bone Marrow Failure Committee of the Korean Society of Pediatric Hematology Oncology". *International Journal of Hematology*. 2016; 103(1): 380 – 386.
17. Peinemann F, Bartel C, Grouven U. "First-line allogenic hematopoietic stem cell transplantation of HLA-matched sibling donors compared with first-line ciclosporin and/or antithymocyte or antilymphocyte globulin for acquired severe aplastic anemia. Review." *Cochrane Database of systematic Reviews*. 2013. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006407.pub2/full>
18. Marsh J, Kulasekararaj A. "Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options?". *American Society of Hematology*. 2013. Disponible en: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2013/1/87.full.pdf>
19. Desmond R, Townsley D, Dunbar C, Young N. "Eltrombopag in aplastic anemia". *Seminars in Hematology*. 2014; 52(1): 31 – 37.
20. McCormack P. "Eltrombopag: A Review of Its Use in Patients with Severe Aplastic Anemia". *Drugs*. 2015; 75(5): 525 – 531.
21. Marsh J, Kulasekararaj A. Protocol for the treatment of aplastic anaemia with horse antithymocyte globulin. King's College Hospital. Nov 2020. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1111%2Fbjh.19236&file=bjh19236-sup-0001-AppendixS1.docx>

