



Protocolo de Anemia Aplástica

Rama de Hemato-Oncología, Sociedad Chilena de Pediatría
Sociedad Chilena de Hematología

La aplasia medular es una enfermedad poco frecuente en pediatría, tiene una incidencia de 2 a 4 casos por 1.000.000 niños menores de 15 años, se manifiesta por una pancitopenia periférica resultado de una disminución o abolición de la producción de células sanguíneas en la médula ósea.

La causa es considerada idiopática la mayoría de las veces y solo en contadas ocasiones se puede relacionar con tóxicos (antibióticos, sustancias químicas, antiinflamatorios, anticonvulsivantes, insecticidas) o procesos infecciosos (Hepatitis, Citomegalovirus, Epstein-Barr o Parvovirus).

La falla medular está mediada por linfocitos T citotóxicos que producen las citoquinas, interferón gamma y el factor de necrosis tumoral beta; la acción de estas citoquinas no es solo supresora sino también destructora, induciendo la muerte celular en el compartimento de las CD34⁺, probablemente a través de la apoptosis mediada por Fas.

Hay 2 opciones terapéuticas en esta enfermedad: la primera y de elección, es un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), de preferencia con un donante relacionado compatible u otra fuente de progenitores, y la segunda, un tratamiento médico dirigido a la supresión del proceso destructivo inmunológico.

Diagnóstico de Aplasia Medular

Historia clínica

Anamnesis y búsqueda de antecedentes familiares hematológicos, exposición a tóxicos, infecciones o medicamentos.

Examen físico

Orientado a anomalías y malformaciones físicas.

Exámenes hematológicos obligatorios

- Hemograma completo con recuento de reticulocitos
- Mielograma
- Biopsia medular
- Cariotipo en médula ósea
- Estudio de fragilidad cromosómica espontánea e inducida con Diepoxibutano en sangre periférica



- Hemoglobina fetal
- Test de Coombs directo
- Estudio de cinética de hierro
- Estudio de coagulación
- Estudio de hemoglobinuria paroxística nocturna por citometría de flujo y/o test de HAM.
- Inmunoglobulinas y Subpoblaciones linfocitarias

Exámenes opcionales

- Vitamina B 12 sérica, ácido fólico sérico y eritrocitario
- Eritropoyetina sérica

Estudio de Histocompatibilidad

HLA-B y HLA-DR en paciente, hermanos y padres
Estudio de compatibilidad de alta resolución

Bioquímica general

Pruebas de función hepática, estudio de función renal, electrolitos plasmáticos, LDH, proteínas totales, orina completa, parasitológico seriado de deposiciones, serología para toxoplasmosis, toxocariasis y chagas.

Serología vírica

Hepatitis A, B, C, Citomegalovirus, Epstein-Barr, VIH, Parvovirus

Otros

Rx de tórax, PPD, Ecografía abdominal, Rx de huesos largos y cráneo
Evaluación dental

Criterios de gravedad

Aplasia medular grave

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500 por mm³

Plaquetas < 20.000 por mm³

Reticulocitos corregidos < 1 %

Soporte transfusional repetido

2 criterios anteriores de sangre periférica más el siguiente:

Menos del 25 % de celularidad medular normal en biopsia de médula ósea

Aplasia medular muy grave

RAN < de 200 por mm³

Resto igual



Aplasia medular moderada

Pancitopenia que no reúna los criterios anteriores.

Tratamiento Inmunosupresor

Se recomienda no comenzar el tratamiento inmunosupresor hasta 2 a 3 semanas después de hecho el diagnóstico de aplasia medular para observar posible evolución espontánea a la normalidad, descartar leucemia de comienzo aplásico y realizar todos los exámenes de compatibilidad de hermanos y familiares.

PROTOCOLO TRIASOCIADO

Timoglobulina, Ciclosporina y Metilprednisolona

Timoglobulina (inmunoglobulina antitimocito de conejo) frascos de 25 mg

1,5 frascos por cada 10 kg de peso por día por 5 días, ev, con bomba de infusión, a pasar entre 8 y 12 horas por catéter central.

La timoglobulina se reconstituye con el solvente y luego se diluye en 50 ml de suero fisiológico. Debe comenzar la infusión cada día con un recuento de plaquetas de 50.000 por mm^3 al menos, ya que la timoglobulina es inductora de trombocitopenia.

Ciclosporina

10 mg/kg/día, oral, en 2 dosis, a contar del sexto día.

Medir niveles plasmáticos (previo a la dosis de la mañana) 2 veces por semana, mientras se estabilizan los niveles, luego semanal y finalmente mensual. (Valor normal entre 120 - 275 ng/ml con técnica de fluoresceína y entre 200 - 400 con RIA).

Metilprednisolona

5 mg/kg/día por 5 días, ev, distribuido en 1 mg/kg/día a pasar previo al inicio de la infusión de la Timoglobulina cada día, y 4 mg/kg/día, dividido en 2 dosis, cada 12 horas.

Luego 1 mg/kg/día, ev u oral, hasta el día 28, disminución progresiva desde el día 18 al 28. Se puede dar prednisona oral como equivalencia.

Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)

10 mcg/kg/día, sc, dividido en dos dosis, desde día 6 hasta obtener un RAN > de 1000 en 3 días consecutivos, pasando luego a 3 dosis por semana.

Se suspende con RAN > de 1500 y reiniciar con RAN < de 500.

Evaluar el día 21 y suspender si no se ha demostrado eficacia.



Profilaxis antibiótica y cuidado bucal

Mientras se administra la timoglobulina:

- Enjuague bucal con clorhexidina 4 veces al día
- Fluconazol oral 5 mg/kg, 1 vez al día
- Ciprofloxacino oral: 20 a 30 mg/kg día en 2 dosis
- Neomicina dosis standard 24 - 48 hrs antes de la timoglobulina

Clorprimetón

0,2 mg/kg/dosis (máximo 10 mg), ev, previo al inicio de la infusión de timoglobulina diariamente (durante los 5 días)

Alimentación

Régimen todo cocido y sin sal.

Criterios para análisis de respuesta

Respuesta completa

Hemoglobina > de 10 gr/dl
Reticulocitos corregidos > de 1%
RAN > de 1500 por mm³
Plaquetas > de 100.000 por mm³

Respuesta parcial

Hemoglobina > de 8 gr/dl
RAN > de 500 por mm³
Plaquetas > de 20.000 por mm³
No requerimiento transfusional

Sin respuesta

Ninguno de los criterios anteriores

Valoración de respuesta a los 90 días

Respuesta completa

Mantener ciclosporina con iguales niveles al menos por dos años e iniciar descenso progresivo en forma muy lenta (disminuyendo en 10% de la dosis total en forma mensual). Si se suspende dentro de los primeros meses, se ha visto que los pacientes pueden recaer y a veces no se obtiene respuesta al reiniciar la ciclosporina.



Respuesta parcial

Mantener dosis de ciclosporina hasta lograr respuesta total, completar al menos dos años, y efectuar descenso según esquema de respuesta completa.

Sin respuesta

Evaluar segunda cura con timoglobulina repitiendo esquema terapéutico inicial: timoglobulina 1,5 frascos cada 10 kg, asociado a metilprednisolona, G-CSF, manteniendo la dosis en rango terapéutico de ciclosporina (se recomienda usar linfoglobulina de caballo en la segunda cura, sin embargo no existe disponibilidad en Chile, por lo que la segunda cura con Timoglobulina, nuevamente de conejo, debe ser con observación estricta de anafilaxia).

Valoración día 180 de tratamiento

Respuesta completa

Mantener ciclosporina con iguales niveles al menos por dos años e iniciar descenso progresivo en forma muy lenta (disminuyendo en 10% de la dosis total en forma mensual).

Respuesta parcial

Mantener ciclosporina.

Sin respuesta

Seguir con ciclosporina. Evaluar posibilidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Valoración día 365 de tratamiento

Respuesta completa

Seguir con ciclosporina hasta completar dos años, si se suspende dentro de los primeros meses, se ha visto que los enfermos recaen y a veces no se obtiene respuesta al reiniciarla.

Respuesta parcial

Seguir con ciclosporina.

Sin respuesta

Seguir con ciclosporina. Evaluar posibilidad de TPH.



Medidas de soporte

Todas las transfusiones **deben ser filtradas e irradiadas**

Transfundir glóbulos rojos con Hb < de 7.0 gr/dl o Hto < de 20% y plaquetas con recuento < de 20.000 x mm³

Antibióticos en caso necesario

Exámenes durante tratamiento

Hemograma con reticulocitos en forma semanal

Mielograma y biopsia de médula ósea anual

Niveles de ciclosporina semanal hasta estabilizarlos

Determinación de magnesio y glicemia

Creatinina días 4 y 8, luego semanal por 2 semanas, posteriormente cada 3 semanas

Transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina cada 3 semanas

TRANSPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS

El tratamiento de primera línea es el TPH con donante familiar idéntico, idealmente donante hermano HLA idéntico (MSD) o donante familiar (no hermano) completamente idéntico MD fa. En esta patología el trasplante se considera una urgencia. Si se confirma la existencia de un donante familiar compatible (MSD o MD fa) deberá realizarse a la brevedad. La sobrevida libre de eventos (SLE) es de 70-90%.

En ausencia de donante familiar, el paciente recibirá tratamiento de acuerdo a protocolo de inmunosupresión antes mencionado. Frente a falla de inmunosupresión se recomienda evaluar segunda cura con timoglobulina repitiendo esquema terapéutico inicial o ir a un TPH de donante no emparentado. De igual forma, si hay recurrencia de la enfermedad o confirmación de una mielodisplasia, el paciente podrá ser candidato a TPH con donante compatible de cordón umbilical o médula ósea no relacionado. El TPH haploidéntico no ha sido demostrado como terapia de elección para este grupo de pacientes.

Definiciones del tipo de donante en AMS

Se considerarán tres tipos de donantes.

MSD: Donante Hermano HLA idéntico (matched sibling donor)

Médula Osea y Sangre Periférica, compatibilidad en 6/6 antígenos (clase I por baja resolución y clase II por resolución intermedia), idealmente con estudio de 2 líneas generacionales (padres y hermanos). Para sangre de cordón umbilical de hermano compatible, se solicita además celularidad $\geq 2,5 \times 10^7$ CNT/Kg.



MD: Donante compatible (matched donor)

MD fa: Donante familiar (no hermano) completamente idéntico

Médula Osea y Sangre Periférica, compatibilidad definida como 10/10 antígenos **SOLO** por alta resolución. En el caso de sangre de cordón umbilical debe ser 6/6.

MD MO DNE: Medula ósea de donante no emparentado

Compatibilidad definida como 10/10 antígenos por alta resolución.

MD SCU DNE: Sangre de cordón umbilical de donante no emparentado

Compatibilidad definida **SOLO** como 6/6 antígenos por alta resolución, la celularidad debe ser $\geq 3 \times 10^7$ CNT/kg.

Fecha de actualización

Santiago, 1 de Abril de 2011

Bibliografía

1. Protocolo de Estudio y Tratamiento de Aplasia medular adquirida Sociedad Española de Hematología Pediátrica. Asociación Española de Pediatría AMA. 1997.
2. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la aplasia medular GETH-2001. Subcomité de aplasia medular del grupo español de trasplante de progenitores hematopoyéticos (GETH). Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.
3. Marsh JC et al: Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. British Journal of Hematology 2009; 147: 43-70.
4. Frickhofen N et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporina: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. Blood 2003; 101: 1236- 1242.
5. An update on the management of severe idiopathic aplastic anaemia in children. British Journal of Hematology, 2007; 136. 549-564
6. Current concepts in pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood 2006; 108(8): 2508-2519.
7. Treatment strategies for patients with severe aplastic anemia. Bone Marrow Transplant 2008; 42 Suppl 1; S42 –S44.
8. Long term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine. Journal Pediatrics 2008; 153:814-819
9. Young N, Scheinberg P, Calado R: Aplastic anemia . Current opinion in Hematology 2008; 15(3) 162-168.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | Fono (56-2) 753 5565 | Fax (56-2) 268 3394

www.hematologia.org | sochihem@smschile.cl



10. Tordecilla J, Campbell M, Joannon P, Avila R, Soto V, Rizzardini C. Anemia aplástica . Experiencia con 7 casos. Revista Chilena de Pediatría 2003; 74: 179-185.
11. Barriga F, Wietstruck MA, Becker A, Zúñiga P, Besa P, Alvarez M, Ocquetau M, Bertin P. Tratamiento de anemia aplásica severa adquirida en pacientes pediátricos con inmunosupresión y trasplante alogénico de precursores hematopoiéticos. Revista Médica de Chile 2007; 135: 1421-1428.
12. Meyers G, Maziarz RT: Is it time for a change? The case for early application of unrelated allo-SCT for severe aplastic anemia. Bone Marrow Transplant 2010; 45: 1479-1488.
13. Chan KW, Mc Donald L, Lim D, Grimley MS, Grayson G, Wall DA: Unrelated cord blood transplantation in children with idiopathic severe aplastic anemia. Bone Marrow Transplant 2008; 42: 589-595.
14. Jaing TH, Huang IA, Chen SH, Yang CP, Liang DC, Hung IJ. Cord blood transplantation in children with relapsed or refractory severe aplastic anemia. J Pediatr Hematol Oncol 2011; 33: 18-21.
15. Schmitz N, Gratwohl A., Goldmann JM. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe in 1996 and proposals for an operational classification. Bone Marrow Transplant 1996; 17: 471-477.
16. Urbano-Ispizua A., Schmitz N., de Witte T. Et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definition and current practice in Europe. Bone Marrow Transplant 2002; 29: 639-646.
17. Ljungman P., Urbano-Ispizua A., Cavazzana-Calvo M. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definition and current practice in Europe. Bone Marrow Transplant 2006; 37: 439-449.
18. Ljungman P, Bregni M, Brune M. Et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumour and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplant 2009: 1-6.

Autores

Los siguientes especialistas han contribuido con la elaboración de esta guía:

Redactores

Dra. Julia Palma
Dra. Rosario Silva
Dr. Juan Tordecilla
Dra. Patricia Verdugo



Directorio Sociedad Chilena Hematología

Dr. Jorge Alfaro Lucero
Dra. Carmen Cao Pochintesta
Dr. Guillermo Conte Lanza
Dra. Patricia Fardella Bello
Dr. Federico Liendo Palma
Dra. Vivianne Lois Varela
Dra. Sandra Mellado Villa
Dr. Mauricio Ocqueteau Tacchini
Dra. Gloria Rubio Arancibia
Dra. Carmen Salgado Muñoz
Dra. María Soledad Undurraga Sutton

Comité Editorial Hematologia.org

Dr. Pablo Bertin Cortes-Monroy
Dr. Milton Larrondo Lillo
Dr. Jaime Pereira Garcés
Dra. María de los Ángeles Rodríguez Siclari
Dr. Juan Tordecilla Cadiu