



GOBIERNO DE LA  
REPÚBLICA DOMINICANA

**SALUD PÚBLICA**

# PROTOCOLO DE MANEJO DE ANEMIA APLÁSICA (AA)

SANTO DOMINGO  
REPÚBLICA DOMINICANA



GOBIERNO DE LA  
REPÚBLICA DOMINICANA  
**SALUD PÚBLICA**

# **PROTOCOLO DE MANEJO DE ANEMIA APLÁSICA (AA)**

Santo Domingo, República Dominicana  
Agosto 2023



GOBIERNO DE LA  
REPÚBLICA DOMINICANA

**SALUD PÚBLICA**

® **Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS)**

**Título original:**

Protocolo de Manejo de Anemia Aplásica (AA)

**Coordinación técnica editorial:**

Viceministerio de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud

**Formato gráfico y diagramación:**

Enmanuel Trinidad, Dirección de Normas, Guías y Protocolos

**ISBN:**

978-9945-644-28-9

**Primera edición:**

Agosto 2023

Copyright © Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. La mencionada institución autoriza la utilización y reproducción de este documento para actividades académicas y sin fines de lucro. Su contenido es el resultado de las consultas realizadas con los expertos de las áreas y las sociedades especializadas involucradas, tras el análisis de las necesidades existentes en torno al tema en el Sistema Nacional de Salud, a través de la coordinación técnica y metodológica de la Dirección de Normas, Guías y Protocolos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.



## **AUTORIDADES**

**Dr. Daniel Enrique de Jesús Rivera Reyes**  
Ministro de Salud Pública y Asistencia Social

**Dr. José Antonio Matos Pérez**  
Viceministro de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud

**Dr. Eladio Radhamés Pérez Antonio**  
Viceministro de Salud Colectiva

**Lic. Miguel Antonio Rodríguez Viñas**  
Viceministro de Fortalecimiento y Desarrollo del Sector Salud

**Licda. Raysa Bello Arias de Peña**  
Viceministro de Asistencia Social

**Dr. Fernando José Ureña González**  
Viceministro de Salud Pública y Asistencia Social

## **EQUIPO RESPONSABLE**

**Dra. Altagracia Milagros Peña González.** Directora de Normas, Guías y Protocolos

**Lcda. Yessica Rondón Díaz.** Encargada de Documentos Técnicos Sanitarios

## **EQUIPO ELABORADOR**

### **SOCIEDAD DOMINICANA DE HEMATOLOGÍA**

**Dra. Amaya Lucía Henríquez.** Hematóloga-internista

**Dra. Arleni Altagracia Castillo Toribio.** Hematóloga- internista

**Dra. Esmedaly Berenise Romero Pérez.** Hematóloga-internista

**Dr. Jaime Antonio Cuevas.** Hematólogo-internista

**Dra. Natalia Peralta Decamps.** Hematóloga pediatra

**Dra. Gianna Altagracia Castillo Delgado.** Hematóloga pediatra

**Dra. Jahzeel Isarac de la Rosa Mercedes.** Hematóloga pediatra

**Dra. Krismely Annalissa Moya Mejía.** Hematóloga pediatra

**Dra. Rosy Vanessa Cabrera Ledesma.** Hematóloga pediatra

## **REVISORES EXTERNOS**

**Dra. Joanne Taveras Ortega**

Hematóloga, Hospital Padre Billini

**Dra. Ana Aurora Nadal Ponce**

Hematóloga-internista, Hospital Padre Billini

**Dra. Octavia Negrín**

Hematóloga Pediatra, Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral

**Dra. Esmarlyn Rodríguez**

Hematóloga Pediatra, Hospital Universitario Regional Dr. Arturo Grullón y Hospital Metropolitano de Santiago (HOMS)

## **ASESORÍA METODOLÓGICA**

### **Dirección de Normas, Guías y Protocolos**

**Lcda. Anel Payero González.** Coordinadora técnico legal

**Dra. Ibsen Veloz Suarez.** Encargada de Reglamentación Sanitaria

**Dra. Delia Naís Castillo.** Analista de Documentación Sanitaria

**Lcda. Dayanara Lara Vittini.** Analista de Documentación Sanitaria

**Resolución Núm.0013-2023**

**Que aprueba y pone en vigencia los documentos normativos y técnicos sanitarios para diversos eventos clínicos.**

El **Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS)**, institución del Estado Dominicano, organizada de acuerdo con la Ley Orgánica de Administración Pública Núm. 247, de fecha catorce (14) del mes de agosto del año dos mil doce (2012), y la Ley General de Salud Núm. 42-01, de fecha ocho (8) del mes de marzo del año dos mil uno (2001), inscrita bajo el número de Registro Nacional del Contribuyente (RNC) 4-01-00733-9, con domicilio social y oficina principal situado en la Avenida Héctor Homero Hernández esquina Avenida Tiradentes, Ensanche la Fe de esta ciudad de Santo Domingo de Guzmán, Distrito Nacional, capital de la República Dominicana; debidamente representada por su señor Ministro, el **DR. Daniel Enrique De Jesús Rivera Reyes**, dominicano, mayor de edad, casado, titular de la Cédula de Identidad y Electoral Núm. 031-0096377-0, médico de profesión, con domicilio y residencia en la ciudad de Santiago de los Caballeros, ciudad de la República Dominicana.

**Considerando (1):** Que la Constitución de la República, dispone que: *“El Estado garantizará, mediante legislaciones y políticas públicas, el ejercicio de los derechos económicos y sociales de la población de menores ingresos y, en consecuencia, prestará su protección y asistencia a los grupos y sectores vulnerables; combatirá los vicios sociales con las medidas adecuadas y con el auxilio de las convenciones y las organizaciones internacionales”.*

**Considerando (2):** Que la salud es un bien de orden público y de interés social, un factor básico para el desarrollo de la persona, que constituye un derecho humano e inalienable que debe ser promovido y satisfecho por el Estado, en base a los principios y estrategias de universalidad, equidad, solidaridad, eficiencia y eficacia.

**Considerando (3):** Que el Estado debe garantizar el derecho a la salud integral de la persona, cuya protección será mediante la inclusión de medios para la prevención y tratamiento de todas las enfermedades.

**Considerando (4):** Que los ministros podrán dictar disposiciones y reglamentaciones de carácter interno sobre los servicios a su cargo, siempre que no colidan con la Constitución, las leyes, los reglamentos o las instrucciones del Poder Ejecutivo.

**Considerando (5):** Que la Ley General de Salud Núm. 42-01, así como la Ley del Sistema Dominicano de Seguridad Social Núm. 87-01 y sus reglamentos, establecen con claridad que la Garantía de la Calidad es un componente básico de la función de Rectoría del Sistema Nacional de Salud, atribución que queda a cargo de Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

**Considerando (6):** Que, desde el ejercicio de la función rectora, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, debe establecer las directrices que orienten el desarrollo de intervenciones que garanticen la calidad en salud en el Sistema Nacional de Salud de la República Dominicana, a través de la mejora continua y la satisfacción de las

necesidades y requerimientos de la población, impactando positivamente en el perfil salud-enfermedad.

**Considerando (7):** Que una de la función Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, como rector del Sistema Nacional de Salud, establecida por la Ley General de Salud Núm. 42-01, en la letra g del artículo 14, es la de *“formular todas las medidas, normas y procedimientos que, conforme a las leyes, reglamentos y demás disposiciones competen al ejercicio de sus funciones y tiendan a la protección de la salud de los habitantes”*.

**Considerando (8):** Que el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, como responsable de la conducción de las políticas públicas en materia de salud, ha contemplado desde hace varios años en su agenda de prioridades, la incorporación de toda una serie de disposiciones y lineamientos orientados a insertar el tema de la calidad en la atención como eje fundamental del quehacer diario de los servicios de salud, y que dichas políticas son parte de los instrumentos mediante los cuales el órgano rector promueve y garantiza la conducción estratégica del Sistema Nacional de Salud, asegurando los mejores resultados y el impacto adecuado en la salud de la población.

**Considerando (9):** Que, es imprescindible que las distintas iniciativas de calidad en salud, realizadas a nivel institucional y sectorial, promovidas por las instituciones públicas centrales y locales, desarrolladas con la participación y en consulta con la sociedad civil, guarden la necesaria coherencia con los instrumentos del Sistema Nacional de Salud, funcionando de manera articulada, con la finalidad de elevar la eficacia de las intervenciones colectivas e individuales.

**Considerando (10):** Que la regulación es un proceso permanente de formulación y actualización de normas, así como de su aplicación por la vía del control y la evaluación de la estructura, de los procesos y de los resultados, en áreas de importancia estratégica, como políticas, planes, programas, servicios, calidad de la atención, economía, financiamiento e inversiones en salud, así como desarrollo de la investigación científica y de los recursos humanos y tecnológicos.

**Considerando (11):** Que el Ministerio de Salud Pública ha establecido como una prioridad del Sistema Nacional de Salud fomentar la calidad en los productos y servicios que impactan en la salud de la población.

**Considerando (12):** Que la implantación y apego a reglamentos, guías y protocolos de atención influye de manera directa en la calidad de la atención de los servicios.

**Vista:** La Constitución de la República Dominicana, de fecha trece (13) del mes de junio de del año dos mil quince (2015).

**Vista:** La Ley Orgánica de la Administración Pública, Núm. 247-1 2, de fecha catorce (14) del mes de agosto del año dos mil doce (2012).

**Vista:** La Ley General de Salud, Núm. 42-01, de fecha ocho (08) del mes de marzo del año dos mil uno (2001).

**Vista:** La Ley que crea el Sistema Dominicano de Seguridad Social, Núm. 87-01, de fecha ocho (8) del mes de mayo del año dos mil uno (2001) y sus reglamentos de aplicación.

**Vista:** La Ley de Estrategia Nacional de Desarrollo, Núm. 1 -1 2, de fecha veinticinco (25) del mes de enero del año dos mil doce (2012).

**Vista:** La Ley del Sistema Dominicano para la Calidad, Núm. 166-12, de fecha diecinueve (19) del mes de junio del año dos mil doce (2012).

**Vista:** La Ley que crea el Servicio Nacional de Salud, Núm. 123-15, de fecha dieciséis (16) del mes de julio del año dos mil quince (2015).

**Visto:** El Decreto que establece el Reglamento General de Centros Especializados de Atención en Salud de las Redes Públicas, Núm. 434-07, de fecha dieciocho (18) del mes de agosto del año dos mil siete (2007).

**En el ejercicio de las atribuciones que me confiere la Ley Núm. 42-01, General de Salud dicto la siguiente:**

**Resolución:**

**Primero:** Se instruye con carácter de obligatoriedad a todos los servicios y establecimientos de salud públicos, privados, patronatos y ONG a acatar el uso de Reglamentos, Guías de Práctica Clínica y Protocolos de Atención, para los principales eventos en el proceso asistencial, como herramientas operativas fundamentales para mejoría continua de la calidad de los servicios prestados.

**Segundo:** Se ordena la puesta en vigencia los siguientes documentos normativos y técnicos sanitarios:

1. Reglamento Técnico para la Gestión de Expediente Clínico.
2. Guía de Manejo de Enfermedad Renal Crónica Estadios 1 al 3A para la Atención de la Población Mayor de 18 Años en Establecimientos de Salud del Primer Nivel de Atención en la República Dominicana.
3. Guía de Atención a las Hepatitis Virales y sus Comorbilidades Asociadas al VIH.
4. Guía para el Diagnóstico, Manejo y Prevención de la Malaria en la República Dominicana.
5. Guía Práctica Clínica de las Enfermedades de Transmisión Sexual.
6. Guía de Diagnóstico y Tratamiento de Cólera.
7. Guía Uso de Fluoruros para Control y Prevención de Lesiones de Caries Dental.
8. Protocolo de Estudio y Seguimiento del Donante Vivo Renal.
9. Protocolo de Realización de Biopsia Renal del Receptor de Trasplante Renal y del Donante Renal Cadavérico.
10. Protocolo para el Diagnóstico y Tratamiento del Mieloma Múltiple
11. Protocolo Linfoma No Hodgkin de Estirpe B en Adultos.
12. Protocolo de Diagnóstico y Manejo de la Anemia Falciforme en Pacientes Pediátricos.
13. Protocolo de Diagnóstico y Manejo de la Anemia Falciforme en Pacientes Adultos.

14. Protocolo de Manejo de Anemia Aplásica.
15. Protocolo Manejo Nutricional e Integral del Adulto Mayor.
16. Directrices Operativas para la Prevención y Control de Cólera en la República Dominicana.
17. Resumen de Recomendaciones Guía de Manejo de Enfermedad Renal Crónica Estadios 1 al 3A para la Atención de la Población Mayor de 18 Años en Establecimientos de Salud del Primer Nivel de Atención en la República Dominicana.
18. Plan Estratégico Institucional 2021-2024.
19. Evaluación y Fortalecimiento de las Funciones Esenciales de Salud Pública en República Dominicana, Periodo 2021- 2023
20. Evaluación de la capacidad de tecnología de apoyo de la República Dominicana, 2020-2021

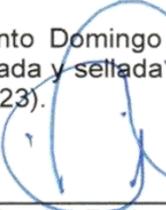
**Tercero:** El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social promoverá el uso de los Reglamentos Técnicos, las Guías de Práctica Clínica y los Protocolos de Atención dentro del Sistema Nacional de Salud, correspondiendo a las Direcciones Regionales de Salud, la incorporación de los mismos a los sistemas de aseguramiento de la calidad de la atención de los centros de salud ubicados en sus respectivas jurisdicciones y a las Direcciones Provinciales y de Áreas de Salud, en tanto a los representantes locales de la rectoría, las funciones de supervisión y monitoreo del proceso de implementación y cumplimiento.

**Cuarto:** Se instruye al Viceministerio de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud, a crear los mecanismos para dar seguimiento a la aplicación y cumplimiento de la presente resolución.

**Quinto:** Se instruye remitir copia íntegra de la presente resolución, para fines de cumplimiento y ejecución, de los documentos puestos en vigencia en la presente a los siguientes: Superintendencia de Salud y Riesgos laborales (SISALRIL), Aseguradoras de Riesgo de Salud (ARS), Aseguradoras de Riesgos Laborales (ARL), Asociación Nacional de Clínicas y Hospitales Privados (ANDECLIP), Servicio Nacional de Salud (SNS) y demás prestadores privados y ONG.

**Sexto:** Se instruye a la Oficina de Acceso a la Información publicar en el portal web institucional el contenido de la presente disposición.

Dada, en la ciudad de Santo Domingo de Guzmán, Distrito Nacional, capital de la República Dominicana, firmada y sellada a los veintinueve (29) días del mes de agosto del año dos mil veintitrés (2023).

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. Daniel Enrique De Jesús Rivera Reyes**  
Ministro de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS)



## 1. SIGLAS

<b>AA:</b>	Anemia Aplásica
<b>AAA:</b>	Anemia Aplásica Adquirida
<b>AAG:</b>	Anemia Aplásica Grave
<b>AAMG:</b>	Anemia Aplásica muy Grave
<b>AANG:</b>	Anemia Aplásica no Grave
<b>BHC:</b>	Biometría Hemática Completa
<b>CMV:</b>	Citomegalovirus
<b>DNE:</b>	Donante no Emparedado
<b>EICH:</b>	Enfermedad Injerto contra Hospedero
<b>GAT:</b>	Globulina Antitimocítica
<b>HLA:</b>	Antígeno Leucocitario Humano
<b>HPN:</b>	Hemoglobinuria Paroxística Nocturna
<b>IV:</b>	Vía intravenosa
<b>SODOHEM:</b>	Sociedad Dominicana de Hematología
<b>TCPH:</b>	Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas
<b>TIS:</b>	Terapia Inmunosupresora
<b>VEB:</b>	Virus de Epstein Barr
<b>VHS:</b>	Virus de Herpes Simple
<b>VO:</b>	Vía Oral
<b>VVZ:</b>	Virus de Varicela Zoster

## CONTENIDO

1. SIGLAS .....	10
2. INTRODUCCIÓN.....	12
3. OBJETIVOS.....	14
3.1 Objetivo General .....	14
3.2 Objetivos Específicos.....	14
4. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS.....	14
5. USUARIOS DEL PROTOCOLO .....	14
6. POBLACIÓN DIANA .....	14
7. DEFINICIÓN .....	15
8. CLASIFICACIÓN SEGÚN CIE-10.....	15
9. HISTORIA CLÍNICA .....	15
10. MEDIOS DIAGNÓSTICOS .....	16
10.1 Criterios para diagnosticar Anemia Aplásica.....	17
11. TRATAMIENTO .....	18
11.1 Terapia Inmunosupresora (TIS) .....	19
11.2 Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH).....	22
11.3 Terapia de segunda línea en recaída.....	22
11.4 Tratamiento en el embarazo .....	22
11.5 Tratamiento en Adulto Mayor.....	23
11.6 Medidas de soporte.....	23
11.6.1 Transfusiones .....	23
11.6.2 Profilaxis Antimicrobiana .....	24
11.6.3 Tratamiento de sobrecarga de hierro.....	24
12. CRITERIOS DE INGRESO.....	25
13. CRITERIOS DE EGRESO.....	25
14. ORIENTACIÓN AL PACIENTE Y FAMILIA.....	25
15. INDICADORES .....	27
16. BIBLIOGRAFÍA.....	28
17. ANEXOS .....	30

## 2. INTRODUCCIÓN

La anemia aplásica (AA) es una enfermedad en la que el daño a las células hematopoyéticas pluripotenciales conduce a la pérdida progresiva de células precursoras en la médula ósea. <sup>(1)</sup>

La patogenia de esta enfermedad es muy heterogénea. La Anemia Aplásica Adquirida (AAA) se considera una enfermedad inmunomediada, distinta de otras AA que involucran mecanismos genéticos. Aunque el AAA se asocia con muchos factores: virus, fármacos, benceno y radiación, en la mayoría de los casos no se puede identificar un único factor causal.<sup>(2)</sup> Actualmente con el desarrollo de técnicas moleculares, se puede decir que aproximadamente el 85-90% de las insuficiencias medulares son adquiridas y el 10-15% restante presentan una causa genética conocida, siendo estas más frecuentes en la edad pediátrica. <sup>(1)</sup>

Se diagnostica por exclusión y ninguna prueba diagnóstica es fiable y absoluta para clasificar a los pacientes con AA adquirida idiopática. Por lo tanto, la evaluación diagnóstica debe excluir otras condiciones que se manifiesten como pancitopenia e insuficiencia de la médula ósea. La médula ósea hipocelular es un prerrequisito en la histología del paciente AA. Con mayor frecuencia se reconoce que el síndrome de insuficiencia de la médula ósea congénita (SFMH) puede ocurrir en la edad adulta; por lo que siempre se debe hacer un panel de diagnóstico para descartarlo. <sup>(2)</sup>

La enfermedad se presenta de forma subaguda con pancitopenia periférica, y el diagnóstico requiere una biopsia de médula ósea para confirmar la disminución de las células precursoras hematopoyéticas. <sup>(1)</sup>

En pacientes pediátricos, la falla primaria de la médula ósea puede estar asociada con un síndrome congénito y presentarse a una edad temprana, o puede ocurrir en cualquier etapa de la vida.

La incidencia de AA en Europa es de 2-3/millón de habitantes/año. La mayoría de los casos (70-80%) se considera idiopático (es decir, con una causa no demostrable). En la minoría de los casos, podría identificarse un fármaco, una sustancia química o un agente infeccioso.<sup>(3)</sup> Epidemiológicamente existe una edad bimodal de la presentación máxima, con el primer pico de ocurrencia en pacientes entre 15 a 25 años y el segundo pico en pacientes mayores de 60 años. El pronóstico para los pacientes con AA grave o muy grave y que se tratan únicamente con cuidados de apoyo, es muy malo, presentando tasas de mortalidad que exceden el 80 % en los siguientes 2 años de realizado el diagnóstico. Las tasas de supervivencia totales en 2 años después del tratamiento inmunosupresor (TIS): globulina antitimocítica y ciclosporina son típicamente mayores al 80%. Sin embargo, la supervivencia libre de eventos, definidos como muerte o requerimiento de una terapia posterior, disminuye con el tiempo y es tan baja como 58 % a los 60 meses en un estudio pediátrico reciente. <sup>(3)</sup>

El tratamiento basado en reponer la hematopoyesis por trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) difiere en los regímenes de acondicionamiento al comparar las edades entre los niños y adultos. Por lo tanto, es importante garantizar que los pacientes con síndrome de insuficiencia medular reciban el tratamiento adecuado; que sean derivados a un centro especializado en el tratamiento de estas patologías y finalmente atendidos por un equipo multidisciplinario capaz de atender y resolver de forma oportuna sus necesidades de salud.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo General**

Estandarizar el manejo del diagnóstico y tratamiento oportuno de los pacientes diagnosticado con Anemia Aplásica (AA).

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Identificar los recursos diagnósticos necesarios para detectar al paciente con AA.
- Establecer las opciones terapéuticas con que cuenta un paciente con AA.

### **4. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS**

- Solano-Vercet C, Vázquez-López L, Sanz-Caballer J, García-Cadenas I, et al. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las insuficiencias medulares. [Internet] Madrid: Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular; 2019 [Citado 29 de septiembre 2021]. Disponible en: [https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2019/03/20/Guia\\_GETH\\_Diagnostico\\_Tratamiento\\_Insuficiencias\\_Medulares\\_vFINAL\\_OK\\_con\\_bandera.pdf](https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2019/03/20/Guia_GETH_Diagnostico_Tratamiento_Insuficiencias_Medulares_vFINAL_OK_con_bandera.pdf)
- Oliva S, Mancia de Reyes AG, Fu L, et al. Recomendaciones AHOPCA: para Diagnóstico, Tratamiento con Terapia Immunosopresora y Seguimiento de Anemia Aplásica Idiopática Grave (AAG) y Muy Grave (AMMG) en edad pediátrica. [Internet]. 2019. [citado 29 septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.forfunding.intesasanpaolo.com/DonationPlatform-ISP/rest/application/commonFile/2728dcae-8c2b-4c93-b24c-4287d984f261-3360>.
- Elena G, Milovic V, Ramos A, Rossi B de los M, Watman N. Síndromes de Fallo Medular. [Internet] Argentina: Sociedad Argentina de Hematología 2019 [Citado 29 de septiembre 2021]. Disponible en: [http://www.sah.org.ar/docs/2019/Sindromes\\_de\\_Fallo\\_Medular.pdf](http://www.sah.org.ar/docs/2019/Sindromes_de_Fallo_Medular.pdf)

### **5. USUARIOS DEL PROTOCOLO**

Personal de salud multidisciplinario involucrados en la atención de pacientes con AA, compuesta por: hematólogos, pediatras, médicos internistas, emergenciólogos, psicólogos, infectólogos, nutricionistas, trabajadores sociales, enfermería, laboratorio clínico y banco de sangre.

### **6. POBLACIÓN DIANA**

Todo paciente adulto o pediátrico diagnosticado con Anemia Aplásica

## 7. DEFINICIÓN

La Anemia Aplásica (AA) es una enfermedad originada por la lesión de las células hematopoyéticas pluripotenciales, lo que conduce a la desaparición progresiva de los precursores en la médula ósea. <sup>(1)</sup>

## 8. CLASIFICACIÓN SEGÚN CIE-10

- D61.0 Anemia Aplásica congénita o constitucional.
- D61.3 Anemia Aplásica idiopática.

## 9. HISTORIA CLÍNICA

El historial médico del paciente debe enfocarse en buscar antecedentes familiares, de hematología, exposición a tóxicos, infecciones o medicamentos. Los pacientes con AA a menudo buscan atención médica debido a los síntomas relacionados con la gravedad de la citopenia.

Puede haber una historia de una citopenia de linaje único, generalmente trombocitopenia o anemia (la anemia puede ser macrocítica y sin respuesta de reticulocitos). La presencia de macrocitosis, antecedentes de enfermedades pulmonares o hepáticas en el paciente o la familia del paciente, son hallazgos que frecuentemente se asocian a trastornos de los telómeros.

Del mismo modo, los antecedentes recientes de ictericia, hepatomegalia o alteraciones en el perfil hepático pueden sugerir una aplasia post-hepatitis. <sup>(1)</sup>

### Examen físico

Los síntomas de la AA dependerán de la gravedad de la enfermedad y de los recuentos sanguíneos. Este debe estar orientado a detectar anomalías y malformaciones físicas. Debe sospecharse de AA en todo paciente que presente signos y síntomas de insuficiencia medular debido a las citopenias, con las siguientes manifestaciones: <sup>(1,9)</sup>

- **Anemia:** cansancio, disnea, dolor precordial, palpitaciones, hipotensión, mareos.
- **Trombocitopenia:** púrpura mucocutánea secundaria (púrpura petequiral, hematomas, hemorragias mucosas como epistaxis, gingivorragias y hemorragias digestivas, sangrado menstrual excesivo y prolongado, etc.).
- **Neutropenia:** úlceras orales y faríngeas. La fiebre o infecciones no son frecuentes como síntoma inicial, pero aparecen con el curso crónico de la enfermedad. Las infecciones son típicamente bacterianas, de piel y mucosas, pero frecuentemente son graves, incluida la sepsis, neumonía y la infección del tracto urinario.

En la infancia, las formas más comunes de displasia constitucional (hereditarias) son la anemia de Fanconi y la disqueratosis congénita, por lo que se debe prestar especial atención a la presencia de anomalías físicas: lesiones pigmentadas en la piel, leucoplasias en la mucosa oral, distrofia ungueal, disqueratosis, malformaciones esqueléticas principalmente de las falanges, fallo de medro, cardiopatías y nefropatías, así como signos clínicos de fibrosis pulmonar o cirrosis hepática. Además, se debe evaluar el riesgo de neoplasia en esta población de pacientes. Aunque la insuficiencia de la médula espinal en estas condiciones generalmente ocurre en niños, algunos casos pueden ocurrir en adolescentes o adultos jóvenes. Con menos frecuencia, también se asocia con pancitopenia, síndrome de Shwachman-Diamond, anemia de Diamond-Blackfan, ciertas formas de trombocitopenia amegacariocítica y deficiencia de GATA2. <sup>(1)</sup>

## 10. MEDIOS DIAGNÓSTICOS

Los pacientes bajo sospecha diagnóstica de AA deberán ser analizados con las siguientes pruebas: <sup>(1,6,9)</sup>

- **Hemograma completo:** con recuento de reticulocitos.
- **Examen de frotis de sangre periférica:** el objetivo es identificar la presencia de neutrófilos y plaquetas displásicas, descartar síndrome mielodisplásico y blastos.

En el examen de frotis de sangre periférica, lo usual es encontrar:

- Serie roja: donde se puede observar anisocitosis (macrocitosis) y poiquilocitosis.
- Serie leucocitaria: los neutrófilos pueden mostrar granulaciones tóxicas, neutropenia.
- Serie plaquetaria: las plaquetas son principalmente de pequeño tamaño y reducidas en número.
- **Hemoglobina Fetal (%):** realizar la cuantificación previa a la transfusión, esto se deberá tener en cuenta ya que el nivel de ésta, a menudo se eleva en los síndromes de fallo medular constitucionales.
- **Análisis cromosómico:** para descartar un posible diagnóstico de anemia de Fanconi, sobre todo en los pacientes <50 años.
- **Estudio de antígenos leucocitarios humanos (HLA por sus siglas en inglés):** en búsqueda de potenciales donantes familiares <20 años ante la indicación de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH).
- **Citometría de flujo:** para descartar Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN).
- **Estudios virales:** citomegalovirus, Epstein Barr virus, virus de hepatitis (A, B, C), VIH, parvovirus B19.
- **Niveles de vitaminas:** vitamina B12 y folatos.
- **Panel autoinmune:** el cual deberá contener anticuerpos antinucleares y anti-ADN de doble cadena, entre otros. La pancitopenia en lupus eritematoso sistémico puede ser de

origen autoinmune con una médula ósea celular, asociado con mielofibrosis o raramente con una médula hipocelular.

- **Estudios de imágenes como:** radiografía de tórax (las radiografías de las manos, los antebrazos y los pies pueden estar indicadas si se sospecha de Síndrome de Fallo Medular Hereditarios).
- **Ecografía abdominal:** esplenomegalia y/o linfadenopatías, plantean la posibilidad de un desorden hematológico maligno. En pacientes más jóvenes, los riñones anormales o anatómicamente desplazados son característicos del paciente con anemia de Fanconi.
- **Otras pruebas diagnósticas:** como estudios genéticos para la identificación de mutaciones de genes de los telómeros.

Para confirmar el diagnóstico se requiere: aspiración y biopsia de médula ósea.

### 10.1 Criterios para diagnosticar Anemia Aplásica

Para confirmar el diagnóstico de AA, además del aspirado de médula ósea, se debe realizar una biopsia de médula ósea para evaluar la celularidad y descartar la presencia de fibrosis o infiltración anormal. <sup>(1)</sup> La clasificación de AA según severidad se muestra en la tabla 1.

La pancitopenia debe comprender al menos dos de los siguientes criterios:

- Hemoglobina <10 gr/dL con reticulocitos < 60 x10<sup>9</sup>/L (reticulocitopenia)
- Neutrófilos <1,5 x10<sup>9</sup>/L
- Plaquetas <50 x10<sup>9</sup>/L

**Tabla 1: Severidad de anemia aplásica**

Grado	Criterios
<b>Anemia Aplásica Grave (AAG)</b>	Celularidad de la médula ósea <25% o (25-50% con <30% de celularidad residual). <b>En sangre periférica al menos dos de los siguientes valores:</b> ✓ Neutrófilos < 0,5 x10 <sup>9</sup> /L ✓ Plaquetas <20 x10 <sup>9</sup> /L ✓ Reticulocitos <2 x10 <sup>9</sup> /L
<b>Anemia Aplásica Muy Grave (AAMG)</b>	Cumple los criterios de AAG y cifras de neutrófilos más bajas: Neutrófilos <0,2 x10 <sup>9</sup> /L
<b>Anemia Aplásica No Grave (AANG)</b>	Médula ósea hipocelular, pero no cumple los criterios de severidad de AAG ni AAMG.

Fuente: Adaptación por SODOHEM de Solano-Vercet C, Vázquez-López L, Sanz-Caballer J, García-Cadenas I, et al. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las insuficiencias medulares. <sup>(1)</sup>

## 11. TRATAMIENTO

El tratamiento tiene como objetivo restaurar la hematopoyesis, ya sea por medio del TCPH o mediante TIS utilizando una combinación de globulina antitimocítica (ATG) y ciclosporina. El momento y el tipo de tratamiento dependen de la gravedad de la AA y de la disponibilidad de un donante familiar HLA compatible. Los pacientes con AANG que no requieren transfusión de ningún componente sanguíneo representan aproximadamente un tercio de los casos en esta clasificación de gravedad; pueden desaparecer espontáneamente sin tratamiento específico. Los 2/3 restantes pueden permanecer estables durante meses o años o llegar a progresar a AAG. <sup>(4)</sup>

Todos los pacientes con AAG o AAMG, y aquellos pacientes con AANG que progresan a AAG o que tienen citopenia grave de al menos una línea, y que requieren de transfusiones por sangrado o presenta infecciones recurrentes, todos ellos deben iniciar tratamiento. <sup>(1)</sup>

En pacientes jóvenes, el trasplante constituye la terapia de primera línea. Cuando el trasplante se realiza de forma expedita después del diagnóstico, con un donante emparentado histocompatible, los resultados son excelentes, con una tasa de supervivencia a largo plazo de más del 90 % en los niños y de más del 80% en los adolescentes. En los adultos mayores, los resultados no han mejorado durante varias décadas, con una tasa de supervivencia de alrededor del 50% para los receptores mayores de 40 años y con un riesgo relativo de muerte casi tres veces más alto en comparación a la población pediátrica. <sup>(5)</sup>

La fuente de trasplante preferida es médula ósea, puesto que el riesgo de enfermedad injerto contra hospedero es mayor cuando se utiliza sangre periférica. La TIS combinada

con ciclosporina y Globulina Antitimocítica (GAT) conduce a respuestas hematológicas en aproximadamente dos tercios de los pacientes. <sup>(5)</sup>

Incluso con respuesta, la mayoría de los pacientes no recuperan los recuentos sanguíneos normales. Alrededor de un tercio de los pacientes recaen o requieren ciclosporina a largo plazo para mantener su respuesta. La recaída por lo general responde a una mayor inmunosupresión. Las respuestas y los resultados son mejores en los niños que en los adultos mayores. Los pacientes que no tienen una respuesta a la globulina antitimocítica de caballo puede tener mejoría con la de conejo como terapia de segunda línea. Puede utilizarse Alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-células T para el tratamiento en caso de no respuesta a los esquemas inmunosupresores previos. <sup>(5)</sup> Se debe hacer premedicación antes de aplicar la dosis de GAT (Ver tabla 2)

**Tabla 2: Premedicación antes del GAT**

Medicamentos	Dosis	Vías de administración	Esquema
<b>Paracetamol o Acetaminofén</b>	15mg/kg/día	VO	2 dosis: antes y a la mitad de la infusión de GAT
<b>Difenhidramina</b>	5mg/kg/día	VO/IV	3 dosis
<b>Clorfenamina (alternativa)</b>	0.2mg/kg	VO/IV	2 dosis: antes y a la mitad de la infusión de GAT
<b>Metilprednisolona*</b>	2 mg/kg	IV	

Fuente: Adaptado por SODOHEM de Oliva S, Mancia de Reyes AG, Fu L, et al. Recomendaciones AHOPCA: para Diagnóstico, Tratamiento con Terapia Inmunosupresora y Seguimiento de Anemia Aplásica Ideopática Grave (AAG) y Muy Grave (AMMG) en edad pediátrica. <sup>(6)</sup>

\*Después del cese del tratamiento con GAT, debe continuarse con 1 mg/kg, del día 6 al 11; puede pasar a la VO y luego reducir a la mitad de la dosis cada 7 días hasta el día 28, al menos que haya síntomas de la enfermedad del suero.

### 11.1 Terapia Inmunosupresora (TIS)

Actualmente, la TIS consta de GAT + ciclosporina como tratamiento estándar, debido a que en dos tercios de los pacientes tratados con estos medicamentos se ha logrado evidenciar una mejora considerable. Sin embargo, la eficacia de la TIS está limitada por la falta de respuesta por parte de los pacientes, constantes recaídas y evolución clonal, llegando así a presentarse enfermedades como hemoglobinuria paroxística, leucemia mieloide aguda, entre otras. <sup>(7)</sup>

**GAT equina o de caballo:** 40 mg/kg/día IV en 4 días tanto en niños como adultos.

**GAT de conejo:** 3.75 mg/kg/día IV, 5 días consecutivos tanto en niños como adulto. En la actualidad no está disponible en el país.

Reconstitución: GAT se suministra en viales de vidrio. Usando una técnica aséptica, reconstituya el polvo con 5 ml de agua estéril para inyección para obtener una solución que contenga 5 mg de proteína por ml. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. <sup>(8)</sup>

**Corticosteroides:** la administración de corticosteroides se requiere concomitante al tratamiento con GAT.

**Nota:** se requiere un ajuste individual de la dosis de corticosteroides dependiendo de la gravedad y la duración de los síntomas en caso de reacciones alérgicas a GAT o aparición de enfermedad del suero.

### **Ciclosporina**

- Dosis: 5 mg/kg/día repartido en dos tomas, cada 12 horas, comenzando el mismo día que la GAT, dos horas después de las comidas o media hora antes, lejos de lácteos, fibras, fitatos y oxalatos. Nivel sérico aconsejado: 150-250 µg/L en niños. Vigilar injuria renal y datos de hipertensión, para sospechar de toxicidad de ciclosporina, si esto ocurre, debemos disminuir la dosis de 25-50%. <sup>(6)</sup>
- Criterios para la retirada de ciclosporina en el tratamiento inmunosupresor: <sup>(1)</sup>
  - Pacientes que alcanzan respuesta parcial o completa.
  - Se recomienda un descenso lento y progresivo de la dosis de ciclosporina (10% mensual) iniciado al menos a los 12 meses.
  - Monitorizar la aparición de citopenias regularmente durante el descenso.

En caso de reaparición o empeoramiento de las citopenias previas, incrementar de nuevo a dosis terapéuticas.

### **Agonistas de la Trombopoyesis: Eltrombopag**

La adición de estos medicamentos a la terapia inmunosupresora ha mostrado un incremento en las respuestas tanto completas como parciales en un 88% a seis meses y un 40% a dos años de seguimiento, y sobre todo representa para muchos pacientes una terapia puente al TCPH. <sup>(5)</sup> Este puede utilizarse en monoterapia o en combinación con ciclosporina +/- con GAT, la dosis inicial recomendada es 50 mg una vez al día. Se debe evaluar respuesta cada dos semanas e incrementar la dosis 25 mg/día hasta alcanzar respuesta, nunca superando la dosis total de 150 mg/día. <sup>(1)</sup>

Se debe suspender el tratamiento en aquellos pacientes que alcanzan una cifra de plaquetas  $>50 \times 10^9/L$ , neutrófilos  $>1 \times 10^9/L$  y hemoglobina  $>10g/dL$  durante más de 8

semanas con tratamiento, se puede disminuir la dosis al 50 %. Si a las 8 semanas tras la reducción de dosis se mantienen las cifras, se puede suspender la medicación. <sup>(1)</sup>

Los criterios de respuesta al TIS se establecen mediante los parámetros del hemograma mostrados en la tabla 1. En todos los casos es necesario que los criterios de respuesta se cumplan en dos hemogramas consecutivos con al menos una semana de diferencia. <sup>(1)</sup>

La respuesta hematológica a la terapia inmunosupresora no se manifiesta antes de 2 o 3 meses. Según estas recomendaciones, la primera valoración de la respuesta al tratamiento será efectuada al **día + 120** con la realización de biometría hemática completa (BHC) con reticulocitos, aspirado de médula ósea y biopsia de médula ósea. <sup>(6)</sup> (Ver tabla 3)

**Tabla 3. Grados de respuesta en pacientes con aplasia medular, tras tratamiento inmunosupresor.**

Respuesta	AM grave/muy grave	AM no grave
<b>Completa</b>	Neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$ Plaquetas $\geq 150 \times 10^9/L$ Hemoglobina según edad: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0.5-2 años: <math>\geq 10,5 \text{ g/dL}</math></li> <li>• 2-14 años: <math>\geq 11,5 \text{ g/dL}</math></li> <li>• <math>\geq 15</math> años:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\geq 12 \text{ g/dL}</math> en mujeres</li> <li>○ <math>\geq 13 \text{ g/dL}</math> en varones</li> </ul> </li> </ul>	Neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$ Plaquetas $\geq 150 \times 10^9/L$ Hemoglobina según edad: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0.5-2 años: <math>\geq 10,5 \text{ g/dL}</math></li> <li>• 2-14 años <math>\geq 11,5 \text{ g/dL}</math></li> <li>• <math>\geq 15</math> años:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\geq 12 \text{ g/dL}</math> en mujeres</li> <li>○ <math>\geq 13 \text{ g/dL}</math> en varones</li> </ul> </li> </ul>
<b>Parcial</b>	Ausencia de factores de crecimiento, independencia transfusional y  <b>Neutrófilos <math>&gt;0,5 \times 10^9/L</math></b> <b>Plaquetas <math>&gt;20 \times 10^9/L</math></b>  <b>Hb <math>&gt;8 \text{ g/dL}</math></b>	Independencia transfusional (si previamente dependiente) o duplicación o normalización de al menos una de las tres líneas o incremento del valor basal:  <b>Neutrófilos <math>\geq 0,5 \times 10^9/L</math></b> (si inicialmente $<0,5$ ) <b>Plaquetas <math>\geq 20 \times 10^9/L</math></b> (si inicialmente $<20$ )  <b>Aumento <math>\geq 3,0 \text{ g/dL}</math> de hemoglobina</b> (si inicialmente $<6,0 \text{ g/dL}$ )
<b>Sin respuesta</b>	Requerimientos transfusiones y/o Neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$ Plaquetas $<20 \times 10^9/L$ Reticulocitos $<20 \times 10^9/L$	Empeoramiento de las cifras o no cumplen los criterios anteriores

Fuente: Solano-Vercet C, Vázquez-López L, Sanz-Caballer J, García-Cadenas I, et al. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las insuficiencias medulares. <sup>1</sup>

## 11.2 Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH)

El (TCPH) en Aplasia Adquirida se basa en el uso de fármacos inmunosupresores (ciclofosfamida, GAT, inhibidores de la calcineurina, metotrexato, micofenolato) y la infusión de células progenitoras hematopoyéticas, preferentemente de un donante familiar o no familiar. Se debe preferir la médula ósea a la sangre periférica como fuente de progenitores hematopoyéticos. Varios estudios retrospectivos muestran ventajas en la supervivencia al reducir el riesgo de Enfermedad Injerto Contra Hospedero (EICH) sin afectar de forma negativa al riesgo de fallo de injerto. La supervivencia global a largo plazo excede el 90% en donante familiar idéntico. <sup>(1)</sup> Para más detalles ver anexo B.

## 11.3 Terapia de segunda línea en recaída

La recaída se puede definir como la condición en la cual después de haber alcanzado una respuesta completa o parcial se verifica una reducción persistente de los valores hematológicos que necesita el soporte transfusional. <sup>(6)</sup>

Si la recaída se manifiesta con una lenta disminución de los valores hematológicos será inicialmente tratada con la reintroducción o el aumento de la dosis de CSA a 5 mg/kg/día por 2-3 meses, en caso de respuesta se prosigue a la dosis terapéutica hasta la estabilización hematológica. Seguir una lenta y gradual disminución, utilizando la dosis mínima eficaz, al fin de mantener un conteo hematológico adecuado. <sup>(6)</sup>

En caso de recaída con pancitopenia grave (AAG y AAMG) está recomendado proceder con un segundo ciclo de TIS (GAT + ciclosporina). <sup>(6)</sup>

Las tasas de recaída publicadas varían entre el 13% en pacientes pediátricos al 20% en adultos, a 5 años de finalizado el tratamiento. Se han reducido significativamente con la administración prolongada de ciclosporina. <sup>(9)</sup>

*Tratamientos posibles:*

- Un nuevo ciclo de ATG y CSA, con o sin el agregado de Eltrombopag.
- Eltrombopag y ciclosporina.
- Danazol y ciclosporina.
- Ciclosporina sola.

Tasas reportadas de respuesta: 30 a 60%

## 11.4 Tratamiento en el embarazo

El manejo de la aplasia durante el embarazo es particularmente desafiante ya que no hay consenso sobre cómo manejar esta población de pacientes y pueden surgir dilemas éticos. Desde un punto de vista terapéutico, la ciclosporina puede promover el retraso del crecimiento intrauterino y el parto prematuro. <sup>(1)</sup>

Durante la gestación no debe realizarse trasplante alogénico y no se recomienda el uso de andrógenos. Eltrombopag ha sido utilizado en el embarazo en casos aislados de trombopenia, sin embargo, no hay datos en mujeres embarazadas con aplasia y no se recomienda su uso.<sup>(1,9)</sup>

Durante todo el embarazo se recomienda mantener cifras de hemoglobina  $>8\text{g/dL}$  y plaquetas  $>20\text{ mil}/\mu\text{L}$ , evitando en lo posible transfusiones innecesarias para evitar aloinmunización y sobrecarga férrica.<sup>(1)</sup>

En el momento del parto la vía de elección, siempre que sea posible, es la vaginal ya que el control hemostático es más seguro que un parto por cesárea; se recomienda una cifra de plaquetas  $>50\text{ mil}/\mu\text{L}$  en caso de realizar un procedimiento quirúrgico, así como para administrar anestesia epidural.<sup>(1)</sup>

### **11.5 Tratamiento en Adulto Mayor**

Para el tratamiento del adulto mayor se requiere de una evaluación cuidadosa valorando el riesgo/beneficio, planteándose como principal objetivo mejorar la calidad de vida y evitando eventos adversos relacionados a la terapia que aumenten la morbimortalidad. En los pacientes con cifras de neutrófilos  $<200/\mu\text{L}$  y/o infecciones graves, siempre que sea posible, se recomienda el uso de TIS. El adulto mayor tiene menor tolerancia a GAT, presentando menores respuestas al tratamiento. Se sugiere utilizar herramientas que valoren la salud integral del adulto mayor, previo al inicio de TIS. En pacientes no candidatos a TIS se puede plantear el uso de Eltrombopag en monoterapia o combinado con ciclosporina<sup>(1)</sup>.

### **11.6 Medidas de soporte**

#### **11.6.1 Transfusiones**

La transfusión de los hemocomponentes leucoreducidos es obligatoria en pacientes con diagnóstico de AA. Transfundir hemoderivados irradiados para evitar EICH es importante en aquellos pacientes en TCPH o con linfopenia sostenida a largo plazo.

Se recomienda transfundir con paquete globular el paciente con cifras de Hb  $< 20.000/\mu\text{L}$  en paciente febril o séptico o con manifestaciones hemorrágicas. Durante la infusión de suero antilinfocítico se recomienda mantener cifras plaquetarias entre  $20.000\text{--}30.000/\mu\text{L}$ .<sup>(6)</sup>

Las transfusiones de plaquetas de un donador único, obtenido mediante aféresis, son preferidas a las obtenidas de donadores múltiples, limitando así el riesgo de exposición a enfermedades. Es preferible transfundir concentrados plaquetarios del mismo tipo ABO para evitar hemolisis y refractariedad plaquetaria.<sup>(6)</sup>

### 11.6.2 Profilaxis Antimicrobiana

La infección sigue siendo la principal causa de muerte en pacientes con aplasia medular, por lo que la prevención y el tratamiento de las complicaciones infecciosas condicionan el pronóstico de estos pacientes. La terapia empírica inicial de un paciente con AA y fiebre debe ser de amplio espectro. Los pacientes con AA severa presentan largos periodos de neutropenia profunda, y, por lo tanto, un incremento de riesgo de infecciones fúngicas. <sup>(1,9)</sup>

Se recomienda utilizar lo siguiente:

- Fluoroquinolonas: se prefieren como antibióticos profilácticos.
- Fluconazol, itraconazol o posaconazol: se recomiendan para la profilaxis antimicótica.
- Profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii*: Trimetopin sulfametoxazol a 5mg/kg/día, lunes y jueves cuando linfocitos estén <1000/mm<sup>3</sup>. <sup>(6)</sup>

### 11.6.3 Tratamiento de sobrecarga de hierro

La sobrecarga de hierro es reconocida como un factor de mal pronóstico para un trasplante alogénico y la supervivencia global, ya que, depositándose en tejidos cardíacos, hepáticos, entre otros, puede causar efectos secundarios y promover a procesos infecciosos, principalmente bacterianos y fúngicos. Por ello, la terapia de quelación debe tenerse en cuenta en un paciente con anemia aplásica con niveles de ferritina sérica >1.000 µg/L o que haya recibido más de 20 concentrados de hematíes. <sup>(1)</sup>

Fármacos:

- Deferoxamina.
- Deferasirox fácil de usar y seguro.
- Eltrombopag puede también tener efecto quelante férrico.

Se plantea la flebotomía en pacientes con terapia inmunosupresores y con sobrecarga de hierro en trasplantados alogénicos en remisión. <sup>(1)</sup>

## **12. CRITERIOS DE INGRESO**

- Requerimientos transfusionales:
  - Paquete globular: anemia sintomática.
  - Plaquetas: sangrado amenazante de la vida.
- Neutropenia y fiebre.
- Administración de GAT.
- Preparación para trasplante de precursores hematopoyéticos.
- Enfermedad del suero relacionada a GAT.
- Enfermedad injerto contra hospedero.
- En pacientes embarazadas: cualquier condición que ponga en riesgo la vida de la madre o el feto.

## **13. CRITERIOS DE EGRESO**

- Mejoría clínica con relación a la presencia de infección, ante la gravedad de la misma.
- Mejoría clínica ante la presencia de enfermedad del suero o enfermedad injerto contra hospedero.
- Cese del cuadro hemorrágico.
- Mejoría de niveles hemáticos.

## **14. ORIENTACIÓN AL PACIENTE Y FAMILIA**

Deberán educarse tanto el paciente como la familia para la toma de decisiones sanitarias que permitan favorecer la prevención de complicaciones, así como el manejo oportuno de los eventos adversos relacionados al tratamiento:

- Indicar al paciente que acuda a una emergencia si presenta fiebre y neutropenia, sangrado amenazante de la vida, anemia sintomática.
- Explicar al paciente como reconocer la enfermedad del suero y de injerto contra hospedero.
- Explicar al paciente los efectos secundarios de los fármacos (ej. ciclosporina).
- Indicar cómo prevenir infecciones.
- Educación sobre salud reproductiva.
- Educación sobre la nutrición.
- Explicar sobre el manejo adecuado de comorbilidades.

- Apego en el cumplimiento de los medicamentos de uso oral, tales como ciclosporina, corticosteroides y Eltrombopag como han sido prescritos por su médico.
- Explicar al paciente o familiar que en caso de TCPH no aplican las recomendaciones normales de vacunación para pacientes inmunodeprimidos y es importante considerar:<sup>(10)</sup>
  - La vacunación de los contactos familiares (convivientes) de ser posible, antes del trasplante.
  - Algunas vacunas (como las atenuadas) están contraindicadas durante los 24 meses posteriores al trasplante y siempre que exista enfermedad de injerto contra huésped (EICH) o si el paciente está recibiendo tratamiento inmunosupresor.
  - Las vacunas inactivadas y toxoides no tienen contraindicaciones especiales. En general se administrarán a partir de los 6 meses del trasplante, independientemente de la existencia de EICH.
- Ofrecer educación al paciente y sus familiares respecto a los riesgos de clonalidad benigna o maligna relacionada a tratamiento y enfermedad de base.

## 15. INDICADORES

Para medir el cumplimiento a la implementación del Protocolo de Manejo de Anemia Aplásica se debe recolectar información para dar respuesta a los indicadores siguientes:

Proceso de atención	Indicador
Diagnóstico/Manejo	Porcentaje de pacientes diagnosticados con Anemia Aplásica que recibieron terapia Eltrombopag de acuerdo a lo establecido en el protocolo.
	Porcentaje de pacientes diagnosticados con Anemia Aplásica que recibieron terapia inmunosupresora de acuerdo a lo establecido en el protocolo.
	Porcentaje de pacientes diagnosticados con Anemia Aplásica que reciben terapia de segunda línea por recaída de acuerdo a lo establecido en el protocolo.
	Porcentaje de pacientes en seguimiento con respuesta total o parcial 4 meses después de iniciada la terapia inmunosupresora.

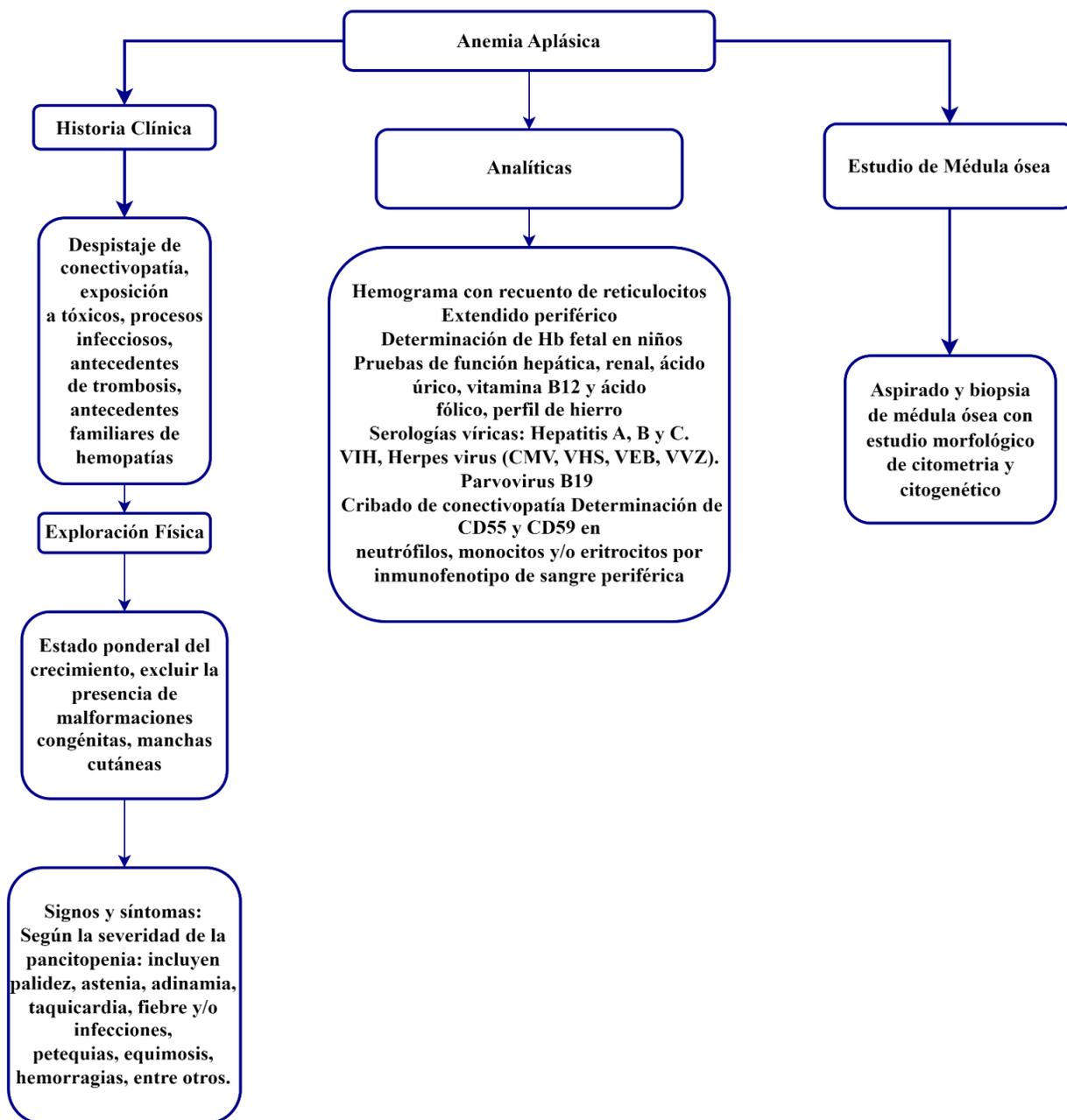
## 16. BIBLIOGRAFÍA

1. Solano-Vercet C, Vázquez-López L, Sanz-Caballer J, García-Cadenas I, et al. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las insuficiencias medulares. [Internet] Madrid: Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular; 2019 [Citado 29 de septiembre 2021]. Disponible en:  
[https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2019/03/20/Guia\\_GETH\\_Diagnostico\\_Tratamiento\\_Insuficiencias\\_Medulares\\_vFINAL\\_OK\\_con\\_bandera.pdf](https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2019/03/20/Guia_GETH_Diagnostico_Tratamiento_Insuficiencias_Medulares_vFINAL_OK_con_bandera.pdf)
2. Montané E, Ibáñez L, Vidal X, et al. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. [Internet] abril 2008. vol. 93 No. 4. Disponible en:  
<https://haematologica.org/article/view/4811>
3. Bakhshi S. The Pathophysiology of Acquired Aplastic Anemia: Current Concepts Revisited. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet] . 2018 [citado 29 septiembre 2021] ;32(4):581-594. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6538304/pdf/nihms-966495.pdf>
4. Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, et al. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. [Internet]. Italia: Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP) 2015: Blood Cells, Mol Dis. Vol. 55, Issue 1,40-47 Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1079979615000674?via%3Dihub>
5. Young NS. Aplastic anemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2018. [citado 29 septiembre 2021] 379(17):1643-1656. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6467577/>
6. Oliva S, Mancía de Reyes AG, Fu L, et al. Recomendaciones AHOPCA: para Diagnóstico, Tratamiento con Terapia Inmunosupresora y Seguimiento de Anemia Aplásica Ideopática Grave (AAG) y Muy Grave (AMMG) en edad pediátrica. [Internet]. 2019. [citado 29 septiembre 2021]. Disponible en:  
<https://www.forfunding.intesasanpaolo.com/DonationPlatform-ISP/rest/application/commonFile/2728dcae-8c2b-4c93-b24c-4287d984f261-3360>.
7. Robledo Barrios IM. Anemia aplásica: un nuevo reto farmacológico en la práctica clínica. *cysa* [Internet]. 9 de marzo de 2023 [citado 9 de marzo de 2023];7(1):37-46. Disponible en: <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/2771>

8. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios [Internet]. España. Prospecto timoglobulina 5mg/ml polvo para solución para perfusión 2019 [citado 6 julio 2021]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/62650/Prospecto\\_62650.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/62650/Prospecto_62650.html)
9. Elena G, Milovic V, Ramos A, Rossi B de los M, Watman N. Síndromes de Fallo Medular. [Internet] Argentina: Sociedad Argentina de Hematología 2019 [Citado 29 de septiembre 2021]. Disponible en:  
[http://www.sah.org.ar/docs/2019/Sindromes\\_de\\_Fallo\\_Medular.pdf](http://www.sah.org.ar/docs/2019/Sindromes_de_Fallo_Medular.pdf)
10. Campins M, Martínez X, Cossio Y, Bayas JM. Protocolo de vacunación en pacientes trasplantados de órganos hematopoyéticos. Soc Española Med Prev Salud Pública e Hig. Published online 2012:1-11. Disponible en: <https://www.sempspsgs.es/es/-7-Prevencion-de-la-enfermedad-a-nivel-individual/21-Protocolo-de-vacunacion-pacientes-con-trasplante-de-organo-hematopoyetico.htm>

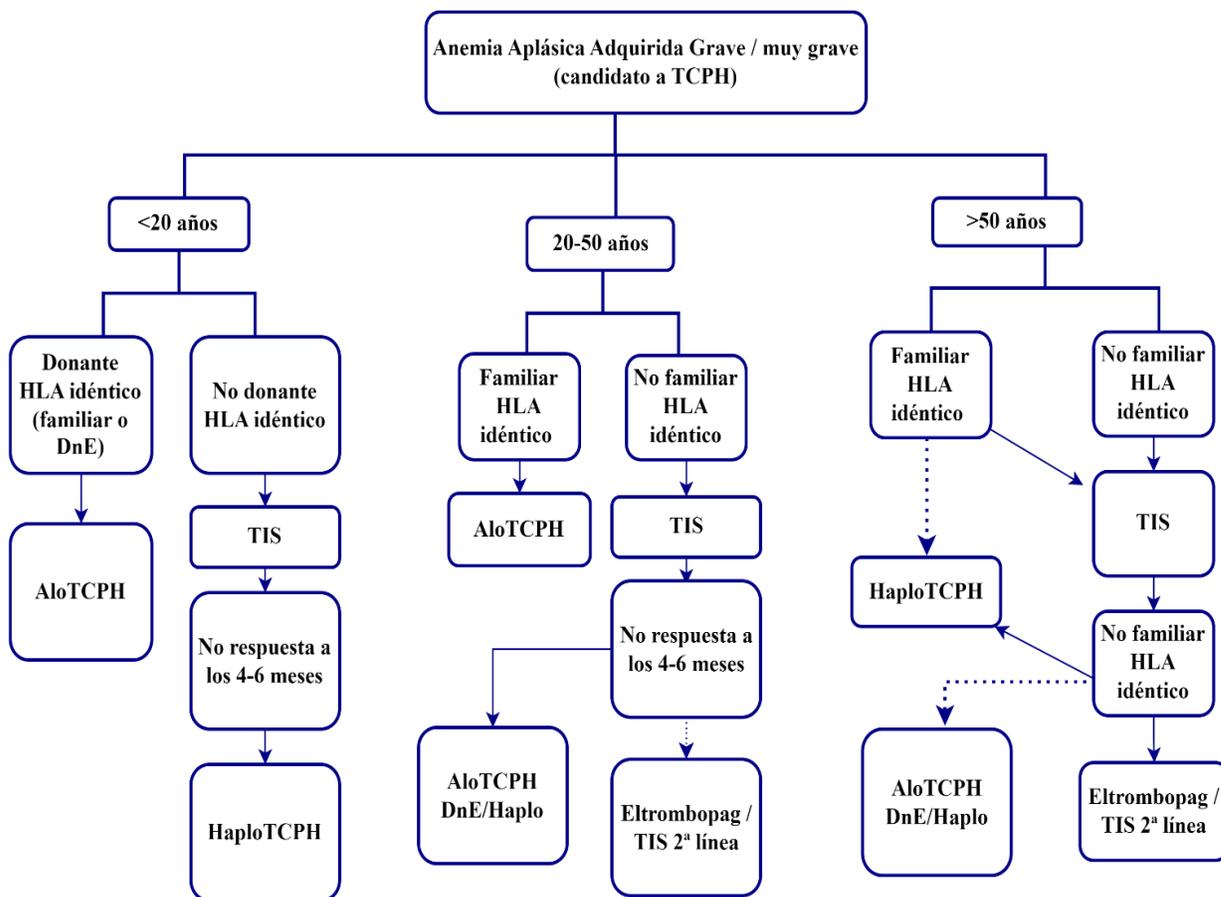
## 17. ANEXOS

### Anexo A: Algoritmo de Diagnóstico de AA



Fuente: Adaptado por SODOHEM de Solano-Vercet C, Vázquez-López L, Sanz-Caballer J, García-Cadenas I, et al. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las insuficiencias medulares y Oliva S, Mancía de Reyes AG, Fu L, et al. Recomendaciones AHOPCA: para Diagnóstico, Tratamiento con Terapia Inmunosopresora y Seguimiento de Anemia Aplásica Ideopática Grave (AAG) y Muy Grave (AMMG) en edad pediátrica. <sup>(1,6)</sup>

## Anexo B: Recomendaciones de tratamiento para Anemia Aplásica



Fuente: Solano-Vercet C, Vázquez-López L, Sanz-Caballer J, García-Cadenas I, et al. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las insuficiencias medulares.<sup>1</sup>



Av. Héctor Homero Hernández V., Esq. Av. Tiradentes,  
Ensanche La Fe, Santo Domingo, D.N. C.P.10514  
Teléfono: (809) 541-3121  
[www.msp.gob.do](http://www.msp.gob.do)  
RNC. 401-00739-8

SANTO DOMINGO REPÚBLICA DOMINICANA

