



PROTOCOLO DE TRATAMIENTO
APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA
SEVERA Y MUY SEVERA EN PEDIATRÍA

Tabla de contenido

COMITÉ CIENTÍFICO DEL PROTOCOLO DE TRATAMIENTO	5
INTRODUCCIÓN	9
CONTEXTUALIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD EN COLOMBIA.....	12
JUSTIFICACIÓN DEL PROTOCOLO	14
OBJETIVOS GENERALES	15
POBLACIÓN DE IMPACTO DIRECTO	16
FISIOPATOLOGÍA DE LA APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA SEVERA Y MUY SEVERA.....	17
Plan diagnóstico (*).....	23
PLAN DE TRATAMIENTO:	29
PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO	30
DESCRIPCIÓN TERAPIA INMUNOSUPRESORA TRIPLE (TIS) (23-30).....	31
Ciclosporina A (CsA).....	31
Definición de Recaída.....	38
Criterios de recaída	38
Indicaciones para tratamiento de rescate	38
Reevaluación antes del rescate	38
Historia natural	40
Indicaciones de tratamiento	40
Transfusión de glóbulos rojos:.....	41
Transfusión de plaquetas:	42
Evaluación de sobrecarga de hierro.....	43
Indicaciones.....	43
Agentes quelantes	43
TRATAMIENTO ANTIINFECCIOSO	44
Consideraciones generales	45
Indicaciones específicas de profilaxis.....	45

Monitoreo viral	46
Recomendaciones adicionales.....	46
Consideraciones generales	46
Recomendaciones por situación clínica	46
Tratamiento inmunosupresor	47
Protocolo de seguimiento.....	48
Criterios de alarma	48
DESCRIPCIÓN DE LA TERAPIA CON TRASPLANTE	49
ANEXO 1. ESTUDIOS GENÉTICOS AVANZADOS PARA FALLO MEDULAR	58
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:.....	60

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Criterios para sospecha diagnóstica de aplasia medular.

Tabla 2. Clasificación criterios Camitta para aplasia medular.

Tabla 3. Dosis de eltrombopag en aplasia medular en pediatría.

Tabla 4. Tipos de regímenes de acondicionamiento empleados en pacientes con aplasia medular adquirida.

Tabla 5. Tipos de acondicionamientos más empleados según el tipo de trasplante.

Tabla 6. Consideraciones generales con respecto a la administración del ATG.

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Patogenia de la aplasia medular inmune.

Figura 2. Abordaje diagnóstico aplasia medular severa y muy severa.

Figura 3. Manejo de la aplasia medular severa y muy severa.

Figura 4. Esquema de la terapia de inmunosupresión.

LISTADO DE ANEXOS

Anexo 1. Estudios genéticos para fallo medular.

COMITÉ CIENTÍFICO DEL PROTOCOLO DE TRATAMIENTO 2026

Martha Ligia Piña Quintero

Presidenta de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología
Pediátrica (ACHOP)
Junta Directiva 2025-2026

Coordinador del protocolo:

Carlos Alberto Pardo González

Especialista en oncohematología pediátrica
Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia, HOMI
Profesor Departamento de Pediatría
Universidad Nacional de Colombia
Dirección: Avenida Caracas # 1 -13, Bogotá
Teléfonos: +57 (601) 381 19 70
Correo electrónico: capardogo@unal.edu.co

Diego Medina Valencia

Especialista en oncohematología pediátrica
Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos
Hospital Universitario Fundación Valle del Lili, Cali
Profesor de la Facultad de Salud, Programa de Medicina
Universidad ICESI
Dirección: Carrera 98 # 18 - 49
Teléfono: + 57 (602) 331 90 90. Ext.: 5719
Correo electrónico: diego.medina@fvl.org.co

Alexis Antonio Franco Moreno

Especialista en oncohematología pediátrica
Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos
Hospital Universitario Fundación Valle del Lili, Cali
Profesor de la Facultad de Salud, Programa de Medicina
Universidad ICESI
Dirección: Carrera 98 # 18 - 49
Teléfono: +57 (602) 331 90 90. Ext.: 5719
Correo electrónico: alexis.franco@fvl.org.co

Diego Iván Estupiñán Perico

Especialista en Oncohematología pediátrica

Clínica San Luis

Dirección: Calle 48 # 25-56. Piso seis, Bucaramanga, Santander

Teléfonos: +57 (607) 643 00 26, +57 311 4270 25

Correo electrónico: diegoestupinan@gmail.com

Kelly Paz Amador

Especialista en Oncohematología pediátrica

Hospital Internacional de Colombia

Dirección: Km 7, vía Piedecuesta, Santander

Teléfono: +57 300 735 45 97

Correos electrónicos: komppis4@gmail.com kellypaz@fcv.org.co

Nadime Osorio Name

Especialista en oncohematología pediátrica

Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia, HOMI

Teléfono: +57 300 431 43 25

Correo electrónico: osorionadime@gmail.com

Francy Helena Ortiz Baquero

Especialista en oncohematología pediátrica

Clínica Infantil Colsubsidio

Dirección: Calle 67 n.º 10-67

Teléfono: +57 (601) 746 73 10

Correo electrónico: fhortiz09@gmail.com

Martha Liliana Barragán Sabogal

Especialista en oncohematología pediátrica

Clínica de Occidente

Dirección: Avenida 18 a norte # 5n-35, Cali

Teléfono: +57 318 889 65 21

Correo electrónico: mlilianitabarragan@gmail.com

Ángela María Trujillo Gaviria

Especialista en oncohematología pediátrica

Clínica las Américas AUNA

Diagonal 75B #2A-80/140, Medellín

Teléfono: +57 314 889 86 16

Correo electrónico: angela.trujillo@auna.org

Laura Niño Quiroga

Especialista en oncohematología pediátrica

Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia, HOMI

Dirección: Avenida Caracas # 1 -13
Teléfonos: +57 (602) 381 19 70
Correo electrónico: ininoq@unal.edu.co

Diana Marcela Muñoz Caluce

Enfermera
Centro de Investigaciones Clínicas
Hospital Universitario Fundación Valle del Lili, Cali
Dirección: Cra. 98 #18-49
Teléfono: +57 (602) 3319090. Ext.: 4022
Correo electrónico: diana.munoz@fvl.org.co

Luis Antonio Morales Muñoz

Candidato Doctorado Ciencias Biomédicas
Universidad Nacional de Colombia
Teléfono: +57 317 855 22 17
Correo electrónico: luismoralesm@gmail.com

Angélica María Delgado Beltrán

Residente de la Especialización en Oncohematología pediátrica
Universidad Nacional de Colombia
Teléfono: +57 300 215 12 57
Correo electrónico: andelgadob@unal.edu.co

Juan Carlos Vallejo Llamas

Oncohematólogo pediatra
Hospital Universitario Donostia
Coordinador del Pethema
Miembro de la Sociedad Española de Hematología y Hemostasia SEHH
Correo electrónico: carlosvallej@gmail.com
Asesor internacional

ABREVIATURAS:

AA	Anemia aplásica
AAS	Anemia aplásica severa
AANS	Anemia aplásica no severa
ATG	Globulina antitimocítica
RAN	Recuento absoluto de neutrófilos
SG	Supervivencia global
SLE	Sobrevivencia libre de evento
TIS:	Terapia inmunosupresora
TPH:	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
RC:	Respuesta completa
ARP:	Adecuada respuesta parcial
PRP:	Pobre respuesta parcial
NR:	No respuesta
EICH:	Enfermedad injerto contra huésped
ICT:	Irradiación corporal total
CsA:	Ciclosporina
SMD:	Síndrome mielodisplásico
LMA:	Leucemia mieloide aguda
HPN:	Hemoglobinuria paroxística nocturna
HLA:	Antígeno leucocitario humano

INTRODUCCIÓN

Los síndromes de falla medular constituyen un grupo heterogéneo de patologías que conllevan a insuficiencia medular.

La etiología se puede identificar en aproximadamente el 30% de los casos:

- Causas genéticas asociadas a un síndrome establecido (15%): Las principales incluyen anemia de Fanconi, disqueratosis congénita y síndrome de Shwachman-Diamond, entre otras.
- Otras causas identificables (15%): Exposición a fármacos y agentes químicos, hepatitis viral, otras infecciones y enfermedades de naturaleza autoinmune.
- Etiología indeterminada (70%): Aunque no se logra determinar una causa específica, existe evidencia creciente de que el mecanismo subyacente es consecuencia de un fenómeno autoinmune favorecido por diferentes haplotipos HLA con causas genéticas de más difícil determinación (1-2-3).

La anemia aplásica (AA) adquirida se caracteriza por la disminución en la producción de los componentes celulares sanguíneos: leucocitos, eritrocitos y plaquetas.

Actualmente, las citopenias se atribuyen a una alteración inmunológica mediada por linfocitos T y citocinas que afecta la hematopoyesis, produciendo lesión directa en las células progenitoras y en el microambiente de la médula ósea. La AA puede manifestarse inicialmente como citopenia de una línea celular (anemia, leucopenia o trombocitopenia), bicitopenia o pancitopenia. La severidad de estas citopenias permite clasificar el grado de AA en: anemia aplásica no severa (AANS), anemia aplásica severa (AAS) y muy severa, lo cual determina la estratificación terapéutica.

Las AAS requieren diagnóstico y tratamiento oportunos para disminuir la mortalidad, siendo las principales causas de muerte la hemorragia y las infecciones.

En el abordaje inicial para el diagnóstico de AA adquirida, la historia clínica y el examen físico completo orientan el enfoque clínico. Adicionalmente, se deben solicitar estudios de autoinmunidad e infecciosos para identificar etiologías secundarias. Finalmente, el cariotipo con fragilidad cromosómica y los estudios moleculares permiten descartar la anemia aplásica constitucional.

Una vez establecido el diagnóstico de AA adquirida, se dispone actualmente de dos grandes opciones terapéuticas con intención curativa: la terapia inmunosupresora (TIS) y el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

Tradicionalmente, el enfoque terapéutico recomendado es el trasplante con donantes HLA-idénticos, el cual presenta tasas de supervivencia global (SG) del 90%. Cuando este no está disponible, se utiliza la TIS basada en terapia triple: globulina antitimocítica (ATG), ciclosporina A (CsA) y, más recientemente, eltrombopag. Con esta combinación se ha reportado una SG a 5 años del 93%, aunque con respuesta completa (RC) en solo el 60% de los pacientes y aparición de anomalías clonales tardías en el 7% (2-3-5).

Estudios recientes utilizando trasplante haploidentico han reportado sobrevida libre de evento (Supervivencia global) del (77%) para TPH haploidéntico como terapia de primera línea. Con respecto a la calidad de vida a pesar del riesgo de EICH post TPH la calidad de vida es superior con TPH haploidéntico respecto a TIS. Por esta razón, algunos autores recomiendan el TPH haploidéntico como tratamiento de primera línea. Lo cual concuerda con nuestra experiencia a nivel nacional (32).

Un factor determinante para el éxito de esta terapia es su realización temprana, dentro de las primeras 8 semanas desde el diagnóstico, con tasas de SG mayores del 80% independientemente del tipo de donante. En contraste, cuando el trasplante se utiliza en segunda línea o después de los 6 meses desde el diagnóstico, las tasas de SG a 2 años se sitúan alrededor del 30% (4). En nuestro medio el tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento fue uno de los principales factores pronósticos independientemente del tipo de donante. La SG en los pacientes que recibieron un TPH antes de 90 días es mayor a los que recibieron TPH después de 90 días del diagnóstico.

En el caso de AAS y muy severa recidivante/refractaria, el tratamiento con TPH presentó SLE superior al uso de una segunda terapia inmunosupresora en análisis multivariable (2).

Lo anterior evidencia la importancia de unificar estrategias terapéuticas que sean accesibles y duraderas para el manejo de esta patología en la población pediátrica.

CONTEXTUALIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD EN COLOMBIA

Hasta la fecha, en Colombia no existe un registro nacional formal que permita determinar las características de presentación y los resultados de los tratamientos utilizados. Sin embargo, existen publicaciones descriptivas de centros de referencia nacionales que reportan los siguientes resultados:

El primer estudio publicado en el año 2020 en población pediátrica describió 10 pacientes de un centro de alta complejidad. De estos, 9/10 recibieron tratamiento con TIS, de los cuales 6/9 fueron trasplantados por ausencia de respuesta al tratamiento con donante familiar idéntico y 4 haploidénticos. Un paciente fue llevado directamente a TPH con donante idéntico (2).

La SG a 5 años en este grupo fue del 70%. Los pacientes trasplantados tuvieron una SG a 5 años de 86% en comparación con el 33% en los no trasplantados. Tres pacientes fallecieron: uno por falla multiorgánica después del TPH y dos por infección después del tratamiento con ATG sin TPH (2).

En 2021 se describieron 17 pacientes con edad promedio de 11 años y diagnóstico de AA idiopática severa y muy severa. Doce pacientes recibieron como primera línea de tratamiento inmunosupresión con ATG y CsA, en 4 se utilizó CsA sola y solo un paciente recibió trasplante de donante alogénico familiar idéntico (5).

El promedio entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento fue de 3 meses. Diez pacientes recibieron más de 20 transfusiones. Se presentó una mortalidad del 41% con una SG a 3 años del 54%.

Recientemente, un estudio multicéntrico en 2025 evaluó una cohorte de 59 pacientes que recibieron TPH alogénico entre 2011-2021. De estos, 49% fueron de donante familiar idéntico y 51% de donante familiar haploidéntico. La SG a 2 años fue del 85% y 77%, respectivamente. Este estudio demostró que el TPH con donante hermano idéntico sigue siendo el estándar de oro, pero el TPH haploidéntico con protocolos Baltimore

modificado representa una alternativa viable cuando no se dispone de donante compatible, especialmente si se realiza como primera línea de tratamiento (32).

JUSTIFICACIÓN DEL PROTOCOLO

Establecer y unificar un manejo organizado de los aspectos clínicos, diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento del niño con anemia aplásica adquirida, basado en la evidencia científica disponible y adaptado a las condiciones del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia.

OBJETIVOS GENERALES

1. Estandarizar la práctica clínica limitando las variaciones en el manejo clínico que puedan afectar la calidad de la atención del niño con AA adquirida.
2. Optimizar recursos reduciendo los costos innecesarios derivados de la variabilidad en la atención médica.
3. Mejorar el acceso a los tratamientos basados en evidencia científica para todos los pacientes pediátricos con AA adquirida en Colombia.
4. Mejorar la supervivencia global (SG), la sobrevida libre de evento (SLE) y la supervivencia libre de recaída de los pediátricos con AA adquirida mediante la implementación del protocolo de tratamiento ACHOP, 2025.

POBLACIÓN DE IMPACTO DIRECTO

La población objetivo para la aplicación de este protocolo son niños y adolescentes de ambos sexos, menores de 18 años de edad, con diagnóstico confirmado de anemia aplásica adquirida.

FISIOPATOLOGÍA DE LA APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA SEVERA Y MUY SEVERA

La anemia aplásica (AA) es una patología hematológica con alta morbimortalidad en pediatría, caracterizada por un mecanismo inmunológico que conduce a la activación de poblaciones linfocitarias, provocando una respuesta inhibitoria y/o apoptótica de la hematopoyesis en las células progenitoras pluripotenciales y, por tanto, una pancitopenia secundaria.

Con respecto a la fisiopatología de la AA, existen varios mecanismos relacionados con la presentación de esta entidad (3-9), los cuales se abordan según su etiología: congénita, adquirida con causa conocida o idiopática, siendo esta última en la que se centra esta guía.

Mecanismos fisiopatológicos

Dentro de las AA severas y muy severas adquiridas idiopáticas (70% de los casos), se describen diversos mecanismos que actúan sinérgicamente basados en las siguientes características:

- Daño autoinmune del compartimento de las células madre hematopoyéticas.
- Predisposición genética a una autorreactividad de los linfocitos T.
- Defectos intrínsecos de los progenitores hematopoyéticos (hematopoyesis defectuosa).
- Alteración del microambiente medular dado por aumento de moléculas inflamatorias, incluyendo TNF e interferón (IFN), que destruyen el lecho de las células madre.

Con respecto a la destrucción inmunológica, se ha descrito en experimentos in vitro una mayor producción de TNF e IFN- γ , junto con un aumento de células T citotóxicas con genotipo HLA-DR1501 y reducción de las células T reguladoras (CD4+, CD25+, FoxP3+) con un fenotipo de polarización TH1.

Esto constituye la base para comprender por qué los anticuerpos antilinfocíticos (ATG) y la ciclosporina A (CsA) funcionan como tratamiento

para la AA, ya que ejercen efectos inhibidores sobre las células T e inhiben la transcripción de genes de citocinas como IL-2 e interferón-gamma (IFN- γ), controlando así la desregulación inmunitaria.

El microambiente en la AA no es favorable para la hematopoyesis debido a múltiples factores que lo influyen:

- Alteraciones en las células endoteliales sinusoidales que forman parte del nicho perivascular, fundamental para la movilización y alojamiento de células madre hematopoyéticas, ayudando en su proliferación y diferenciación.
- Niveles anormalmente bajos de factores de crecimiento circulantes: eritropoyetina, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), y trombopoyetina, entre otros, que no permiten el desarrollo normal de la hematopoyesis.

Todo lo anterior provoca que las células pluripotenciales no se diferencien hacia los linajes hematopoyéticos específicos, con reducción de las células madre hematopoyéticas CD34+, constituyendo la base para entender por qué el TPH o la terapia inmunosupresora (TIS) son el estándar de oro en el manejo de esta patología (10).

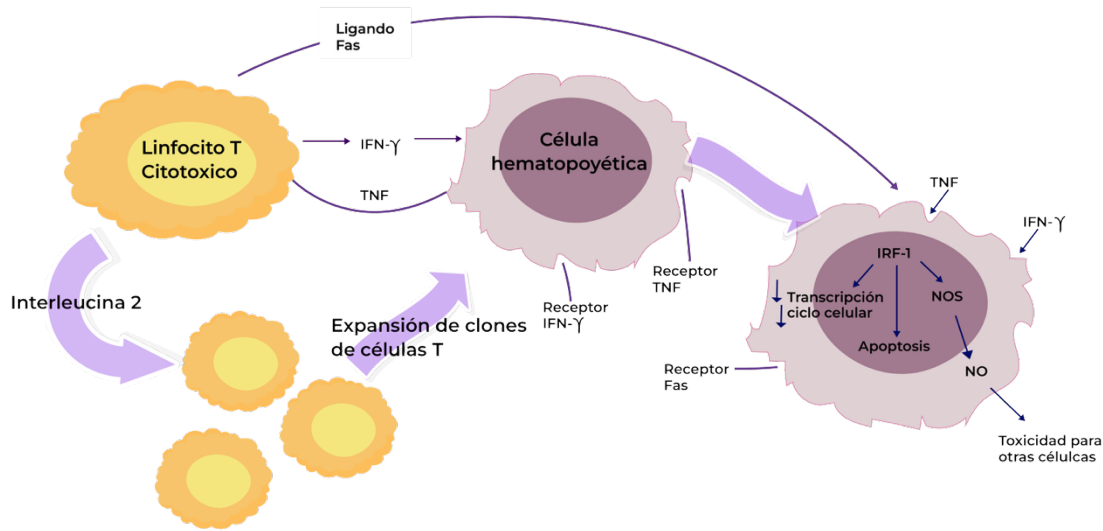


Figura 1. Patogénesis de la aplasia medular inmune. Modificada de: Young NS, Maciejewski M. N Engl J Med. 1997. (31).

Epidemiología y presentación clínica

Respecto a la edad de aparición, existen tres picos: uno de 2 a 5 años debido a trastornos hereditarios o congénitos; otro entre 20 y 25 años; y el último y más numeroso, a partir de los 55-60 años. Su presentación generalmente es subaguda, con pancitopenia en diferentes grados de severidad y complicaciones secundarias como infecciones recurrentes, oportunistas y/o manifestaciones hemorrágicas.

Pilares del tratamiento

Los pilares del tratamiento incluyen la TIS y el TPH (11-12). La elección de la primera línea depende de la edad, el grado de severidad (evaluada con los criterios modificados de Camitta) (13), la evaluación pronóstica y la disponibilidad de un donante relacionado idéntico al momento del diagnóstico.

Estudios diagnósticos

Como estudios iniciales se deben realizar:

Perfil bioquímico completo

Hemograma y recuento de reticulocitos por citometría de flujo

Estudio de médula ósea con aspirado y biopsia que confirme hipocelularidad (<25%) y ausencia de rasgos displásicos, blastos o células inmaduras, fibrosis o reticulina positiva.

Estudios citogenéticos para excluir síndromes asociados:

- Anemia de Fanconi (test de fragilidad cromosómica).
- Disqueratosis congénita (medición de longitud de telómeros).
- Monosomías asociadas a síndrome mielodisplásico (SMD) (cariotipo con bandeado G en médula ósea).

Evaluación de clones HPN

Se debe evaluar la presencia de clones para hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), ya que diferentes estudios indican que pacientes con un clon HPN asociado a la AA tienen mayor probabilidad de respuesta al tratamiento inmunosupresor y mejor pronóstico. La secuenciación de próxima generación (NGS), cada vez más utilizada, ha logrado mayor eficacia en el diagnóstico diferencial.

El acceso temprano a los servicios de salud, incluyendo la aprobación de estudios citogenéticos con tipificación HLA, resulta determinante en el curso clínico, la SG y la respuesta al tratamiento.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

En pacientes pediátricos con AA que cuenten con donante adecuado, el TPH será la primera línea de tratamiento (14).

Complicaciones principales:

- Fallo del injerto primario: incidencia del 12-17%.
- Enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónica extensa.
- Complicaciones infecciosas asociadas al período de recuperación.

Los regímenes de acondicionamiento y profilaxis para EICH varían según el tipo de donante en donante familiar idéntico los más utilizados son fludarabina, ciclofosfamida con ATG o ciclofosfamida y ATG y la profilaxis de EICH con inhibidores de calcineurina y metrotexate han resultado en mayores tasas de SG 84% y EICH en un 29% (7, 16) Para TPH haploidéntico los mejores resultados se han reportado con protocolos basados en Baltimore con ciclofosfamida post TPH (16-17-18-19-20-21-22-32) con SG entre (83%). Recientemente, el uso de ciclofosfamida post TPH se ha extendido a la profilaxis de EICH con donante familiar idéntico.

Terapia inmunosupresora

En pacientes sin donante adecuado para trasplante, la triple terapia inmunosupresora con ATG, CsA y eltrombopag será la primera opción. El intervalo entre diagnóstico e inicio de terapia está directamente correlacionado con los resultados: a menor intervalo, mayor tasa de respuesta. Idealmente, el tratamiento debe iniciarse en las primeras dos semanas posteriores al diagnóstico y máximo cuatro semanas después.

Aunque algunos estudios de países desarrollados presentan mejor SG con ATG equina, esta no se encuentra disponible en el país (24-25). Por otro lado, en países en desarrollo, incluyendo el nuestro, las SG son bajas utilizando esta estrategia (7).

Agonistas del receptor de trombopoyetina en AA severa pediátrica

En pacientes pediátricos con AAS, se recomienda la incorporación de agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RA) desde el inicio del tratamiento inmunosupresor estándar. El uso de eltrombopag, añadido desde el día 1, junto con ATG equina y CsA, ha demostrado en estudios clínicos:

Eficacia:

- Tasa significativamente mayor de RC (58%) y respuesta global (94%) a los 6 meses.
- Comparado con cohortes históricas sin eltrombopag (10% y 66% respectivamente).

- Acelera la recuperación de las tres líneas celulares.
- Mejora la celularidad medular.
- Reduce el tiempo a la independencia transfusional.

Seguridad:

- Perfil de seguridad aceptable.
- Eventos adversos manejables, principalmente transaminasemia transitoria.
- Se contempla suspensión progresiva del eltrombopag tras alcanzar RC sostenida.
- Sin embargo, no disminuye la presencia de enfermedad clonal tardía y no ha demostrado beneficio en la AAMS (31).

Seguimiento de la TIS:

- Control semanal con hemograma.
- Respuesta hematológica mantenida durante, mínimo 3 recuentos, consecutivos por al menos 28 días.
- Evaluación de respuesta a los 120 días con estudio de médula ósea.
- La mayoría de respuestas ocurren en máximo 180 días.

Es importante aclarar que, en Colombia, no contamos con registro INVIMA para el uso de ciclosporina como parte de la terapia de inmunosupresión triple indicada a nivel mundial, para aplasia medular muy severa o muy grave; dado lo anterior, dentro de las primeras opciones de manejo en nuestro país, con base a la disponibilidad de centros que realizan manejo con TPH haploidéntico y los reportes anexos de investigaciones sobre este, se propone su uso como una de las primeras opciones en el contexto de lo mencionado.

EVALUACIÓN INICIAL

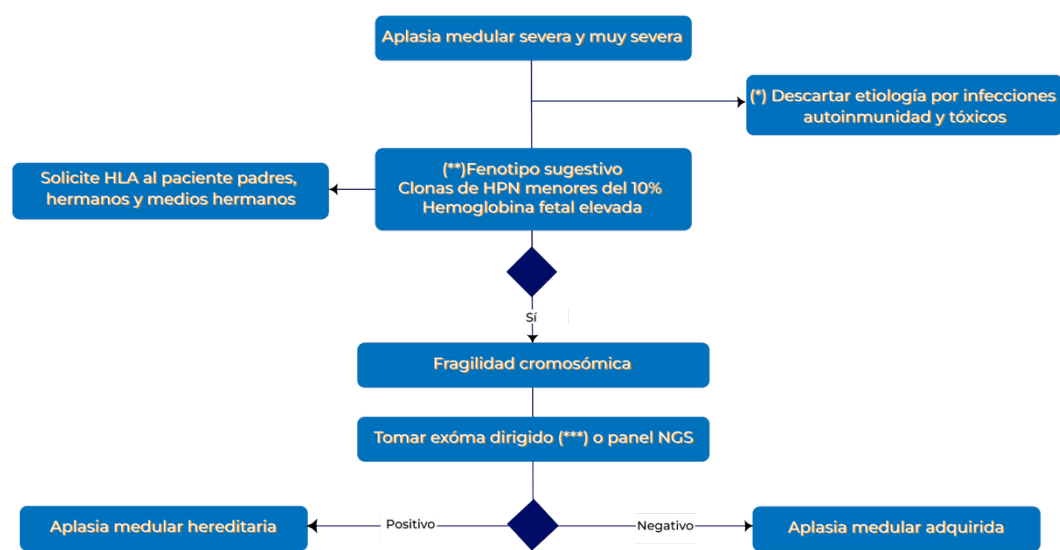


Figura 2. Abordaje diagnóstico aplasia medular severa y muy severa

Nota: en la siguiente página puede revisar a qué corresponden las nominaciones (*) (**) (***) que están en las casillas de la gráfica.

Plan diagnóstico (*)

Los criterios diagnósticos establecidos son los siguientes:

Tabla 1. Criterios para sospecha diagnóstica de aplasia medular

Criterio	Descripción
2 o más citopenias	- Hb < 10 g/dl (Anemia Normocítica, Normocrómica, Hiporregenerativa). - Conteo absoluto de Neutrófilos (CAN) < 1500/uI - Plaquetas < 50,000/uI

	Ocasionalmente, el aspirado de médula ósea puede mostrar celularidad normal debido a focos aislados de hematopoyesis activa; por esta razón, se recomienda evaluar la biopsia de médula ósea.
Médula ósea con celularidad <25% en biopsia	Se evidencia además un incremento del tejido graso y de los depósitos de hierro. En ocasiones, también puede encontrarse infiltrado linfoplasmocítico o diseritropoyesis sin otros signos de mielodisplasia. Ausencia de infiltración de MO por fibrosis, sustancias de depósito o neoplasia (12).
Otras entidades descartadas	• Anemia de Fanconi. • Hemoglobinuria paroxística nocturna. • Leucemias. • Enfermedades de depósito. • Anemia megaloblástica. • Enfermedades autoinmunes. • Freno medular por infeccioso.

Tabla 1. Adaptada del estudio de expresión de citoquinas y variabilidad genética relacionada con la respuesta al tratamiento inmunosupresor en niños con anemia aplásica adquirida. Morales D. Tesis de doctorado en Ciencias Biomédicas. Universidad Nacional de Colombia.

En consecuencia, la evaluación inicial debe incluir:

Estudios de primer línea (*)

Estudios hematológicos básicos:

- Hemograma completo: establecer presencia de citopenias.
- Extendido de sangre periférica: descartar hemólisis y corroborar citopenias.

- Reticulocitos: evaluar respuesta medular a la anemia y definir severidad.
- Coombs directo: descartar anemia hemolítica.

Estudios de coagulación:

- TP, TPT, dímero D, fibrinógeno: descartar coagulación intravascular diseminada (CID).

Estudios bioquímicos:

- Velocidad de sedimentación globular (VSG): evaluar estado inflamatorio
- PCR: descartar sepsis.
- Perfil de función hepática y renal (TGO, TGP, BUN, creatinina, uroanálisis): descartar enfermedad crónica o metabólica.
- LDH: descartar hemólisis o proliferación celular anormal.
- Haptoglobina: evaluar proceso hemolítico intravascular.

Estudios nutricionales y metabólicos:

- Ferrocínica (hierro sérico, transferrina, ferritina): descartar ferropenia.
- Ácido fólico y vitamina B12: descartar AA carencial.
- Hb fetal: puede encontrarse elevada en síndrome mielodisplásico (SMD).

Estudios inmunológicos:

- Proteínas totales e inmunoglobulinas: descartar inmunodeficiencia común variable.
- Anticuerpos antinucleares (ANAS) y anticuerpos extractables del núcleo (ENAS): descartar autoinmunidad.

Estudios infecciosos:

- Serologías: Hepatitis A, B, C, CMV, EBV, VIH, parvovirus B19.
- Prueba de tuberculina.

Estudios adicionales:

- Test de embarazo: en adolescentes.
- Tipificación extendida en banco de sangre: para transfusiones crónicas.
- Hemosiderinuria: solo si existe clon de HPN en citometría de flujo de sangre periférica.

Evaluación fenotípica (**)

Fenotipo sugestivo de síndromes genéticos: Características al examen físico que sugieren patologías de origen genético asociadas a AA:

- Anemia de Fanconi: estatura baja, alteraciones de radio y cúbito, alteraciones digitales, pelo gris, leucoplaquia oral, displasia ungueal, pigmentación reticulada de la piel, manchas café con leche.
- Otros síndromes: anemia Diamond-Blackfan, trombocitopenia con ausencia de radios, síndrome de telómeros cortos.

Estudios Imagenológicos Iniciales

- Radiografía de tórax: descartar masa mediastinal.
- Ecografía abdominal: descartar hepatoesplenomegalia.
- Ecocardiograma: valorar función cardíaca, descartar compromiso infeccioso.

Estudios de segunda línea:

Estudios de médula ósea:

- Aspirado y biopsia de médula ósea: celularidad <25% o del 25-50% con <30% de células hematopoyéticas CD34+.
- Estudio de depósitos de hierro medular.
- Cariotipo: hasta 12% de pacientes puede ser anormal sin SMD.

Estudios especializados:

- Citometría de flujo en sangre periférica: identificación de clones HPN mediante expresión de proteínas unidas a membrana por grupos glucosil-fosfatidilinositol (GPI-AP, CD59, CD55) en eritrocitos y leucocitos.

- Cariotipo para fragilidad cromosómica: con diepoxibutano o mitomicina C; en sospecha alta de anemia de Fanconi, solicitar estudio en fibroblastos.
- Estudio de histocompatibilidad: en paciente, hermanos y padres.
- Citometría de flujo de subpoblaciones: linfocitos T, B, NK para evaluación de alteraciones inmunes.

Estudios de tercera línea (*):**

Estudios genéticos avanzados:

- Estudio genético por exoma dirigido (código CUPS 908422).
- Panel de nueva generación para 175 genes de fallo medular congénito (Ver anexo 1).

CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

Se deben seguir los siguientes criterios:

Tabla 2. Clasificación según criterios de Camitta para aplasia medular

CLASIFICACIÓN	CRITERIO
ANEMIA APLÁSICA SEVERA (SAA)	Médula ósea con una celularidad <25% de lo normal Presentar al menos 2 de las siguientes condiciones Recuento neutrófilos <0.5x 10 ⁹ L Recuento plaquetas <20 × 10 ⁹ L Recuento reticulocitos <20 × 10 ⁹ L
ANEMIA APLÁSICA MUY SEVERA (VSAA)	Todos los criterios de la SAA más un recuento de neutrófilos <0.2 × 10 ⁹ /L
(NSAA)	No cumple los criterios para SAA o VSAA.

Tabla adaptada de: Camitta y Furlong (33–34).

CAN: conteo absoluto neutrófilos.

Nota aclaratoria: El protocolo es para los pacientes que se clasifiquen como anemia aplásica grave y moderada. Sin embargo, todos los pacientes con AA no severa con requerimiento transfusional frecuente se consideran pacientes de alto riesgo. Deberán ser reclasificados a la casilla de anemia aplásica muy grave o moderada y deberán ser tratados como el protocolo establecido en esta guía.

Se debe tener en cuenta que los casos no severos pueden tener una mortalidad similar o superior a las severas o moderadas a largo plazo. Por lo cual, deben tener una vigilancia estricta a largo plazo.

PLAN DE TRATAMIENTO:

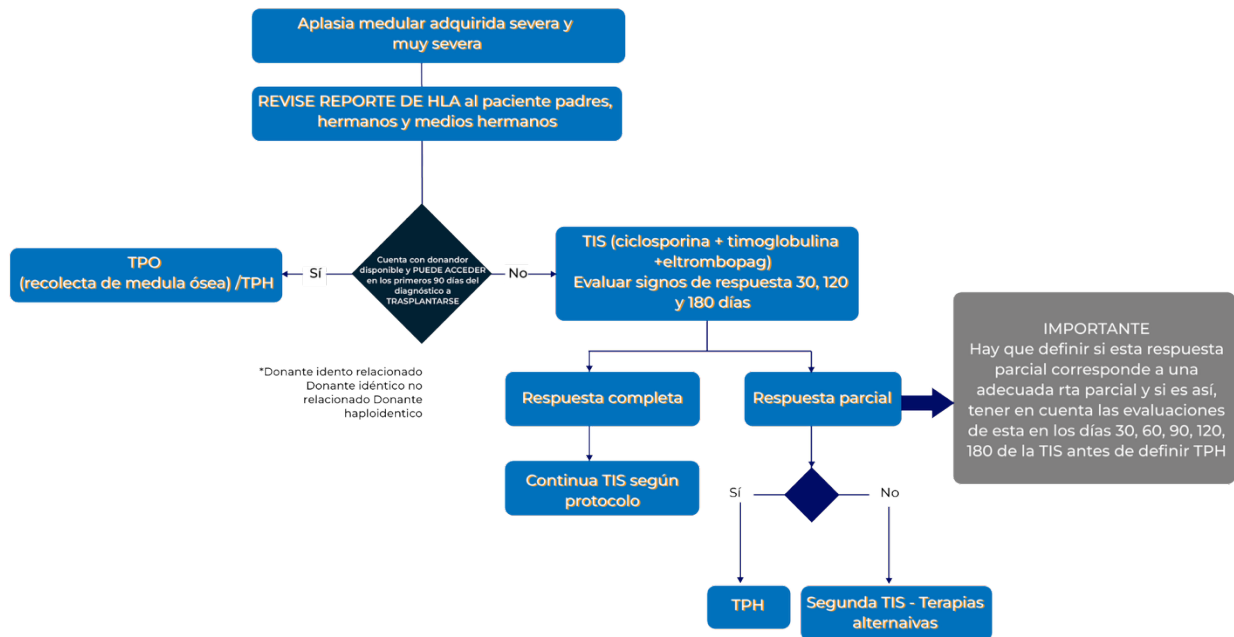


Figura 3. Manejo de la aplasia medular severa y muy severa

Nota aclaratoria: Los pacientes que se clasifiquen como anemia aplásica grave y moderada que tengan conteo de neutrófilos mayores de 500 PERO con requerimiento transfusional de GRL o plaquetas Y/O infecciones muy severas DEBEN manejarse como los pacientes clasificados como aplásica medular muy grave o muy severa.

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

Criterios de elegibilidad:

- El tratamiento de pacientes pediátricos con AA debe realizarse en centros especializados con experiencia demostrada en su manejo.
- Se recomienda un período menor de 4 semanas para establecer el diagnóstico etiológico AA, durante el cual solo se debe proporcionar terapia de soporte, evitando esteroides y minimizando el riesgo de sangrado e infección (24).

Estrategia terapéutica por disponibilidad de donante

Primera línea - TPH:

- El TPH con donante familiar HLA-idéntico se considera el tratamiento de elección (24).
- En caso de disponer de donante no familiar HLA-idéntico que permita TPH en los 90 días siguientes al diagnóstico, se podría considerar este tratamiento en primera línea (25).
- El TPH haploidéntico como tratamiento en primera línea es una opción en centros con experiencia (32).

Primera línea - TIS:

- En pacientes que no pueden someterse a TPH dentro de los 2-3 meses posteriores al diagnóstico, se debe considerar la administración de TIS (24).

DESCRIPCIÓN TERAPIA INMUNOSUPRESORA TRIPLE (TIS) (23-30)

Composición de la TIS estándar

La terapia inmunosupresora estándar actual en nuestro país (24-25) es la combinación de:

- Ciclosporina + ATG de conejo + Eltrombopag (EPAG)

Consideraciones para inicio de TIS

Tiempo crítico: Las tasas de respuesta a la TIS en niños con AAG fueron del 66%, 60%, 51%, 41% y 35% en pacientes que recibieron TIS dentro de <10 días, 11-20 días, 21-30 días, 31-90 días, >90 días después del diagnóstico respectivamente ($p = 0.02$). Por tanto, es esencial comenzar la TIS lo antes posible, después del diagnóstico (idealmente antes de las dos semanas y máximo en las primeras cuatro) (23).

Requisitos hospitalarios:

- El paciente debe estar hospitalizado para inicio del tratamiento.
- La administración de ATG requiere acceso venoso central, preferiblemente de al menos dos lúmenes, sin reservorio para disminuir el riesgo de infecciones.

PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN

Ciclosporina A (CsA)

Dosificación:

- Vía oral (preferida): 3 mg/kg cada 12 horas.
- Vía intravenosa: 1.5 mg/kg cada 12 horas (si no es posible vía oral).

Monitoreo:

- Niveles séricos a las 48-72 horas del inicio.
- Extracción de muestra 30 minutos antes de la siguiente dosis, si está recibiendo por vía intravenosa, la muestra se debe tomar en el lugar contrario a donde se está administrando.

- Mantener niveles entre 100-200 ng/mL por análisis sérico.
- Vigilancia estrecha con compromiso renal o uso concomitante de azoles de espectro extendido.

Efectos adversos frecuentes: Hipertensión, hipertrichosis, hiperplasia gingival, insuficiencia renal, hipomagnesemia.

Globulina Antitimocítica (ATG)

ATG Equina (primera opción):

- Dosis: 40 mg/kg/día IV durante 4 días.
- Infusión: Primeros 100 ml del primer día en 1 hora, si no hay reacción adversa, continuar en infusión de 4-24 horas según criterio clínico.

ATG de Conejo (segunda opción):

- Dosis: 3.75 mg/kg/día IV durante 5 días.

Premedicación obligatoria (30 minutos antes de ATG y a las 6 horas si continúa perfusión):

- Acetaminofén: 15 mg/kg/dosis cada 6 horas durante días de infusión.
- Antihistamínico: Hidroxicina 0.5 mg/kg/dosis cada 12 horas por 5 días o clorfenamina 0.1 mg/kg/dosis cada 8 horas.
- Ondansetrón: 5 mg/m²/dosis cada 8 horas.
- Metilprednisolona: 1 mg/kg IV diario por 5 días, luego prednisolona 1. mg/kg/día VO dividida en 3 dosis hasta día 14. Reducir gradualmente 50% cada 5 días, hasta suspender en día 29.

Consideraciones especiales:

- Monitorizar conteo plaquetario cada 12 horas, mantener $\geq 20 \times 10^9/L$ con transfusiones.
- No iniciar si hay inestabilidad hemodinámica.
- Idealmente el paciente debe estar afebril.

Efectos adversos frecuentes:

- Reacción infusional: fiebre, escalofríos, hipotensión, dificultad respiratoria.
- Enfermedad del suero (días 5-10): rash cutáneo, fiebre, malestar general, artralgias. En formas graves: hipotensión, diarrea sanguinolenta, hepatoesplenomegalia con linfadenopatías (26)

Eltrombopag

Dosificación pediátrica por peso y edad:

La siguiente tabla resume las dosis recomendadas de eltrombopag para pacientes pediátricos con anemia aplásica severa, según los rangos de edad y peso utilizados en el estudio de referencia publicado en The New England Journal of Medicine (2017). Estas dosis deben ajustarse según respuesta clínica, perfil de seguridad y exposición farmacocinética individual.

Tabla 3. Dosis de eltrombopag en aplasia medular en pediatría

Grupo Etario	Dosis Recomendada	Observaciones
2 a 5 años	2.5 mg/kg/día	Administrar una vez al día. Ajustar si hay toxicidad hepática.
6 a 11 años	75 mg/día	Dosis independiente del peso.
≥12 años	150 mg/día	Dosis plena en adolescentes. Ajustar si hay toxicidad.
Pacientes de origen asiático (todos los grupos).	50% de la dosis estándar.	Debido a mayor exposición farmacocinética.

Factores estimulantes de colonia

Indicaciones y dosificación:

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) solo deben administrarse a pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $< 0.5 \times 10^9/L$ el día 1 de la TIS, a una dosis de $5 \mu g/kg/día$ por vía subcutánea o intravenosa según las instrucciones del fabricante.

La mayor recomendación es la aplicación en el contexto de sepsis y fallo multiorgánico por lo cual no se puede recomendar como una terapia estándar fuera del contexto anteriormente descrito.

Consideraciones importantes:

- La administración de G-CSF pegilado no se ha evaluado en este contexto y, por tanto, no se puede recomendar.
- Los pacientes con un RAN $\geq 0.5 \times 10^9/L$ el día 1, que posteriormente desarrollen neutropenia grave, no deben recibir G-CSF.

Protocolo de ajuste de dosis:

- Si hay respuesta (RAN $> 0.5 \times 10^9/L$) el día 28 (o en cualquier momento posterior): reducir dosis gradualmente
- Si el recuento de leucocitos vuelve a disminuir a $0.5 \times 10^9/L$: reiniciar dosis original de $5 \mu g/kg/día$
- Dosis máxima: No se recomienda dosis mayor a $5 \mu g/kg/día$
- Duración máxima: Todos los pacientes deben suspender G-CSF máximo al día 60 (23)

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

Debido a que la respuesta hematológica a la TIS no se produce hasta los 3 meses, la respuesta debe evaluarse el día 120 desde el inicio del tratamiento. Se debe realizar un hemograma completo con reticulocitos, aspirado y biopsia de médula ósea, cariotipo y búsqueda de clones de HPN. La respuesta hematológica debe confirmarse mediante al menos dos o tres hemogramas realizados sin uso concomitante de G-CSF (24).

Cronograma de Seguimiento Hematológico

Hemograma para evaluación de respuesta:

- Día 30, día 60, día 90, día 120, día 180, día 240, día 360.
- 1 año y 6 meses, 2 años.
- Posteriormente, una vez al año.

Consideraciones para la suspensión de ciclosporina

La ciclosporina debe continuarse, al menos, hasta el día 180. Una vez que se alcance la remisión completa, no se debe retirar hasta completar mínimo 12 meses de remisión completa, y posteriormente, se puede iniciar el retiro con descenso progresivo que puede abarcar un año más (23).

Definición de respuesta

RESPUESTA COMPLETA (RC)

Criterios hematológicos:

- Hemoglobina:
 - 0.5-2 años: 10.5 g/dL
 - 2-14 años: 11.5 g/dL
 - ≥ 15 años: 12.0 g/dL (mujeres), 13.0 g/dL (hombres)
- Plaquetas: $\geq 150 \times 10^9/L$
- Neutrófilos: $> 1.5 \times 10^9/L$

ADECUADA RESPUESTA PARCIAL (ARP)

Se deben cumplir todos los criterios siguientes:

- Independencia de transfusión (tanto glóbulos rojos como plaquetas)
- Hb > 6 g/dL
- Plaquetas: $\geq 50 \times 10^9/L$
- Neutrófilos: $> 1.0 \times 10^9/L$

POBRE RESPUESTA PARCIAL (PRP)

Se deben cumplir todos los criterios siguientes:

- Independencia de transfusión (tanto glóbulos rojos como plaquetas)
- Hb > 6 g/dL
- Plaquetas: $\geq 20 \times 10^9/L$
- Neutrófilos: $> 0.5 \times 10^9/L$

NO RESPUESTA (NR)

El paciente no cumple los criterios anteriores.

Criterios de confirmación de respuesta

Fechas de registro:

- Respuesta parcial: Fecha del primer hemograma completo que indique respuesta parcial, 28 días después de la última transfusión de plaquetas o glóbulos rojos.
- Respuesta completa: Cuando cumpla criterios y hayan pasado al menos 28 días desde la última transfusión.

Requisitos de confirmación: La respuesta parcial (RP) y la respuesta completa (RC) deben mantenerse durante un mínimo de 3 hemogramas consecutivos durante un período de al menos 28 días (23).

Continuación de la terapia triple TIS según el estado de respuesta

La mayoría de las respuestas se producen antes del día 180. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con una enfermedad fulminante y agranulocitosis (RAN: 0) en el momento del diagnóstico pueden tener una respuesta tardía a la TIS (> día 180), y esto debe considerarse para la decisión de realizar trasplante (23).

Criterio de alto riesgo: Los pacientes con neutropenia grave persistente ($<0.2 \times 10^9/L$) en el día 90 tienen un alto riesgo de mortalidad, por lo tanto, en este caso se debe proceder al TPH.

Momento de evaluación de la respuesta y procedimientos

Día 90 después del inicio de la TIS:

- Sin respuesta de neutrófilos ($\text{RAN} < 0.2 \times 10^9/\text{L}$): TPH.
- No respuesta (NR) debido a otros parámetros pero $\text{RAN} > 0.2 \times 10^9/\text{L}$: continuar con ciclosporina A.
- Respuesta parcial (RP): continuar con ciclosporina A.

Día 120 después del inicio de la TIS:

- Sin respuesta de neutrófilos ($\text{RAN} < 0.2 \times 10^9/\text{L}$): TPH.
- NR debido a otros parámetros pero $\text{RAN} > 0.2 \times 10^9/\text{L}$: preparación del TPH y proceder al TPH si el paciente todavía está en NR el día 180.
- RC, ARP o PRP: continuar con ciclosporina A.

Día 180 después del inicio de la TIS:

- NR: TPH. Se deja a decisión individual si el TPH puede posponerse en caso de que los pacientes muestran un $\text{RAN} > 0.5 \times 10^9/\text{L}$ sin cumplir los criterios de RP.
- RP: continuar con ciclosporina A.
- RC en cualquier momento después del día 180: En pacientes con RC durante ≥ 2 meses, la ciclosporina A debe reducirse lentamente (10% por mes) con control de hemograma cada dos semanas.

Día 240 después del inicio de la TIS:

- PRP: proceder al TPH cuando esté disponible un donante alternativo idéntico al 9/10 (según la tipificación molecular de alta resolución).
- ARP: continuar con la ciclosporina A.

Día 360 después del inicio de la TIS:

- Independientemente del estado de respuesta: La ciclosporina A debe reducirse lentamente (10% por mes).

Importante: El retiro de la terapia triple (TIS) debe realizarse de forma gradual y progresiva: primero eltrombopag, luego ciclosporina, bajo estricta supervisión clínica.

DEFINICIÓN Y MANEJO DE LA RECAÍDA

Definición de Recaída

La recaída se define como la reaparición de los recuentos celulares que configuran la definición de anemia aplásica grave. En general, los recuentos sanguíneos descendentes deben documentarse en dos hemogramas consecutivos dentro de un período de 1-2 semanas. Se deben excluir otras causas de disminución de los recuentos sanguíneos.

Criterios de recaída

La recaída se define para pacientes con RC, ARP o PRP, independientemente de si están o no recibiendo ciclosporina A. Estos pacientes son candidatos a trasplante. Se puede considerar la reintroducción de ciclosporina A hasta que el TPH esté disponible (23).

TRATAMIENTO DE RESCATE

Indicaciones para tratamiento de rescate

El tratamiento inmunosupresor de rescate se reserva para aquellos pacientes que a los 4-6 meses de haber recibido tratamiento con ATG equina o de conejo respectivamente, no han alcanzado respuesta y no se consideran candidatos para un trasplante alogénico, incluido el trasplante haploidentico en situaciones individualizadas y en centros con elevada experiencia.

Reevaluación antes del rescate

Se debe evaluar de nuevo al paciente y descartar:

- Datos de evolución clonal.
- Si no se ha hecho al diagnóstico, causas congénitas de fallo medular.

Factores relacionados con peor respuesta al tratamiento inmunosupresor:

- Anemia aplásica muy grave.

- Acortamiento de los telómeros.
- Linfopenia severa.

Recomendaciones actuales

A la fecha de elaboración de este protocolo, no se recomienda un segundo ciclo de TIS para los pacientes que no responden o presentan recaída, debido a la menor eficacia y a los excelentes resultados recientes del TPH en niños (23, 27).

Para los pacientes que no son elegibles para el trasplante y no responden a TIS (refractarios/recidivantes), existen opciones de tratamiento limitadas. No existen muchos estudios comparativos para establecer claramente la superioridad de una estrategia sobre otra. Por lo tanto, la elección del mejor tratamiento debe basarse en factores determinantes importantes como la edad del paciente y las comorbilidades. En este escenario, trasplantes haploidénticos y de sangre de cordón deberán tenerse en cuenta.

Opciones terapéuticas específicas

Medicamentos NO recomendados en pediatría:

- Micofenolato mofetil: No parece ser efectivo como complemento a ciclosporina A y no se recomienda en niños.
- Dosis altas de ciclosporina: No se recomiendan como monoterapia sin TPH.
- Andrógenos: No se recomiendan en niños con AA.

Medicamentos con indicaciones específicas:

- Rapamicina/Sirolimus: No parece eficaz en el tratamiento de primera línea de AA. Se puede utilizar como alternativa a la ciclosporina en niños, solo cuando la ciclosporina A no se puede administrar por cualquier motivo, entre ellos, compromiso de la función renal.

Medicamentos en investigación:

- Alemtuzumab: Anticuerpo monoclonal anti-CD52 con algún efecto en pacientes con AA en diferentes etapas de la enfermedad, aunque los resultados deben confirmarse en ensayos más amplios. Su uso puede considerarse en edad pediátrica, solo en pacientes que recayeron después de la TIS y no son elegibles para el TPH.
- Romiplostim: En adultos se ha demostrado eficaz en el 80% de los pacientes con AA no grave o AAG refractaria cuando se administra en dosis de hasta 20 µg/kg por semana. En edad pediátrica solo se han reportado series de casos con respuesta generalmente favorable, pero en un número muy reducido de pacientes. Debido a la falta de estudios en niños, por el momento, no se puede recomendar el uso de romiplostim en AA pediátrica.

TRATAMIENTO DE FORMAS NO GRAVES

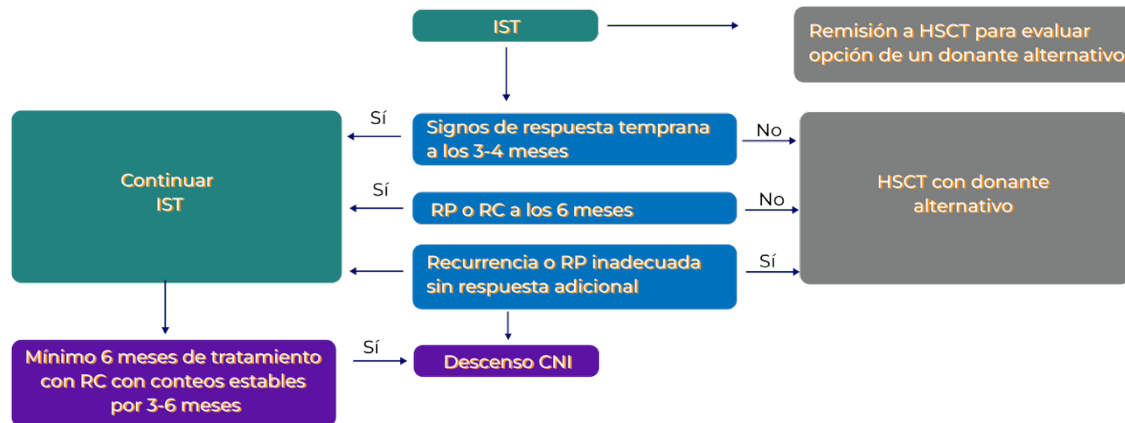
Historia natural

Las formas no graves pueden permanecer estables, evolucionar o, con menor frecuencia, resolverse espontáneamente, y no es posible definir un límite de tiempo en la probabilidad de progresión. La literatura no muestra una posición sobre el tratamiento en estos pacientes; de hecho, algunos autores sugieren solo la observación, mientras que otros proponen utilizar TIS o alternativas como eltrombopag o andrógenos.

Indicaciones de tratamiento

En la anemia aplásica no severa (AANS) con sangrado, existen requerimientos frecuentes de transfusión y alto riesgo de infección, el tratamiento está indicado como en la anemia aplásica severa (TIS y TPH).

Figura 4. Esquema de la terapia de inmunosupresión



SOPORTE

La mayoría de las afirmaciones en esta sección son derivadas de opinión de expertos, debido a la falta de estudios con alto nivel de evidencia.

TRANSFUSIONES

Transfusión de glóbulos rojos:

- Compatibilidad: Se recomienda utilizar unidades de glóbulos rojos compatibles para sistema Kell.
- Criterio restrictivo: Los requerimientos transfusionales debe ser guiados por la estrategia transfusional restringida, determinando la repercusión hemodinámica como el signo cardinal de definición en la transfusión de glóbulos rojos, dejando los niveles de hemoglobina como un factor adicional en la toma de decisiones.

Transfusión de plaquetas:

Indicaciones:

- Sangrado continuo independientemente del recuento de plaquetas.
- Recuentos $<10,000/\mu\text{l}$.
- Recuentos $<20,000/\mu\text{l}$ con fiebre concomitante.

Tipo preferido: El concentrado de plaquetas de un solo donante obtenido por aféresis es preferible frente a los concentrados aleatorios o unidades convencionales. Es deseable que estas unidades sean ABO compatibles para prevenir la hemólisis, aumentar el rendimiento y reducir la incidencia de refractariedad.

Concentrado de granulocitos

Su uso solo puede estar indicado en caso de neutropenia con infección potencialmente mortal y debe reservarse para aquellos casos raros en los que los beneficios potenciales superen los riesgos. En nuestro país este recurso no está disponible en la mayoría de los centros.

Contraindicaciones y procesamiento

Contraindicaciones:

- Productos sanguíneos de donantes relacionados: Están contraindicados porque pueden sensibilizar al receptor a antígenos leucocitarios o HLA menores del donante potencial de TPH

Procesamiento obligatorio:

- Todos los productos sanguíneos deben estar desleucocitados e irradiados para:
 - Evitar la incorporación de linfocitos residuales que causan enfermedad injerto contra huésped postransfusional.
 - Reducir el impacto de la aloinmunización.
 - Prevenir la transmisión de citomegalovirus.

Criterios para irradiación: La irradiación de hemoderivados celulares está indicada cuando el paciente está inmunosuprimido:

- Linfocitos $<1.5 \times 10^9/L$, o
- Mientras el paciente esté tomando ciclosporina u otros inmunosupresores.

TRATAMIENTO QUELANTE

Evaluación de sobrecarga de hierro

Existen métodos más confiables para evaluar el hierro parenquimatoso que el nivel de ferritina, como la concentración de hierro en el hígado, que actualmente se puede medir por métodos no invasivos de imagen. Sin embargo, el bajo costo, la facilidad de uso y la disponibilidad en todos los laboratorios favorecen el uso generalizado de la ferritina como parámetro de referencia.

Indicaciones

Se recomienda terapia de quelación de hierro en pacientes dependientes de transfusiones con ferritinas mayores a 1000 ng/ml. Dicha recomendación es particularmente relevante en estos pacientes donde la sobrecarga de hierro se asocia con un aumento de la mortalidad relacionada con el trasplante y una peor supervivencia.

Agentes quelantes

- Primera elección: Deferasirox.
- Contraindicada: Deferiprona (no está indicada en pacientes con AA debido al conocido aumento del riesgo de agranulocitosis).
- Uso limitado: Deferoxamina (se ha utilizado cada vez menos por toxicidad y pobre adherencia).
- Opción post-TPH: Flebotomía terapéutica es válida en pacientes post-trasplante con sobrecarga de hierro sin anemia grave, con recuentos hematológicos estables.

TRATAMIENTO ANTIINFECCIOSO

Epidemiología de las infecciones

Las infecciones son la principal causa de muerte en pacientes con AA. Después de 90 días desde el diagnóstico, la mortalidad puede variar de 3-10% y está relacionada con la calidad de la respuesta a la TIS y con la necesidad de TPH. En un ensayo aleatorizado, el 55% de las muertes se debieron a infecciones bacterianas o fúngicas.

Factores de riesgo infeccioso

- Deterioro de inmunidad innata: debido a neutropenia que reduce la capacidad de defensa contra bacterias y hongos.
- Terapia inmunosupresora: induce profunda depleción de linfocitos T.
- Catéteres venosos centrales: promueven la entrada de patógenos transmitidos por la piel.
- Uso de antibióticos: puede promover colonización intestinal por bacterias resistentes.

Manejo de neutropenia febril

En pacientes con AAS ($RAN < 0.5 \times 10^9/L$), el tratamiento de la fiebre sigue las indicaciones para terapia antibiótica empírica adoptada para pacientes oncohematológicos con neutropenia febril:

- Inicio inmediato de terapia antibiótica de amplio espectro.
- Previa toma de cultivos y estudios pertinentes para determinar foco de infección.
- La decisión sobre qué antibiótico usar se modifica según: epidemiología local, prevalencia de bacterias resistentes, colonización del paciente, grado de aplasia y estabilidad clínica.
- Estar alerta a la posibilidad de infección por hongos

Duración: La duración de la terapia antibiótica depende de la respuesta clínica y de la gravedad de la aplasia de médula ósea.

Uso de G-CSF en infecciones

La administración "a demanda" de G-CSF al inicio de un episodio febril en pacientes con neutropenia crónica reduce significativamente:

- La gravedad del episodio.
- La mortalidad por sepsis.
- El número y duración de las hospitalizaciones.

La eficacia parece aumentar con el inicio temprano.

PROFILAXIS ANTIMICROBIANA

Consideraciones generales

El uso de profilaxis antibiótica es controvertido debido a la aparición de bacterias resistentes o multirresistentes. No hay evidencia específica de que la profilaxis antibacteriana sea efectiva en pacientes con AA. Sin embargo, la incidencia de infecciones en pacientes con AA muy grave (RAN $<0.2 \times 10^9/L$), especialmente en los primeros 30-90 días después del diagnóstico, sugiere una estrategia de profilaxis como la utilizada en leucemia aguda.

Indicaciones específicas de profilaxis

Profilaxis antibiótica

- Considerar en: Pacientes con RAN $<0.2 \times 10^9/L$ en los primeros 30-90 días después de la ATG.

Profilaxis antifúngica

- Indicada para: Pacientes con RAN $<0.2 \times 10^9/L$ en los primeros 30-90 días después de la ATG

Profilaxis para *Pneumocystis jirovecii*

- Indicada con trimetoprim-sulfametoxazol en:
 - $CD4^+ < 400/mm^3$, o
 - Linfocitos $< 1.5 \times 10^9/L$

Profilaxis viral

- Herpes simple: Opción para pacientes seropositivos en los primeros 30-90 días tras la ATG.

Monitoreo viral

- Monitorizar semanalmente: Copias de sangre periférica de EBV y CMV durante la ATG.
- Monitorear niveles de EBV: Mediante PCR cada 2-4 semanas y estar atentos a los signos de síndrome linfoproliferativo secundario a EBV.
- Terapia con rituximab (anti-CD20): Puede prevenir la manifestación de EBV-LPD (24).

Recomendaciones adicionales

- Hisopado rectal: En pacientes con AA, la prueba para detectar colonización con organismos resistentes a los antibióticos, puede conducir a una terapia antibiótica empírica más apropiada en el contexto de fiebre.
- No usar quinolonas como profilaxis.

VACUNAS

Consideraciones generales

Uno de los principales efectos secundarios de la TIS durante la AA es la profunda depleción de linfocitos que resulta en la desaparición de la inmunidad vacunal. Hasta la fecha, no hay datos concluyentes sobre el momento de la reconstitución inmune después de la TIS.

Recomendaciones por situación clínica

Durante TIS activa

- No se recomienda la administración temprana de ninguna vacuna en pacientes que reciben TIS (ATG), debido al riesgo de recurrencia de AA después de la vacunación.

Remisión post-TIS.

- Tiempos críticos: Las vacunas deben administrarse durante la fase de remisión de la enfermedad. Un intervalo de 6-12 meses, después del final de la terapia, es suficiente para lograr una recuperación inmunológica adecuada.
- Criterios específicos: Pacientes con remisión estable de AA después de TIS durante más de seis meses y que están en terapia con dosis de ciclosporina <2.5 mg/kg/día pueden ser vacunados con antígenos inactivados/purificados, después de una cuidadosa evaluación de riesgo versus beneficio.

Post-TPH

En pacientes sometidos a TPH, se pueden utilizar las mismas indicaciones que en los protocolos de TPH para otras enfermedades hematológicas.

APOYO PSICOLÓGICO

La anemia aplásica afecta la vida de los pacientes en su aspecto físico, psicológico y social (25). Dado que la AA es una enfermedad poco común, una explicación cuidadosa sobre la naturaleza de la enfermedad, la complejidad y duración del tratamiento, el pronóstico y el impacto social es importante para los pacientes y sus familias en el momento del diagnóstico. Se recomienda siempre solicitar apoyo psicológico profesional.

FERTILIDAD Y ANTICONCEPCIÓN

Tratamiento inmunosupresor

Ninguno de los fármacos administrados durante el tratamiento inmunosupresor afecta la fertilidad. Sin embargo, en mujeres con trombocitopenia grave se recomienda evaluación por parte de

ginecología e inicio de amenorrea terapéutica para evitar metrorragias persistentes (29).

Trasplante

En pacientes candidatos a trasplante, la dosis de ciclofosfamida utilizada en el acondicionamiento, fundamentalmente cuando no está asociada a fludarabina, puede afectar la fertilidad. Se recomienda discutir este aspecto en todos aquellos pacientes en edad fértil, previo a la realización de trasplante alogénico.

SEGUIMIENTO TRAS TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Protocolo de seguimiento

Se recomienda una evaluación de la médula ósea con estudio citogenético:

- A los 6 y 12 meses de haber iniciado el tratamiento farmacológico.
- Posteriormente de manera anual.

Criterios de alarma

En caso de detectarse en el cariotipo monosomía del cromosoma 7 o la aparición de un cariotipo complejo, se recomienda la realización de trasplante alogénico, si el paciente es candidato, por el alto riesgo de evolucionar a un SMD o leucemia secundaria.

DESCRIPCIÓN DE LA TERAPIA CON TRASPLANTE

Indicaciones y criterios de selección

El TPH es el tratamiento de primera línea siempre que el paciente cuente con un donante idéntico o haploidéntico relacionado, preferentemente donante de sexo masculino ABO compatible. En caso de no contar con este donante, se debe considerar donante de sexo femenino ABO compatible. Otras opciones se deben considerar en junta médica de trasplantes.

Fuente celular preferida:

- Se prefiere obtener los progenitores hematopoyéticos de médula ósea sobre otras fuentes de células madre.
- Se recomienda el uso de células frescas sobre criopreservadas, aunque también se puede utilizar sangre periférica.
- Dosis mínima: La cantidad de progenitores debe ser superior a 2 millones de células madre hematopoyéticas (CD34+/kg), lo que favorece el injerto sin incrementar el riesgo de enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónica.

Indicaciones clínicas

Se considera de primera línea en:

- Anemia aplásica (AA) muy grave.
- AA grave o moderada con altos requerimientos transfusionales o infecciones severas recurrentes.

Se considera de segunda línea en:

- Pacientes sin respuesta a la primera terapia de inmunosupresión (TIS) entre el día 90 y 120.

Regímenes de acondicionamiento

El régimen de acondicionamiento para el trasplante debe ajustarse a los protocolos y la experiencia de cada centro de trasplante.

Donantes HLA-Idénticos

Los regímenes basados en ciclofosfamida (CFM) en una dosis acumulada de 200 mg/kg con timoglobulina a 8 ± 2 mg/kg, o con la adición de fludarabina (FLU) administrada a una dosis de 120 mg/m² en el receptor es una opción adecuada.

Trasplante haploidéntico

Se aconseja el protocolo de Baltimore modificado:

- Fludarabina: 30 mg/m² los días -6 a -2
- Ciclofosfamida: 15 mg/kg los días -6 a -5
- Timoglobulina: 2.5-3 mg/kg los días -8 a -7
- Irradiación corporal total (ICT) en dosis bajas el día -1 o melfalán a 120-140 mg/m²
- Ciclofosfamida post-trasplante (CFM post): 40-50 mg/k

Regímenes de acondicionamiento detallados

La elección individualizada del esquema de acondicionamiento es fundamental para la supervivencia y la posible curación de la enfermedad. Los principales factores que deben considerarse en su elección son el tipo de trasplante y la edad del paciente, sin olvidar su estado funcional (performance status).

Tabla 4. Tipos de regímenes de acondicionamiento empleados en pacientes con anemia aplásica adquirida

Tipo de Esquema	Ejemplo/Protocolo	Indicaciones
Intensivos clásicos	CY200-ATG10: • Ciclofosfamida (50 mg/kg/día × 4 días [-5 a -2]) • rATG (Timoglobulina®) (2.5 mg/kg/día × 4 días [-5 a -2]) • En el contexto del TNE, valorar añadir 2 Gy de ICT [día -2]*	Pacientes muy jóvenes (<20 años) sin comorbilidades.
Intensivos matizados	FLU120-CY120-ATG7.5: • Fludarabina (30 mg/m ² /día × 4 días [-5 a -2]) • Ciclofosfamida (30 mg/kg/día × 4 días [-5 a -2])* • rATG (Timoglobulina®) (2.5 mg/kg/día × 3 días [-3 a -1]) • En TNE, valorar añadir 2 Gy de ICT (-2)** FLU120-CY120-ATG5-ICT2: • Fludarabina (30 mg/m ² /día × 4 días [-6 a -3]) • Ciclofosfamida (30 mg/kg/día × 4 días [-6 a -3]) • rATG (Timoglobulina®) (2.5 mg/kg/día × 2 días [-3 a -2]) • ICT (2 Gy [-2])	Uso más frecuente en trasplantes de familiar HLA- idéntico. Mejores resultados en TNE de sangre de cordón umbilical.
Intensidad reducida	FLU120-CY50-ATG9-ICT2: • Fludarabina (30 mg/m ² /día × 4 días [-5 a -2]) • Ciclofosfamida (50 mg/kg/día × 1 día [-4]) • rATG (Timoglobulina®) (3 mg/kg/día × 3 días [-4 a -2])* • ICT (2 Gy [-1]) **FLU-CY-ATG-ICT:** • Fludarabina (30 mg/m ² /día × 4 días [-	Estándar de oro para TNE matched (HLA 10/10). Para pacientes con riesgo tóxico elevado.

	6 a -3]] • Ciclofosfamida (300 mg/m ² /día × 4 días [-6 a -3]] • rATG (Timoglobulina®) (3.75 mg/kg/día × 4 días [-6 a -3]] • ICT (2 Gy [-1])	
Intensidad reducida tipo Baltimore*****	FLU150-CY29-ATG4.5-ICT2: • Fludarabina (30 mg/m ² /día × 5 días [-6 a -2]] • Ciclofosfamida (14.5 mg/kg/día × 2 días [-6 a -5]] • rATG (Timoglobulina®) (0.5 mg/kg/día × 1 día [-9] + 2 mg/kg/día × 2 días [-8 y -7]] • ICT (2-4 Gy [-1])*****	Trasplante familiar haploidéntico

Siglas:

- Cy: ciclofosfamida.
- rATG: globulina anti-timocítica de conejo (Timoglobulina®).
- TNE: trasplante no emparentado.
- ICT: irradiación corporal total.

Notas importantes:

- También puede reducirse la Cy un poco más hasta 25 mg/kg/día × 4 días ** Parece facilitar el injerto, sin aumentar de forma significativa la toxicidad. Se recomienda valorar su adición o no en función de la edad y la comorbilidad del paciente, así como de la logística del centro *** En el estudio del NIH que difundió este esquema (Anderlini et al, 2015) hubo pacientes que recibieron, alternativamente, ATG de caballo (ATGAM®) **** Esquema de intensidad muy reducida: mayor posibilidad de fallo del injerto ***** Para trasplante familiar haploidéntico. La profilaxis de la EICH en este esquema es con tacrolimus, micofenolato mofetilo y

ciclofosfamida post ***** En pacientes que reciben el trasplante en primera línea, 4 Gy en fracción única ha demostrado tener mejores resultados.

Recomendaciones por tipo de trasplante

Tabla 5. Tipos de acondicionamientos más empleados según el tipo de trasplante

Tipo de trasplante	Intensivos clásicos	Intensivos matizados	Intensidad reducida (IR)	IR Tipo Baltimore
Familiar HLA-idéntico	✓	✓✓✓	✓	—
TNE matched (HLA 10/10)	✓	✓✓	✓✓✓	—
Familiar haploidentico	—	—	—	✓✓✓
TSCU	—	✓✓✓	✓	—
Singénico	—	—	✓✓✓	—

Leyenda: ✓ = Opción válida; ✓✓ = Opción recomendada; ✓✓✓ = Opción preferida TSCU: Trasplante de sangre de cordón umbilical

Nota: En los trasplantes mismatched (emparentados o no emparentados) no existe, a la fecha de publicación de este protocolo, un estándar de oro y el esquema de acondicionamiento debe elegirse de forma muy individualizada.

Consideraciones específicas por situación clínica

Esquemas intensivos clásicos

Los esquemas intensivos clásicos (como Cy200-ATG10) se pueden valorar en pacientes muy jóvenes (<20 años) sin comorbilidades. Algunos autores aumentan el punto de corte para considerar un esquema intensivo clásico hasta los 30 años de edad, si el paciente tiene muy buen estado general. No obstante, por ser esquemas con una toxicidad potencial importante, su empleo se ha reducido sensiblemente en los últimos años.

Esquemas intensivos matizados

Más empleados son, hoy en día, los esquemas intensivos matizados. En este tipo de esquemas, la adición de fludarabina permite reducir la dosis de ciclofosfamida (y su correspondiente toxicidad) sin incrementar significativamente los índices de fallo del injerto. El empleo de este tipo de regímenes (como el Flu120-Cy120-ATG7.5) ha aumentado sustancialmente en los últimos años en los trasplantes de familiar HLA-idéntico.

Esquemas de intensidad reducida

En la línea de reducir la mortalidad tóxica, en los últimos años se ha demostrado viable la reducción aún mayor de la dosis de ciclofosfamida sin incrementar excesivamente la incidencia de fallo del injerto. Uno de estos esquemas (Flu120-Cy50-ATG9-ICT2) se ha posicionado, a partir de estudios prospectivos del NIH, como el estándar de oro para pacientes que se someten a un trasplante no emparentado matched (HLA 10/10).

Trasplante haploidéntico

En el contexto del trasplante haploidéntico, los acondicionamientos tipo Baltimore para AA (como Flu150-Cy29-ATG4.5-ICT2) han demostrado tener los mejores resultados en series de pacientes americanos y en el territorio EBMT.

Consideraciones especiales

- Trasplantes mismatched: Se han empleado diversos esquemas intensivos y de intensidad reducida, sin que existan datos sólidos para recomendar esquemas preferentes. Los esquemas FCA (fludarabina, ciclofosfamida, globulina anti-timocítica) más dosis bajas de ICT son los más empleados
- Trasplantes singénicos: Hay experiencias sin acondicionamiento con resultado satisfactorio. Sin embargo, hoy en día, con el fin de minimizar el fallo del injerto, se recomienda el empleo de acondicionamientos de intensidad reducida.
- Alteraciones cromosómicas de alto riesgo: Deben recibir esquemas de acondicionamiento similares a los SMD (como fludarabina-busulfán o ciclofosfamida-busulfán).

Consideraciones prácticas para la administración de ATG

Tabla 6. Consideraciones generales con respecto a la administración del ATG

Aspecto	Recomendación
Vía de administración	A través de vía central.
Velocidad de infusión	Iniciar a ritmo muy lento y completar la infusión en 8-18 h (incluso en 24 h, si fuera preciso).
Premedicación IV	• Metilprednisolona: - 1er día: 3-5 mg/kg - 2º día: 2 mg/kg - 3er, 4º y 5º días: 1 mg/kg/día • Paracetamol: 1 g (o dosis equivalente en niños) • Dexclorfeniramina.
Monitoreo plaquetario	Durante los días de tratamiento con ATG, se recomienda mantener plaquetas >30,000/ μ L.
Transfusiones	Evitar la coincidencia de la transfusión de plaquetas con la administración de ATG, si fuera posible.
Efectos esperados	Tras su administración suele haber un empeoramiento transitorio de las citopenias.

Manejo de efectos secundarios del ATG

El ATG ocasiona con frecuencia efectos secundarios, generalmente leves-moderados, como:

- Fiebre
- Escalofríos
- Exantema
- Hipotensión
- Positivización del test de Coombs sin hemólisis.

Manejo: La administración de tratamiento sintomático, junto con la detención transitoria de la infusión de la droga y el reinicio de la misma con mayor lentitud, suelen ser suficientes para controlar el cuadro. Rara vez se produce una reacción anafilactoide que obligue a someter al paciente a soporte intensivo y contraindique la administración ulterior del compuesto.

Consideraciones del TPH:

- Cura 70-90%
- Factores de buen pronóstico:
- Menor edad.
- Menor intervalo entre el diagnóstico y el TPH.
- Menor número de transfusiones pre-TPH y el que se use hemoderivados irradiados.
- Menor número de Infecciones pre-TPH.
- Ausencia de TIS previo.
- Mayor grado de histocompatibilidad donante- Receptor.
- Número suficiente de células progenitoras infundidas.

Ventajas respecto a TIS:

- Menores recaídas (especialmente si el retiro de Ciclosporina (CsA) es muy lento).

- Menor incidencia de eventos clonales (SMD, LMA, HPN, alteraciones cromosómicas).
- Mejor calidad de vida aún en trasplante haploidéntico.

Desventajas respecto a TIS:

- Disponibilidad de hermano HLA idéntico <25%.
- Desarrollo de EICH crónica, sin embargo en mini haplo se han reportado tasas del 4% a dos años (30).

En general y lo más importante es que, sea cual sea la elección terapéutica, según las descripciones que hemos realizado en la guía es fundamental iniciar el tratamiento de forma PRECOZ para disminuir el daño en el lecho hematopoyético. (30).

Anexo 1. Estudios genéticos avanzados para fallo medular

-Estudio genético por exoma dirigido (código CUPS 908422).

-Panel de nueva generación para 175 genes de fallo medular congénito

Genes de anemia de Fanconi: BRCA1 (FANCS), BRCA2 (FANCD1), BRIP1 (FANCF), ERCC4 (FANCC, XPF), FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG (XRCC9), FANCI, FANCL, FANCM, MAD2L2 (REV7), PALB2 (FANCD1), RAD51C (FANCD1), RAD51 (FANCD1), SLX4 (FANCD1), UBE2T (FANCD1), XRCC2 (FANCD1).

Genes de telómeros: DKC1, NHP2 (NOLA2), NOP10 (NOLA3), RTEL1, TERC, TERT, TINF2, ACD, CTC1, PARN, STN1, NAF1, WRAP53 (TCAB1, WDR79).

Genes ribosomales: RPL5, RPL11, RPL15, RPL17, RPL19, RPL26, RPL31, RPL35A, RPS7, RPS10, RPS17, RPS19, RPS20, RPS24, RPS26, RPS28, RPS29.

Genes hematológicos adicionales: GATA1, MPL, SBDS, AP3B1, CSF3R, ELANE (ELA2), GFI1, HAX1, G6PC3, SLC37A4, USB1, VPS45, JAGN1, TCIRG1, CXCR4, GATA2, LYST, RAC2, TAZ, VPS13B, WAS, WIPF1.

Alteraciones cromosómicas: deleción 1q21 con variante RMB8A en el alelo opuesto.

Genes de síndromes mielodisplásicos: SF3B1, SRSF2, U2AF1, TET2, DNMT3A, IDH1/IDH2, ASXL1, EZH2, CBL, NRAS/KRAS, RUNX1, BCOR, TP53.

Genes de apoptosis: FAS, FASL, CASP10, TNFAIP3.

Genes de inmunodeficiencia primaria: DOCK8, CYBA, NCF1, NCF2, NCF4, CYBB, TNFRSF13C, TNFRSF13B, ICOS, CD19, CD20, CD21, CD81, CD27, CTLA-4.

Genes de receptores tipo Toll: TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, UNC93B1, IRAK4.

Genes de vías STAT: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4

Genes de inmunodeficiencia combinada: IL2RG, JAK3, IL7R, CD3D, CD3E, CD3Z, PTPRC, LAT, CORO1A, FOXP1, ADA, AK2, RAC2, LIG4, NHEJ1, PRKDC, RAG1, RAG2, DCLRE1C, RFXANK, CIITA, RFX5, RFXAP, LCK, POLD1, POLD2, UNC119, CD8A, ZAP70, TAP2, TAP1, TAPBP, B2M, REL, ICOSL, IKZF1, CD3G, RHOH, TRAC, OX40, FCHO1, RELB, ITK, DOCK2, CARD11, BCL10, IKBKB, TFRC, CD40LG, IL21R, MALT1, RELB.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Fiesco-Roa M. Síndromes de falla medular hereditarios: etiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Acta Pediátrica de México. 2021;42(4):192-207.
2. Rogers ZR, North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium. Immunosuppressive therapy for pediatric aplastic anemia: North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium study. Haematologica. 2019;104(10):1974-1983.
3. Farruggia P, Mariani E, Guarina P, et al. 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 Mol Dis. 2024;108:102860
4. Jaime-Pérez JC, González-Treviño M, Barragán-Longoria RV, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-Almaguer D. Rev Invest Clin. 2025;77(1):26-33. doi:10.24875/RIC.25000012. PMID: 40048745.
5. Pardo González CA, Linares A, Morales Muñoz LA, Uribe Botero GI, Estupiñán Peñaloza M, Chaparro Algarozaray M, et al. Aplasia medular adquirida en niños, primer registro descriptivo en un centro de referencia en Colombia. Rev Colomb Hematol Oncol 2021;8.
6. Ministerio de Salud y Protección Social (Colombia). Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el uso de componentes sanguíneos. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2016. Guía No. GPC-2016-62.
7. Medina Valencia D, Estacio M, Clarete A, Timarán S, Manzi E, Beltrán Gómez E, et al. Desenlace de los pacientes pediátricos con falla medular tratados en un centro de alta complejidad. Rev Chil Pediatr. 2020;91(4). Disponible en:
<http://revistachilenadepediatria.cl/index.php/rchped/articloe/view/1579>

8. Schoettler ML, Nathan DG. The pathophysiology of acquired aplastic anemia: current concepts revisited. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(4):581-594.
9. Young NS, Bacigalupo A, Marsh JC. Aplastic anemia: pathophysiology and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(1 Suppl):S119-125.
10. Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG, editors. Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
11. Yoshida N. Recent advances in the diagnosis and treatment of pediatric acquired aplastic anemia. *Int J Hematol.* 2024;119(3):240-7.
12. Piekarska A, Pawelec K, Szmigielska-Kapłon A, Ussowicz M. The state of the art in the treatment of severe aplastic anemia: immunotherapy and hematopoietic cell transplantation in children and adults. *Front Immunol.* 2024; 15: 1378432.
13. Kamio T, Ito E, Ohara A, et al. Relapse of aplastic anemia in children after immuno- suppressive therapy: a report from the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. *Haematologica.* 2011;96(6):814-819.
14. Dufour C, Pillon M, Socié G, Rovo A, Carraro E, Bacigalupo A, et al. Outcome of aplastic anaemia in children: a study by the Severe Aplastic Anaemia and Paediatric Disease Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol.* 2015;169(4):565-573.
15. Muñoz Villa A, Ortega Aramburu JJ, Bureo Dacal E, Badell Serra I, Madero López L, Olive Oliveras T, et al. [Allogeneic bone marrow transplantation in children with severe acquired aplastic anemia: long-term results. Spanish Group for Bone Marrow Transplantation in Children (GETMON)]. *An Esp Pediatr.* 1999;50(1):29-32.
16. Marszołek, Anna et al. "Haploidentical HSCT in the Treatment of Pediatric Hematological Disorders." *International journal of molecular sciences* vol. 25,12 6380. 9 Jun. 2024,

- 17.** Yang S, Yuan X, Ma R, Jiang L, Guo J, Zang Y, et al.
Comparison of outcomes of frontline immunosuppressive therapy and frontline haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for children with severe aplastic anemia who lack an HLA-matched sibling donor. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(5):975-980.
- 18.** Zhang Y, Huo J, Liu L, Shen Y, Chen J, Zhang T, et al.
Comparison of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes Using Matched Sibling Donors, Haploidentical Donors, and Immunosuppressive Therapy for Patients With Acquired Aplastic Anemia. *Front Immunol*. 2022;13.
- 19.** Wilfred G, Ong TC, Sh Shahnaz Sak S, Wah HK, Carlo ES, Jameela S, Mui Tan S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in severe aplastic anemia: a single centre experience in Malaysia. *Blood Cell Ther*. 2022 Apr 8;5(2):45-53. doi:10.31547/BCT-2021-018. Ecollection 2022 May 25. PMID: 36710947.
- 20.** Fu W, Gao S, Luo Y, Chen L, Chen J, Gao L, et al.
Comparison of Stem Cell Transplantation Using Unrelated, Haploidentical, and Sibling Donors for Patients with Acquired Severe Aplastic Anemia: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Transplant Cell Ther*. 2024;30(2).
- 21.** Prata PH, Eikema DJ, Afansyev B, Bosman P, Smiers F, Diez-Martin JL, et al. Haploidentical transplantation and posttransplant cyclophosphamide for treating aplastic anemia patients: a report from the EBMT Severe Aplastic Anemia Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(6).
- 22.** Gao, Mingyang et al. Similar outcomes between HLA-haploid and matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation: a multicenter, retrospective study and severe aplastic anemia transplant-specific prognostic scoring system. *Annals of hematology* vol. 104,1 (2025): 781-791.
- 23.** Bierings M, Kállay K, Masmias T, Schmugge M, Sedlacek P, Sevilla J, Strahm B, Yoshimi A. Consensus for the

treatment of severe aplastic anaemia in children and adolescents. EWOG-SAA; 2023. Version 1.7 (approved March 27, 2023).

24. Guarino A, Farruggia P, Mariani E, Saracco P, Barone A, Onofrillo D, et al. 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 Mol Dis*. 2024;108:102860.
25. Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las insuficiencias medulares. Madrid: GETH-TC; año.
26. Piekarska A, Pawelec K, Szmigielska-Kapłon A, Ussowicz M. The state of the art in the treatment of severe aplastic anemia: immunotherapy and hematopoietic cell transplantation in children and adults. *Front Immunol*. 2024;15:1378432.
27. Rogers ZR, Nakano TA, Olson TS, Bertuch AA, Wang W, Gillio A, et al. Immunosuppressive therapy for pediatric aplastic anemia: a North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium study. *Haematologica*. 2019;104(10):1974-1983.
28. DeZern AE, Zahurak M, Symons HJ, Cooke KR, et al. Alternative donor bone marrow transplantation with post-transplantation cyclophosphamide as initial therapy for severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(4)
29. Dezern AE, Zahurak M, Symons HJ, Cooke KR, Huff CA, Jain T, Swinnen LJ, Imus PH, Wagner-Johnston ND, Ambinder RF, Levis M, Luznik L, Bolaños-Meade J, Fuchs EJ, Jones RJ, Brodsky RA. Alternative donor BMT with posttransplant cyclophosphamide as initial therapy for acquired severe aplastic anemia. *Blood*. 2023 Jun 22;141(25):3031-3038. doi:10.1182/blood.2023020435. PMID: 37084383.
30. Vallejo Llamas JC. Aplasia medular (anemia aplásica) adquirida. Salamanca: Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Servicio de Hematología; año.

31. Vallejo C, et al. A multicentre ambispective observational study into the incidence and clinical management of aplastic anaemia in Spain (IMAS study).. 2024.
32. Valencia DM, Builes N, Franco AA, Trujillo A, Niño Quiroga LI, Chaparro M, et al. Outcomes of matched sibling and haploidentical donors hematopoietic stem cell transplantation for pediatric severe aplastic anemia: a retrospective multicenter study. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2025;18(2):72-78. doi:10.4103/hemoncstem.HEMONCSTEM-D-24-00037.
33. Camitta BM, Rappeport JM, Parkman R, Nathan DG. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. Blood. 1975;45(3):355-363.
34. Furlong E, Carter T. Aplastic anaemia: current concepts in diagnosis and management. J Paediatr Child Health. 2020;56(7):1023-1028. doi:10.1111/jpc.14996