

*Guía para el*

**DIAGNÓSTICO  
Y TRATAMIENTO DE LAS  
INSUFICIENCIAS MEDULARES**

GRUPO ESPAÑOL DE TRASPLANTE  
HEMATOPOYÉTICO Y TERAPIA CELULAR



Esta Guía para el diagnóstico y tratamiento de las insuficiencias medulares ha sido realizada por GETH (Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular) y cuenta con el aval científico de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas.



Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia



Estimado compañero,

Como sabes, esta es una patología poco prevalente, por ello es necesario contar con el **registro del máximo número de pacientes para facilitar su investigación**. Desde hace algún tiempo los datos de diagnóstico y tratamiento de los pacientes con aplasia medular pueden ser reportados al EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*), tanto si reciben trasplante hematopoyético como si reciben solo inmunosupresión. En esta base de datos serán incluidos junto con los datos del resto de los pacientes españoles y europeos, pudiendo ser accesibles (con las debidas autorizaciones) para los investigadores interesados en esta área de manera sencilla. A esta información podrán acceder los investigadores del GETH y de otros grupos que lo soliciten para los estudios que se realicen dentro o en colaboración con el Grupo de Trabajo de Insuficiencias Medulares. Si tu centro no realiza TPH o no tiene CIC del EBMT, el paciente se registra asignado al registro nacional de GETH, pero siempre queda la trazabilidad necesaria para que se conozca en qué centro fue diagnosticado y tratado. En caso de que desees registrar un paciente, envía un email a **registro@aplasia.es**, donde te informarán del proceso a seguir.

Secretaría Científica de GETH  
c/ Aravaca Nº 12 1ºB  
28040 Madrid  
secretaria@geth.es  
Tel. (34) 91 319 57 80

© de la información: los autores  
© de la edición: Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular

Diseño, Composición y Maquetación:  
Treelogy Medical Marketing S.L. (2019)

Impreso en España / Printed in Spain  
ISBN: 978-84-09-09279-6  
Depósito Legal: M-7711-2019

## **COORDINACIÓN:**

**Dra. Lucrecia Yáñez San Segundo**

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.*

## **AUTORES:**

**Carlos Solano Vercet**

*Hospital Clínico Universitario de Valencia.*

**Lourdes Vázquez López**

*Hospital Clínico Universitario de Salamanca.*

**Jaime Sanz Caballer**

*Hospital Universitario La Fe, Valencia.*

**Irene García Cadenas.**

*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.*

**Isabel Sánchez-Ortega Sánchez**

*Hospital Duran i Reynals. Institut Català d'Oncologia (ICO). Hospitalet de Llobregat, Barcelona.*

**Olga Salamero García**

*Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.*

**Albert Catalá Temprano**

*Hospital Universitario Sant Joan de Deu, Barcelona.*

**Mi Kwon**

*Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*

**Francisco Javier de la Serna Torroba**

*Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

## ***Agradecemos la colaboración a:***

Dr. Andrea Bacigalupo

Dr. Carlo Dufour

Dr. Regis Peffault de la Tour

## ABREVIATURAS:

**ATG:** globulina antitimocítica

**DEB:** linfocitos de sangre periférica expuestos a diepoxibutano

**DnE:** donante no emparentado

**EBMT:** Grupo Europeo de Trasplante Hematopoyético

**EICH:** enfermedad de injerto contra huésped

**EWOG:** Grupo Europeo de Mielodisplasia Pediátrica

**G-CSF:** factor estimulante de colonias de granulocitos

**HPN:** hemoglobinuria paroxística nocturna

**ILD:** infusión de linfocitos del donante

**LMA:** leucemia mieloide aguda

**MMC:** linfocitos de sangre periférica expuestos a mitomicina

**NGS:** *Next Generation Sequencing*

**SLPT:** síndrome linfoproliferativo post-trasplante

**SMD:** síndrome mielodisplásico

**TIS:** tratamiento inmunosupresor

**TPH:** trasplante de progenitores hematopoyéticos

**TSCU:** selección de la unidad de sangre de cordón umbilical

# ÍNDICE

<b>1 Clasificación y etiopatogenia de las insuficiencias medulares</b> .....	7
1.1. Insuficiencias medulares congénitas.....	7
• <i>Anemia de Fanconi</i> .....	7
• <i>Disqueratosis congénita</i> .....	8
1.2. Insuficiencias medulares adquiridas.....	8
• Aplasia medular adquirida.....	8
• Hemoglobinuria paroxística nocturna.....	9
<b>2 Diagnóstico de la aplasia medular</b> .....	11
2.1. Evaluación clínica.....	11
• <i>Anamnesis</i> .....	11
• <i>Exploración física</i> .....	12
2.2. Pruebas complementarias.....	13
• <i>Análítica convencional</i> .....	13
• <i>Estudio de médula ósea</i> .....	14
• <i>Estudio genético-molecular</i> .....	15
<b>3 Diagnóstico diferencial de la aplasia medular</b> .....	21
<b>4 Clasificación pronóstica de la aplasia medular</b> .....	22
<b>5 Tratamiento de la aplasia</b> .....	23
5.1. Objetivos del tratamiento.....	23
5.2. Indicación del tratamiento.....	23
5.3. Criterios de respuesta.....	23
5.4. Elección del tratamiento.....	24
• <i>Aplasia medular moderada</i> .....	24
• <i>Aplasia medular grave o muy grave</i> .....	24

## ÍNDICE

5.5. Tratamiento farmacológico.....	27
• <i>Tratamiento de primera línea</i> .....	27
• <i>Tratamiento de rescate</i> .....	30
5.5. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en aplasia adquirida.....	31
• <i>Trasplante alogénico familiar HLA idéntico</i> .....	31
• <i>Trasplante alogénico de donante no emparentado</i> .....	33
• <i>Trasplante haploidéntico</i> .....	34
• <i>Trasplante de sangre de cordón umbilical</i> .....	35
• <i>Seguimiento y complicaciones post-trasplante</i> .....	36
5.6. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en insuficiencias medulares congénitas.....	40
<b>6 Tratamiento de soporte</b> .....	41
6.1. Profilaxis y tratamiento de las infecciones.....	41
6.2. Transfusiones y factores de crecimiento.....	42
6.3. Tratamiento quelante.....	44
6.4. Apoyo psicológico.....	44
6.5. Prevención de la fertilidad.....	45
<b>7 Situaciones especiales</b> .....	46
7.1. Paciente de edad avanzada.....	46
7.2. Pacientes embarazadas.....	46
<b>8 Seguimiento del paciente con aplasia medular</b> .....	48
8.1. Seguimiento tras tratamiento farmacológico.....	48
8.2. Seguimiento tras el trasplante alogénico.....	49
<b>9 Esquemas de tratamiento</b> .....	50
<b>10 Anexo</b> .....	54

## PRÓLOGO

La aplasia medular 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. Clínicamente se presenta de manera subaguda, generalmente acompañada de pancitopenia en sangre periférica, y para su diagnóstico es obligatoria la realización de una biopsia de médula ósea en la que se confirmará la disminución de los precursores en ausencia de otra hemopatía asociada.

En Europa esta enfermedad tiene una incidencia estimada en 1,5-2 casos por millón de habitantes y año<sup>1-3</sup>. Respecto a la edad de aparición hay tres pequeños picos, uno de 2 a 5 años de edad, debido a los trastornos hereditarios o congénitos, otro entre 20 y 25 años, y el último y más numeroso a partir de los 55 o 60 años<sup>1-3</sup>.

En la actualidad, la etiología de la aplasia medular es identificable en solo un tercio de los pacientes<sup>4</sup>. Dentro de las causas potenciales podemos hacer distinción entre trastornos congénitos, como la anemia de Fanconi o la disqueratosis congénita, o causas adquiridas como la exposición a un agente causal como fármacos o ciertos productos químicos, infecciones virales, o circunstancias que favorecen un fenómeno inmunológico como son las conectivopatías<sup>4,5</sup>.

El presente documento pretende ayudar en el conocimiento, diagnóstico y tratamiento de la aplasia medular. Su elaboración está basada en la evidencia científica y grados de recomendación.

1

## CLASIFICACIÓN Y ETIOPATOGENIA DE LAS INSUFICIENCIAS MEDULARES

Las insuficiencias medulares se clasifican según su causa sea genética o adquirida. Actualmente, y 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 a su vez en la edad pediátrica<sup>6</sup>. En la tabla 1 se resumen las alteraciones morfológicas, analíticas y moleculares de aquellas enfermedades que producen una insuficiencia medular trilineal.

### 1.1 Insuficiencias medulares congénitas

Las principales causas congénitas de aplasia en niños son la anemia de Fanconi y la disqueratosis congénita. Aunque el fallo medular en estas patologías suele aparecer en edad pediátrica, algún caso puede manifestarse en pacientes adolescentes o adultos jóvenes. Con menos frecuencia también se ha asociado a pancitopenia el síndrome de Shwachman-Diamond, la anemia de Diamond-Blackfan, algunas formas de trombopenia amegacariocítica y la deficiencia de GATA2.

- **Anemia de Fanconi**

La anemia de Fanconi es la causa más frecuente de insuficiencia medular congénita<sup>7</sup>. Se trata de un síndrome caracterizado por citopenias, malformaciones y alto riesgo a presentar cáncer, principalmente leucemia aguda, síndromes mielodisplásicos y tumores sólidos tipo carcinoma escamoso. La forma de presentación más habitual es la trombopenia y/o macrocitosis. Sin embargo, no es raro que se detecte una pancitopenia de forma inicial<sup>8</sup>. La gran mayoría de los pacientes son diagnosticados antes de los 16 años, pero hay casos diagnosticados en adolescentes y adultos jóvenes<sup>8</sup>. La anemia de Fanconi es un síndrome asociado a inestabilidad cromosómica ocasionado por mutaciones en genes responsables de la reparación del ADN. Hasta la fecha se han descrito 22 genes implicados, siendo el más frecuente las alteraciones que afectan a *FANCA*. La mayoría de los casos sigue un patrón de herencia recesiva<sup>9</sup>.



- **Disqueratosis congénita**

La disqueratosis congénita (DC) es una enfermedad producida por mutaciones en genes implicados en el mantenimiento de la longitud de los telómeros<sup>10</sup>. Los genes más frecuentemente mutados son *DKC1* (ligado al X), *TERC* y *TERT*, aunque también están descritas mutaciones a otros niveles<sup>11-13</sup>. Actualmente, aproximadamente un 70% de los pacientes pueden ser caracterizados genéticamente. Las manifestaciones clínicas son variables y van desde la tríada clásica de alteración mucocutánea (leucoplaquia, displasia ungueal y pigmentación cutánea reticular) a insuficiencia medular, fibrosis pulmonar o cirrosis hepática entre otras<sup>11</sup>.

## 1.2 Insuficiencias medulares adquiridas

- **Aplasia medular adquirida**

Es la causa más frecuente de aplasia<sup>1</sup>. En aproximadamente el 75% de los pacientes no es posible determinar una etiología, si bien cada vez es más evidente que el mecanismo subyacente es consecuencia de un fenómeno autoinmune favorecido por diferentes HLA<sup>14-16</sup>. De entre las causas identificables, las más frecuentes son la exposición a fármacos y agentes químicos, una hepatitis viral y otros agentes infecciosos, y las enfermedades de naturaleza inmune<sup>17</sup>.

- Mecanismos de supresión inmune como causa de la aplasia medular

La hipótesis actualmente vigente del daño de los progenitores hematopoyéticos en la aplasia medular idiopática es la de un mecanismo inmune que conduce a la activación de ciertas poblaciones linfocitarias que provoca una respuesta inhibitoria hematopoyética<sup>18</sup>.

- Medicamentos

Diferentes fármacos, entre los que destacan los antiepilépticos (carbamazepina, ácido valproico, fenitoína), antibióticos (sulfonamidas) y agentes citotóxicos son medicamentos conocidos por su potencial de causar aplasia medular<sup>1</sup>. Las reacciones que conducen a que un paciente individual desarrolle aplasia medular tras recibir un medicamento y que la gran mayoría no, son desconocidas<sup>19</sup>.

- Virus

El parvovirus B19, fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos, y el virus VIH han sido relacionados con el desarrollo de aplasia medular. Sin embargo, la aplasia medular relacionada con virus de hepatitis diferentes de los grupos A, B y C, es la más frecuente. Su incidencia

oscila entre el 2-10% de los casos de aplasia adquirida<sup>20</sup>. En general, la aplasia medular asociada a la hepatitis afecta típicamente a niños o adolescentes, y aparece de dos a tres meses después de la hepatitis aguda<sup>20</sup>.

- ***Hemoglobinuria paroxística nocturna***

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un trastorno adquirido por el cual la célula madre hematopoyética y, por ende, todas las células derivadas de ella, se hacen vulnerables al ataque del sistema del complemento<sup>21</sup>. Actualmente se han identificado un gran número de mutaciones somáticas en el gen *PIGA* que dan lugar a la aparición de esta entidad<sup>21</sup>.

La HPN tiene tres formas diferentes de presentación: 1) típica, asociada a un fenómeno hemolítico, 2) relacionada con aplasia y 3) subclínica. En estas dos últimas formas, la detección del clon HPN es inferior al 10% o 1% respectivamente<sup>21,22</sup>.

Diferentes estudios indican que los pacientes que presentan un clon HPN asociado a la aplasia tienen una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento inmunosupresor y mejor pronóstico<sup>4</sup>. El desarrollo de estos clones HPN es un efecto relativamente común y temprano en la evolución de la aplasia. Después del tratamiento inmunosupresor, el 15-33% de los pacientes desarrollan signos de HPN a medida que la aplasia se resuelve<sup>23,24</sup>.

Para el diagnóstico y manejo de la HPN, se recomienda consultar la guía elaborada dentro de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) ([http://www.sehh.es/documentos/42/HPN\\_guia\\_clinica\\_v17.pdf](http://www.sehh.es/documentos/42/HPN_guia_clinica_v17.pdf))<sup>25</sup>.

**Tabla 1. Etiopatogenia, características clínicas y diagnóstico de las principales causas de insuficiencia medular.**

Enfermedad	Causa	Etiopatogenia	Manifestaciones clínicas	Diagnóstico de sospecha	Diagnóstico de confirmación
Anemia de Fanconi	Congénita	Mutación ruta FANC/BRCA	Manchas café con leche, talla corta, alteraciones del radio, malformaciones cardiacas, renales, endocrinopatía	Clínico, analítico y roturas cromosómicas con DEB o MMC.	Mutación gen FANC
Disqueratosis congénita	Congénita	Acortamiento de telómeros	Pigmentación cutánea, displasia ungueal, leucoplaquia oral, fibrosis pulmonar, hepatopatía, alteraciones esofágicas	Clínico y analítico	Mutación genes mantenimiento de telómeros TERT, TERC...
Aplasia adquirida	Adquirida	Dstrucción de las células madre por mecanismo inmune o tóxico	Anodino	Analítico	Estudio medular y genético negativo para otras entidades
Hemoglobinuria Paroxística Nocturna	Adquirida	Mutación genes PIG	Trombosis, ictericia, coluria	Clínico y analítico	Ausencia de expresión de CD55 y CD59

## 2 DIAGNÓSTICO DE LA APLASIA MEDULAR

Para realizar el diagnóstico de un paciente con aplasia medular, es necesario una cuidadosa evaluación clínica y el estudio de pruebas complementarias a nivel de sangre periférica y medular (Figura 1).

**Figura 1. Evaluación de un paciente con pancitopenia y sospecha de aplasia medular.**

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE APLASIA MEDULAR		
Historia Clínica	Análítica	Biopsia MO
<p>Anamnesis:</p> <p>Despistaje de conectivopatía, exposición a tóxicos, procesos infecciosos, antecedentes de trombosis, antecedentes familiares de hemopatías</p>	<p>Estudio convencional:</p> <p>Hemograma con reticulocitos. Revisión de frotis.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinación de Hb fetal en niños</li> <li>• Estudio bioquímico con función hepática, renal, ácido úrico, vitamina B12 y ácido fólico, perfil de hierro. Determinación de eritropoyetina</li> <li>• Serologías víricas: Hepatitis A, B y C. VIH. Herpes virus (CMV, VHS, VEB, VVZ). Parvovirus B19</li> <li>• Despistaje de conectivopatía</li> <li>• Determinación de CD55 y CD59 en neutrófilos, monocitos y/o eritrocitos por inmunofenotipo de sangre periférica</li> </ul>	<p>Aspirado y biopsia de médula ósea con estudio morfológico de citometría y citogenético</p>
<p>Exploración física:</p> <p>Alteraciones constitucionales o anomalías estructurales. Evaluación de piel y mucosas. Despistaje de procesos infecciosos e infiltrativos</p>	<p>Estudios específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragilidad cromosómica con DEB y/o MMC<sup>1</sup></li> <li>• Longitud de telómeros<sup>1</sup></li> <li>• Mutaciones FANC, TERT, TERC según resultados</li> <li>• Estudios de secuenciación masiva para descartar otros síndromes congénitos asociados a insuficiencia medular</li> </ul>	

<sup>1</sup>Indicados en todos los pacientes menores de 50 años. Hb: hemoglobina.

### 2.1 Evaluación clínica

#### • Anamnesis

Aunque la mayoría de los casos de aplasia son etiquetados como idiopáticos, se deben recoger con rigor todos los antecedentes personales.

El antecedente de anemia de causa no filiada, ictericia, hemoglobinuria o fenómenos de trombosis debe hacer pensar en HPN como un evento anterior a la aplasia<sup>25</sup>. Del mismo modo, los antecedentes recientes de ictericia, hepatomegalia o alteraciones en el perfil hepático pueden sugerir una aplasia post-hepatitis<sup>20</sup>.

También es importante registrar la exposición previa a tóxicos, evaluando la posible exposición profesional o a agentes nocivos ambientales en su entorno (bencenos, pinturas, insecticidas) y el consumo de medicamentos habituales o tomados esporádicamente, suplementos de salud, productos de parafarmacia o productos de herbolario. Cualquier medicamento o producto sospechoso debe ser interrumpido hasta asegurar que no es responsable de la aplasia medular.

Finalmente, recoger información en los antecedentes familiares acerca de patología hematológica previa y/o enfermedades de aparición temprana puede ayudar a filiar una etiología congénita.

En general, la sintomatología asociada a la aplasia medular suele presentarse de manera subaguda. Los síntomas de presentación más comunes en la aplasia medular son los relacionados con la anemia (cansancio, disnea, dolor precordial, palpitaciones, hipotensión, mareos, etc.) o trombocitopenia (púrpura petequial, hematomas, hemorragias mucosas como epistaxis, gingivorragias y hemorragias digestivas, sangrado menstrual excesivo y prolongado, etc.). 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, la neumonía y la infección del tracto urinario.

#### • **Exploración física**

El examen físico puede proporcionar pistas sobre causas subyacentes al origen de la aplasia y ayudar a detectar complicaciones emergentes, como infecciones, y otras condiciones médicas. Se deben recoger peso, altura, signos vitales y una exploración detallada.

Por lo general, no se detectan lesiones cutáneas ni de tejidos blandos, adenopatías ni hepatoesplenomegalia salvo por una infección o trastornos asociados. En adolescentes y adultos jóvenes, una baja estatura, trastornos de pigmentación y anomalías esqueléticas, particularmente si afectan al dedo pulgar, son sugestivas de la anemia de Fanconi, pero hasta un 30% de los pacientes pueden no presentar malformaciones. La tríada de distrofia ungueal, pigmentación reticular de la piel y leucoplaquia oral son características de la disqueratosis<sup>26</sup>.

La realización de una anamnesis y exploración física completa es esencial para la identificación de causas relacionadas con el desarrollo de una insuficiencia medular (1C).

## 2.2 Pruebas complementarias

### • *Analítica convencional*

La alteración analítica característica de la aplasia medular es la pancitopenia que en algunas ocasiones ha ido precedida de una o dos citopenias. Es conveniente recoger resultados de laboratorio previos. Si están disponibles y muestran hallazgos de citopenias previas o progresivas en las últimas 6 semanas refuerzan la sospecha de aplasia.

Para el estudio completo se recomienda la realización de las siguientes pruebas complementarias:

#### - Laboratorio de Hematología

- Hematimetría: hemograma, recuento de reticulocitos, frotis sanguíneo, hemoglobina fetal
- Coagulación: estudio completo de coagulación (Actividad de Protrombina, Tiempo de Tromboplastina Parcial, Fibrinógeno, Dímero D)
- Citometría de flujo: estudio de CD55 y CD59 de membrana. En pacientes con defectos de GATA2 podemos encontrar monocitopenia, deficiencias de linfocitos B, NK y células dendríticas

#### - Bioquímica/Análisis Clínicos

- Perfil con iones, glucosa, LDH, ácido úrico y función renal y hepática
- Determinación de vitamina B12, ácido fólico
- Perfil de hierro (ferritina, sideremia, transferrina, índice de saturación de transferrina)
- Las pruebas de función pancreática exocrina (tripsinógeno pancreático, isoamilasa sérica) pueden estar alteradas en pacientes pediátricos con síndrome de Shwachman-Diamond

- Laboratorio de microbiología

- Determinación de virus de hepatitis A, B y C
- Determinación de virus herpes: virus de Epstein-Barr, CMV
- Determinación de VIH
- Determinación de Parvovirus B19

- Laboratorio de Inmunología

- Pruebas de autoinmunidad no órganoespecíficas: se recomienda un despistaje de las causas más frecuentes de conectivopatía (factor reumatoide y ANA), y según los datos de la historia clínica ampliar el estudio si se considera adecuado.

- Pruebas de imagen (radiografía de tórax, ecografía abdominal)

- La presencia de malformaciones asociadas es sugestivo de aplasias constitucionales. Valorar realizar ecografía abdominal (ej. malformaciones nefrourológicas, infiltración de grasa pancreática), ecocardiografía, RM cerebral en caso de disfunción neurológica.

- Tipaje HLA

- El tipaje HLA del paciente y sus familiares de primer grado, debe realizarse lo antes posible tras el diagnóstico de la aplasia con la finalidad de, si es necesario, ofrecer el trasplante lo más precoz posible.

• **Estudio de la médula ósea**

Para establecer el diagnóstico de aplasia medular, además del aspirado medular, es imprescindible obtener una biopsia de médula ósea para evaluar la celularidad y existencia de fibrosis o infiltrados anormales. Si con el trocar de punción no se puede obtener un aspirado, se debe sospechar otro diagnóstico diferente a la aplasia, con infiltración de médula o fibrosis. Para poder realizar un buen estudio histológico, el cilindro de biopsia de médula debe tener al menos 2 cm de longitud<sup>27</sup>. Asimismo, se debe evitar la biopsia tangencial ya que, aun en condiciones normales, la médula subcortical es más hipocelular que la profunda.

En el aspirado medular la eritropoyesis está muy reducida o ausente, así como la megacariopoyesis y los precursores mieloides. Los linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y mastocitos pueden estar aumentados en proporción y no presentan alteraciones morfológicas. La presencia de dishemopoyesis debe hacernos descartar un síndrome mielodisplásico (SMD), y no debemos observar aumento del número de blastos<sup>28</sup>.

En el estudio histológico, la médula ósea es hipocelular, con espacios grasos prominentes. No debe haber aumento de la reticulina, ni tampoco elementos displásicos o exceso de blastos. La celularidad debe ser inferior al 25% de lo que corresponde a la edad del paciente. Si la hipocelularidad no es tan marcada (25-50%), la celularidad hematopoyética debe ser menor del 30%. Es importante resaltar que, en la mayoría de los casos de aplasia, la muestra de la biopsia es hipocelular en todas partes, pero a veces la hipocelularidad es irregular con campos hipocelulares y otras áreas con celularidad mejor conservada (fenómeno conocido como médula en damero). En fases iniciales puede haber macrófagos con hemofagocitosis y edema intersticial<sup>28</sup>. Asimismo, la presencia de pequeños focos o agregados linfoides, sin atipias, puede verse en la fase aguda de la aplasia, o en el contexto de enfermedades autoinmunes sistémicas, como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico. También pueden verse focos de células eritroides o precursores granulocíticos en un estadio de maduración similar.

En los casos pediátricos, el diagnóstico diferencial con la citopenia refractaria de la infancia hipoplásica puede ser complejo, sobre todo en ausencia de alteraciones citogenéticas. La citopenia refractaria puede presentar una distribución parcheada en medio de una médula grasa. Los criterios diagnósticos de ambas entidades se encuentran especificados en la clasificación de la OMS<sup>29</sup>. El Grupo Europeo de Mielodisplasia Pediátrica (EWOG) recomienda la realización de una segunda biopsia (en dos semanas) para la confirmación diagnóstica<sup>30,31</sup>, así como la revisión por parte de hemopatólogos con experiencia en este tipo de casos. En nuestro país las muestras pediátricas son revisadas de forma centralizada.

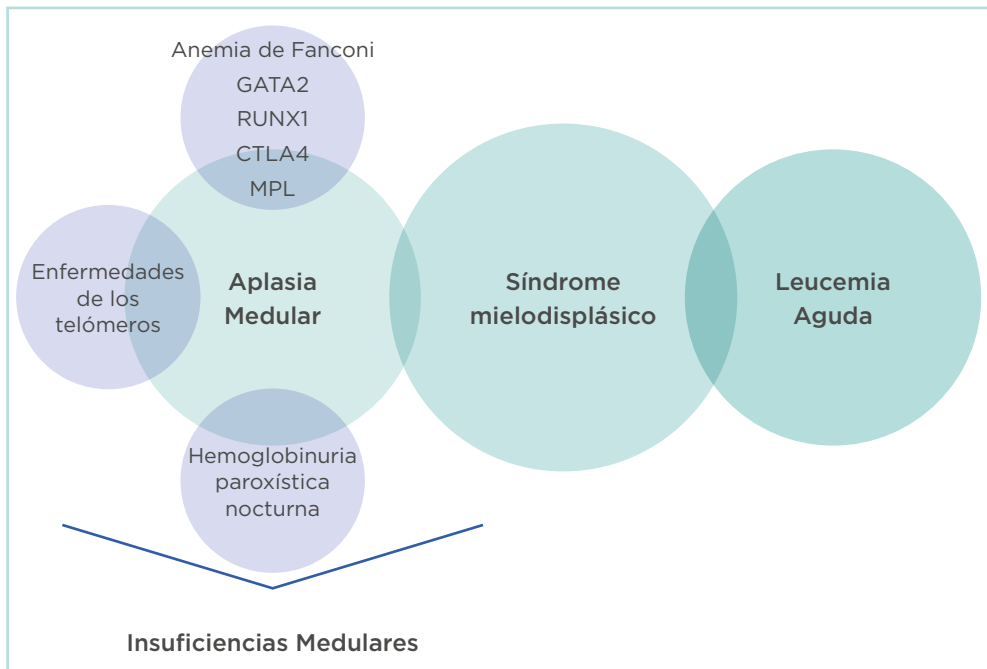
En el diagnóstico de las enfermedades que cursan con aplasia medular, se recomienda realizar un estudio convencional en sangre periférica asociado a un aspirado y una biopsia de médula ósea que permita no solo identificar la patología sino también realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades (1B).



### • **Estudio genético-molecular**

La etiopatogenia de las insuficiencias medulares es variable y la realización de estudios genéticos, como el cariotipo, o estudios moleculares en estos pacientes proporcionan una importante información para el diagnóstico, así como la respuesta a ciertos tipos de fármacos y para el pronóstico, en caso de detectarse trastornos clonales. Es importante conocer que los pacientes con aplasia medular pueden desarrollar mutaciones adquiridas que pueden permanecer estables durante años o evolucionar hacia una HPN, un SMD o una leucemia mieloide aguda (LMA) (Figura 2).

**Figura 2. Causas de insuficiencia medular y evolución.**



En la Tabla 2 se resumen las principales determinaciones citogenéticas y moleculares recomendadas en el diagnóstico y seguimiento de las principales patologías que causan insuficiencia medular. En el anexo se muestran centros de referencia nacional para poder realizar estas pruebas más específicas.

**Tabla 2. Determinaciones recomendadas en el diagnóstico clínico de los distintos subtipos de aplasia medular.**

PATOLOGÍA	BIOLOGÍA MOLECULAR, DIAGNÓSTICO <sup>1</sup>	CITOGENÉTICA <sup>2,3</sup>	BIOLOGÍA MOLECULAR (SMD/LMA) <sup>1</sup>
Anemia de Fanconi	FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1/BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF...	Fragilidad cromosómica. -Y; del(5q), del(11q); del(20q), +1q, +3q, del(7p)	RUNX1
Enfermedades de Telómeros	DEK1, TERT, ACD, CTC1, PARN, RTELQ, POT, WRAP53, STN1/OBFC1, TERC, NHP2, NOPI0, NAF1, PARN, RTEL1, TINF2	Longitud telómeros, Cromosomas 7, 5, 8, 20 e Y	...
Mutaciones GATA2	GATA2	-7, +8, +21	ASXL-1, SETBP1
Síndrome de Shwachman-Diamond	SDBS, EFL1, DNAJC21/HSP40, SRP54	Del(20q); i(7q); -7; der(7)	TP53
Anemia Diamond-Blackfan	RPS19, RPL5, GATA1, RPS24, RPL11, RPL15, RPL18, RPL26, RPL27, RPL31, RPL35, RP35A, RPS7, RPS10, RPS17, RPS24, RPS26, RPS27, RPS28, RPS29, TSR2	Cromosomas 7, 5, 8, 20 e Y	...
Hemoglobinuria paroxística nocturna	PIGA	del (5q); +8, +21, cromosomas 7 y 13	....

<sup>1</sup>Recomendado el uso de NGS. Opcional (investigacional) seguimiento por NGS. A excepción de *RUNX1* en anemia de *Fanconi*, lo demás es controvertido para la toma de decisiones. <sup>2</sup>Realizar cariotipo y alteraciones más frecuentes por FISH. A excepción de anemia de *Fanconi*, habitualmente se recomienda hacer seguimiento por citogenética convencional, y en el caso de que aparezca algún evento se considera el seguimiento por FISH. <sup>3</sup>Análisis de longitud de telómeros.

- Estudios genéticos convencionales: Cariotipo y FISH

Se recomienda en todos los estudios medulares que se realicen al paciente el estudio genético por medio de cariotipo y FISH con las sondas para los cromosomas 5, 7, 8 y 13 a fin de descartar en el diagnóstico la presencia de un SMD asociado y evaluar la aparición de alteraciones clonales en el seguimiento de estos pacientes (IB).

Cuando está presente, la anomalía cromosómica más común en la aplasia medular es la pérdida de heterocigosidad en el brazo corto del cromosoma 6 (disomía uniparental adquirida, 6pUPD), seguida por las anomalías de los cromosomas 7, 8 y 13.

En médulas muy hipocelulares, el cariotipo puede no ser valorable por la imposibilidad de obtener suficientes metafases. En estos casos, el cariotipo molecular sería una buena alternativa, si bien es cierto que esta tecnología no permite detectar la presencia de translocaciones balanceadas.

- Estudios genéticos específicos: test de fragilidad cromosómica y evaluación de telómeros

El estudio de fragilidad cromosómica se debe realizar en el *screening* diagnóstico de aplasia medular en todo paciente de menos de 50 años<sup>32,33</sup> (1B). También se recomienda su realización antes de proceder a un trasplante alogénico en su donante familiar<sup>33</sup> (1B).

Este estudio se suele realizar en sangre periférica por el análisis de las roturas cromosómicas tras incubación de las células con diepoxibutano.

A día de hoy no hay una clara indicación de cuándo evaluar el acortamiento de telómeros, si bien es importante conocer que la penetrancia de estas enfermedades es variable y pueden manifestarse más allá de los 50 años<sup>26</sup>, por lo que recomendamos su realización en todos los pacientes, especialmente jóvenes. Este estudio se realiza en sangre periférica. La técnica gold estándar es el flow-FISH (Flow *Fluorescence in situ Hybridization*), pero otras técnicas como la PCR cuantitativa ofrecen resultados muy fiables<sup>26</sup>.

- Estudios moleculares

Con el desarrollo de las nuevas tecnologías de secuenciación (*next generation sequencing*, NGS), el número de genes con valor diagnóstico o marcadores de transformación leucémica se ha incrementado notablemente. Al contrario que con el cariotipo, una hipocelularidad medular no suele ser limitante, pues la cantidad de ADN necesaria para realizar estos estudios es cada vez menor.

El estudio molecular permite confirmar el diagnóstico de pacientes con insuficiencia medular de etiología congénita como la anemia de Fanconi o la disqueratosis congénita, y permite conocer la aparición de evolución clonal. En este sentido, los genes relacionados con mutaciones clonales adquiridas en pacientes con aplasia medular incluyen *DMNT3A* (gen de

metilación de ADN), *ASXL1* (gen represor de transcripción), *BCOR* y *BCORL1* (genes relacionados con apoptosis) y *PIG-A* (relacionado con la expresión de moléculas de resistencia a lisis por complemento y HPN).

Actualmente, los estudios moleculares mediante técnicas de secuenciación masiva permiten realizar el diagnóstico específico de un número significativo de síndromes que se asocian a insuficiencias medulares pero, fuera del campo de la investigación, no se recomienda su uso para seguimiento de evolución clonal (2C). Sin embargo, hemos de señalar que, aunque dichos estudios no se realizan de rutina a día de hoy, pueden ser útiles en un futuro a la hora de elegir el tratamiento más idóneo para el paciente.

- *Estudios específicos en insuficiencias medulares congénitas*

• ***Anemia de Fanconi***

El *screening* de la anemia de Fanconi requiere el cultivo de linfocitos de sangre periférica expuestos a mitomicina (MMC) o diepoxibutano (DEB) para la evaluación del exceso de roturas cromosómicas y en configuración radial, características de esta enfermedad<sup>11</sup> (1B). En casos de mosaicismo somático o presentación anómala por quimioterapia reciente, es recomendable realizar el estudio de fragilidad cromosómica en fibroblastos de la piel<sup>8,11</sup>. Paralelamente, es necesario realizar un cultivo sin MMC o DEB que permita el análisis del cariotipo del paciente. Alteraciones citogenéticas como -Y, del(5q), del(11q) y del(20q), no han sido asociadas a un mayor riesgo de transformación leucémica<sup>11</sup>. Sin embargo, alteraciones como +3q y del(7q) o cariotipos complejos sí se relacionan con evolución de la enfermedad a estadios más agresivos<sup>8,11</sup>.

En el análisis genético, puede realizarse un análisis mutacional de los genes *FANC*, aunque no es imprescindible para su diagnóstico clínico. Debido al alto número de genes *FANC*, su estudio es únicamente abordable mediante un panel multigen y tecnología NGS. La presencia de 2 mutaciones, una en cada uno de los dos alelos de un gen *FANC*, es el patrón autosómico recesivo más común para el desarrollo de esta enfermedad. A nivel de médula ósea, anomalías en *RUNX1*, se han asociado a un mayor riesgo de transformación leucémica<sup>11,34</sup>.

### • **Enfermedades de los telómeros**

El *screening* de estas patologías implica la determinación de la longitud de los telómeros mediante distintas técnicas como Flow-FISH, PCR o Southern blot en linfocitos de sangre periférica. El acortamiento de los telómeros no es específico de esta patología, ya que otras enfermedades que cursan con aplasia medular como la anemia de Fanconi y el síndrome de Swachman-Diamond podrían presentar también alteraciones en la longitud de los telómeros. Por este motivo, el estudio mutacional de ciertos genes asociados con la patología puede completar el diagnóstico<sup>11</sup>. Se han descrito alteraciones genéticas ligadas al cromosoma X (*DKC1*), autosómicas recesivas (*ACD*, *CTC1*, *PARN*, *RTEL1*, *TERT*, *POT1*, *WRAP53*, *STN1/OBFC1*) o autosómicas dominantes (*TERT*, *TERC*, *ACD*, *NHP2*, *NOPI0*, *NAF1*, *PARN*, *RTEL1*, *TINF2*) que aparecen en el 70% de los pacientes, por lo que se recomienda el uso de un panel NGS que permita testar dichos genes<sup>34,35</sup>.

Se recomienda la monitorización citogenética en médula ósea para la detección de eventos clonales que pueden indicar la progresión a neoplasia mieloide<sup>11</sup>(1B).

3

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA APLASIA MEDULAR

La pancitopenia se puede asociar con múltiples causas, por lo que una historia clínica y exploración física detallada, junto con la evaluación detenida de las pruebas de laboratorio básicas y los estudios de laboratorio más enfocados a confirmar los posibles diagnósticos y sus causas, son determinantes.

Los mecanismos generales que producen pancitopenia son tres:

- *Infiltración de médula ósea:*
  - 1) Por procesos neoplásicos hematológicos y no hematológicos
  - 2) Por enfermedades infecciosas como tuberculosis miliar, leishmaniasis...
  - 3) Por enfermedades de depósito
- *Disminución o abolición de la hematopoyesis:*
  - 1) Por procesos infecciosos como VIH, hepatitis viral o parvovirus B19
  - 2) Alteración de la síntesis de DNA por déficit de vitamina B12, ácido fólico o medicamentos
  - 3) Por fenómenos inmunológicos como ciertas conectivopatías
  - 4) Destrucción de las células madre hematopoyéticas por tóxicos como quimioterapia o radioterapia o por situaciones de estrés como en la anorexia nerviosa
- *Destrucción periférica de los elementos de la sangre:*
  - 1) Secundario a activación del sistema macrófago hepatoesplénico (histiocitosis)
  - 2) Secundario a hiperesplenismo (enfermedades de depósito, cirrosis, síndromes linfoproliferativos)

## 4

# CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA DE LA APLASIA MEDULAR

El diagnóstico de aplasia medular está establecido por criterios clínicos, con pancitopenia con una médula ósea hipocelular en la biopsia, sin infiltrados anormales ni fibrosis medular. La pancitopenia debe comprender al menos dos de los siguientes valores<sup>4</sup>:

- Hemoglobina  $<10$  g/dL con reticulocitos  $<60 \times 10^9/L$
- Neutrófilos  $<1,5 \times 10^9/L$
- Plaquetas  $<50 \times 10^9/L$

Los criterios de severidad de la aplasia medular son:

- *Aplasia medular grave (SAA)*

Celularidad de la médula ósea  $<25\%$  (o  $25-50\%$  con  $<30\%$  de celularidad residual) y al menos dos de los siguientes valores:

- Neutrófilos  $<0,5 \times 10^9/L$
- Plaquetas  $<20 \times 10^9/L$
- Reticulocitos  $<20 \times 10^9/L$

- *Aplasia medular muy grave (VSAA)*

Cumple los criterios de SAA y cifras de neutrófilos más bajas:

- Neutrófilos  $<0,2 \times 10^9/L$

- *Aplasia medular no grave (NSAA)*

Medula ósea hipocelular, pero no cumple los criterios de severidad de SAA ni VSAA.

Los pacientes deben clasificarse en función de la gravedad de las citopenias (1C).

## 5 TRATAMIENTO DE LA APLASIA MEDULAR

### 5.1 Objetivos del tratamiento

El objetivo primario es mejorar las citopenias, ofreciendo la mejor calidad de vida y expectativa de supervivencia. Las opciones de tratamiento y el objetivo deseado se deben analizar individualmente con cada paciente.

### 5.2 Inicio de tratamiento

Todos los pacientes con aplasia medular grave o muy grave, y aquellos pacientes con aplasia medular moderada y citopenia grave de al menos una línea, deben iniciar tratamiento.

### 5.3 Criterios de respuesta

En la tabla 3 se recogen los criterios de respuesta para pacientes que han recibido tratamiento inmunosupresor<sup>36</sup>. En todos los casos es necesario que los criterios de respuesta se cumplan en dos hemogramas consecutivos con al menos una semana de diferencia.



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

Respuesta	AM grave/muy grave	AM no grave
Completa	Neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$ Plaquetas $\geq 150 \times 10^9/L$ Hemoglobina según edad: - 0,5 - 2 años: $\geq 10,5 \text{ g/dL}$ - 2 - 14 años: $\geq 11,5 \text{ g/dL}$ - $\geq 15$ años: • $\geq 12 \text{ g/dL}$ en mujeres • $\geq 13 \text{ g/dL}$ en varones	Neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$ Plaquetas $\geq 150 \times 10^9/L$ Hemoglobina según edad: - 0,5 - 2 años: $\geq 10,5 \text{ g/dL}$ - 2 - 14 años: $\geq 11,5 \text{ g/dL}$ - $\geq 15$ años: • $\geq 12 \text{ g/dL}$ en mujeres • $\geq 13 \text{ g/dL}$ en varones
Parcial	Ausencia de factores de crecimiento, independencia transfusional y Neutrófilos $> 0,5 \times 10^9/L$ Plaquetas $> 20 \times 10^9/L$ Hb $> 8 \text{ g/dL}$	Independencia transfusional (si previamente dependiente) o duplicación o normalización de al menos una de las tres líneas o incremento del valor basal: Neutrófilos $\geq 0,5 \times 10^9/L$ (si inicialmente $< 0,5$ ) Plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$ (Si inicialmente $< 20$ ) Aumento $\geq 3,0 \text{ g/dL}$ de hemoglobina (si inicialmente $< 6,0 \text{ g/dL}$ )
No respuesta	Requerimientos transfusionales 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.

## 5.4 Elección del tratamiento

### • *Aplasia no grave o moderada:*

Los pacientes con aplasia moderada no requieren tratamiento salvo que las citopenias progresen a graves, aparezcan complicaciones infecciosas de repetición y/o el paciente requiera terapia transfusional continuada<sup>32</sup>. En el momento de la realización de esta guía, aún no hay datos del ensayo clínico con eltrombopag en monoterapia en estos pacientes (NCT01328587)<sup>37</sup>.

### • *Aplasia grave/muy grave:*

- *Terapia inmunosupresora vs. trasplante de progenitores hematopoyéticos:*  
 A la hora de decidir cuál es el mejor tratamiento, hay que tener en cuenta que no existen estudios prospectivos que comparen la terapia inmunosupresora con el trasplante alogénico, y por tanto las recomendaciones se basan en estudios, mayoritariamente retrospectivos,

de cohortes tratadas con tratamiento inmunosupresor (TIS) o trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en diferentes periodos<sup>3,38-40</sup>. Además, aunque estas recomendaciones están basadas en criterios de edad, los cortes son por definición arbitrarios y se deben de tener en cuenta las comorbilidades asociadas<sup>41</sup>.

- Ventajas e inconvenientes de la terapia inmunosupresora:

A favor del uso del TIS están las altas tasas de respuesta obtenidas con la combinación de ciclosporina y globulina antitimocítica (ATG, entre 60-80%<sup>42</sup>), que son incluso mayores con la adición de agonistas de la trombopoyetina<sup>43</sup>.

Sin embargo, la incidencia de recaída se sitúa alrededor del 35% a 5 años<sup>4</sup>, y hay que tener en cuenta que entre un 7-18% de los pacientes con aplasia medular tratados con TIS pueden presentar evolución clonal y aparición de alteraciones citogenéticas, como la monosomía 7, indicando un riesgo de progresión a síndrome mielodisplásico<sup>4,43</sup>.

- Ventajas e inconvenientes del TPH:

Los resultados de TPH han ido mejorando a lo largo del tiempo<sup>38,44</sup>, probablemente debido a cambios en el acondicionamiento y la profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped (EICH), una mejor selección de donantes y el uso de ATG.

En contrapartida, aunque el TPH ofrece altas posibilidades de curación, no deja de estar asociado a una morbimortalidad importante, muy relacionada con la edad del paciente, el tipo de donante y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la aplasia a la realización del trasplante<sup>4,45-47</sup>.

- Recomendaciones en la elección de la terapia (Figura 3):

En pacientes menores de 20 años con donante familiar HLA idéntico, el TPH se considera el tratamiento de elección en 1ª línea. Esta indicación se basa en las altas tasas de supervivencia global, superiores al 80-90% en menores de 20 años<sup>4</sup>, el menor desarrollo de EICH crónica en los pacientes más jóvenes<sup>39,40</sup> y el bajo riesgo de evolución clonal. En caso de disponer de un donante no familiar HLA idéntico y poder realizar un TPH en pocas semanas, se podría considerar este tratamiento como de elección en primera línea. Esta indicación se basa en los datos retrospectivos publicados dentro del EBMT<sup>48</sup>.

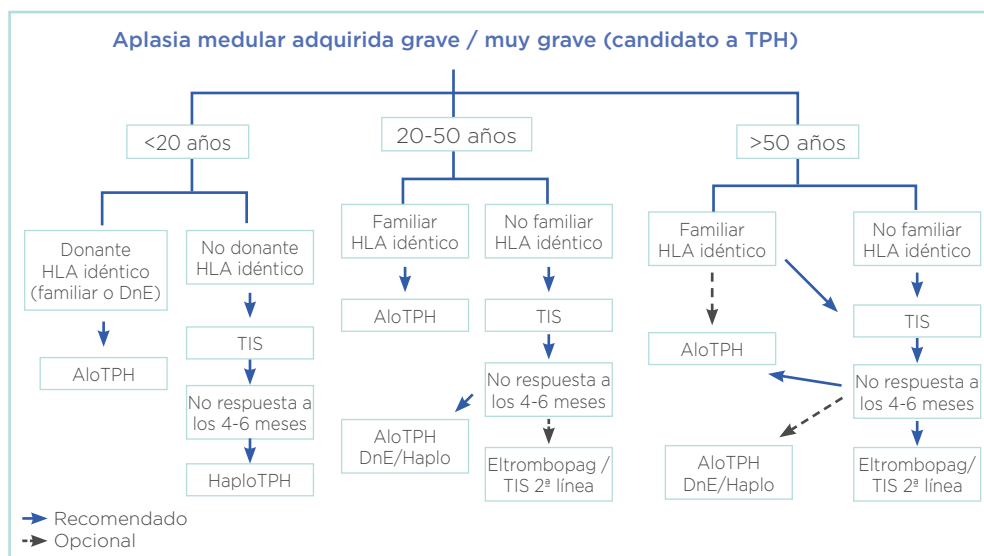
En pacientes de 20-50 años con donante familiar HLA idéntico, el TPH

se considera también el tratamiento de elección en 1ª línea. Para aquellos pacientes que carecen de esta opción, el tratamiento inicial recomendado es el TIS.

En pacientes mayores de 50 años el tratamiento de primera elección en la actualidad es el TIS, ya que la supervivencia tras TPH se reduce significativamente a alrededor del 50% a 10 años, debido a un incremento en la incidencia de fallo de injerto y de EICH<sup>49</sup>, sin que estos datos se hayan modificado recientemente<sup>49</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la realización del TPH en estos pacientes ha quedado relegado a una segunda línea tras el fracaso o recaída del TIS, y se desconoce el impacto que puede tener el TIS previo en el post-trasplante. De hecho, la SG cuando se indica un TPH familiar HLA idéntico como 1ª línea en este grupo de edad es cercana al 90% a 5 años<sup>50</sup>. Por estas razones recomendamos, a criterio individualizado por paciente y por cada centro, la opción de realizar como tratamiento de primera línea en estos pacientes un trasplante alogénico familiar o tratamiento inmunosupresor.

Es importante señalar que, además de lo previamente comentado, la indicación de TPH se puede adelantar en situaciones concretas en pacientes con infecciones graves y/o recurrentes.

**Figura 3. Recomendaciones de tratamiento para aplasia medular.**



## 5.5 Tratamiento farmacológico

### • *Tratamiento de primera línea*

Las indicaciones de inicio de TIS son pacientes con aplasia medular grave o muy grave no candidatos a trasplante alogénico de primera línea y pacientes con aplasia medular moderada que precisan transfusión o presentan sangrados y/o infecciones que limitan su vida normal.

En la actualidad, el tratamiento estándar es la combinación de ciclosporina y ATG. ATG de caballo (ATGAM®; Pfizer) presenta mejor respuesta a los 3 y 6 meses de tratamiento y mejor supervivencia global comparado con ATG de conejo (Timoglobulina®; Sanofi) (1A)<sup>51,52</sup>. En caso de no disponibilidad de ATGAM®, se utilizará como segunda opción Timoglobulina®.

No se recomienda de manera rutinaria el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), y la administración de corticoides se debe limitar a las cuatro primeras semanas de tratamiento con la única finalidad de prevenir el desarrollo de enfermedad del suero tras el ATG<sup>53</sup>.

La adición de agonistas de la trombopoyetina como eltrombopag al TIS de primera línea consigue mejorar las tasas de respuesta de los pacientes (1A)<sup>43</sup>, pero en este momento no tiene la indicación aprobada para este uso. Como alternativa, actualmente está disponible en nuestro país el ensayo clínico RACE promovido por el Grupo Europeo de Trasplante Hematopoyético (EBMT), que compara de manera randomizada el uso de ATG de caballo y ciclosporina combinado o no con eltrombopag.

El uso de anabolizantes, como el danazol, en monoterapia para el tratamiento de primera línea en pacientes con insuficiencia medular secundaria a trastornos de los telómeros, aún se encuentra en fase de investigación. Los resultados son mejores en aquellos pacientes con formas menos graves<sup>54</sup>. El efecto de estos fármacos parece estar relacionado con el aumento de células T regulatorias y disminución de actividad telomerasa<sup>54,55</sup>.

#### - *Consideraciones para la administración de ciclosporina y ATG:*

- Para el inicio del tratamiento el paciente ha de estar ingresado
- No iniciar tratamiento con ATG si el paciente presenta inestabilidad hemodinámica. Idealmente, el paciente debe estar afebril
- La administración de ATG se debe de realizar a través de un acceso venoso central. Se recomienda la inserción de una vía de al menos dos luces. Debido al tiempo de neutropenia prolongada que pueden presentar estos pacientes, fundamentalmente aquellos que van a

recibir tratamiento inmunosupresor, no se recomienda la inserción de un reservorio

- Con el uso de ATG, se recomienda monitorizar cifra de plaquetas cada 12 horas. Intentar mantener cifras de plaquetas  $\geq 20 \times 10^9/L$  con transfusiones. Idealmente, el paciente debe estar afebril previo al inicio del tratamiento
- Valorar el riesgo y beneficio de la administración de ATG en pacientes con comorbilidades significativas y pacientes con edad avanzada

- Ciclosporina:

- **Dosis:** si es posible, iniciar la administración por vía oral a dosis de 3 mg/kg/12 horas. En caso de precisar administración por vía intravenosa administrar 1,5 mg/kg cada 12 horas
- **Niveles:** monitorizar niveles a las 48-72 horas del inicio del tratamiento. La extracción debe realizarse media hora antes de la ingestión de la siguiente dosis del fármaco. La medición de los niveles de ciclosporina A puede realizarse mediante técnicas de análisis monoclonal como HPLC y cromatografía líquida acoplada a detector de masas (LC/MS), o por técnicas de detección más rápida como el inmunoanálisis (análisis policlonal)<sup>29</sup>. Tanto combinado con ATGAM® como con Timoglobulina®, se debe intentar mantener un nivel de ciclosporina, siempre que no haya efectos secundarios, entre 250-350 ng/ml si se determinan por análisis policlonal o 100-200 ng/ml si se determinan por análisis monoclonal<sup>156</sup>
- **Precaución:** vigilar estrechamente el nivel en caso de usar concomitantemente azoles de espectro extendido y en pacientes con deterioro de la función renal
- **Efectos adversos más frecuentes:** hipertensión, hipertricosis, hiperplasia gingival, insuficiencia renal, hipomagnesemia

- ATG:

- **ATGAM®:**
  - ▷ Dosis: 40 mg/kg/día iv, durante 4 días
  - ▷ Premedicación: treinta minutos antes de la administración de ATG, y a las 6 horas del inicio si continua con la perfusión, se debe administrar:
    - ▶ Dexclorfeniramina 5 mg iv días +1 a +4

- ▶ Paracetamol 1 g iv días +1 a +4
- ▶ Metilprednisolona (Urbason®) 1 mg/kg iv día +1 a +4
- ▷ Prevención de enfermedad del suero:
  - ▶ Metilprednisolona (Urbason®) 1 mg/kg iv o prednisona 1,2 mg/kg oral del día +5 al día +12
  - ▶ Metilprednisolona (Urbason®) 0,5 mg/kg iv o prednisona 0,6 mg/kg oral del día +13 al día +15
  - ▶ Metilprednisolona (Urbason®) 0,25 mg/kg iv o prednisona 0,3 mg/kg oral del día +16 al día +18, y los días +20 y +22
- ▷ Infusión: los primeros 100 ml del primer día de infusión se deben administrar en 1 hora. En caso de no observarse reacción adversa, continuar con la administración. Administrar en infusión de 4 a 24 horas según la tolerancia del paciente<sup>53,57</sup>
- **Timoglobulina®:**
  - ▷ Dosis: 3,75 mg/kg/día durante 5 días
  - ▷ Premedicación: treinta minutos antes de la administración de ATG y a las 6 horas del inicio si continua con la perfusión, se debe administrar:
    - ▶ Dexclorfeniramina 5 mg iv días +1 a +5
    - ▶ Paracetamol 1 g iv días +1 a +5
    - ▶ Metilprednisolona (Urbason®) 1 mg/kg iv día +1 a +5
  - ▷ Prevención de enfermedad del suero:
    - ▶ Metilprednisolona (Urbason®) 1 mg/kg iv o prednisona 1,2 mg/kg oral del día +5 al día +12
    - ▶ Metilprednisolona (Urbason®) 0,5 mg/kg iv o prednisona 0,6 mg/kg oral del día +13 al día +15
    - ▶ Metilprednisolona (Urbason®) 0,25 mg/kg iv o prednisona 0,3 mg/kg oral del día +16 al día +18 y los días +20 y +22
  - ▷ Infusión: administrar en infusión muy lenta de 12 a 24 horas según la tolerancia del paciente
- **Efectos adversos más frecuentes de ATG:**
  - ▷ Reacción infusional: fiebre, escalofríos, hipotensión, dificultad respiratoria
  - ▷ Enfermedad del suero: aparición a los 5-10 días de la administración de ATG. Caracterizado por *rash* cutáneo, fiebre, malestar general y artralgias. En formas graves puede aparecer

hipotensión, diarrea sanguinolenta y hepatoesplenomegalia asociada a linfadenopatías.

- Consideraciones para la retirada de ciclosporina en el tratamiento inmunosupresor:
  - Indicado en 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 6-12 meses después de haber alcanzado la mejor respuesta<sup>53,58-60</sup>. 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.
  - El grupo EWOG recomienda una pauta en pacientes tratados con hATG y ciclosporina (Tabla 4).

**Tabla 4. Pauta grupo EWOG en pacientes tratados con hATG y ciclosporina.**

	4 <sup>º</sup> mes	6 <sup>º</sup> mes	Entre el 6 <sup>º</sup> y 12 <sup>º</sup> mes	12 <sup>º</sup> mes
Respuesta parcial (RP)	Continuar con la ciclosporina	Continuar con la ciclosporina	Continuar con la ciclosporina	Inicio descenso de ciclosporina (10% mensual) monitorizando hemograma
Respuesta completa (RC)	Continuar con la ciclosporina	Inicio descenso de ciclosporina (10% mensual) monitorizando hemograma	Si el paciente alcanza RC $\geq$ 2 meses, iniciar descenso de ciclosporina (10% mensual) monitorizando hemograma	Inicio descenso de ciclosporina (10% mensual) monitorizando hemograma

• **Tratamiento de rescate**

El tratamiento inmunosupresor de rescate se reserva para aquellos pacientes que a los 4 - 6 meses de haber recibido tratamiento con ATGAM® o Timoglobulina®, respectivamente, no han alcanzado respuesta<sup>32,51,53,61</sup> y no se consideran candidatos para un trasplante alogénico, incluido el trasplante haploidéntico en situaciones individualizadas y en centros con elevada experiencia (1C). Asimismo, se debe evaluar de nuevo al paciente y descartar datos de evolución clonal, y si no se ha hecho al diagnóstico, de causas congénitas de fallo medular<sup>4,61,62</sup>. Los factores relacionados con peor respuesta al tratamiento inmunosupresor son: la aplasia medular muy grave, la edad avanzada, el acortamiento de los telómeros y la linfopenia

severa<sup>4,61,62</sup>.

En la actualidad no hay estudios comparativos que puedan indicar cuál es la mejor estrategia, si bien dentro de las opciones terapéuticas posibles hay algunas de ellas que ofrecen buenas tasas de respuesta con poca toxicidad relacionada como es eltrombopag, que puede utilizarse en monoterapia<sup>63,64</sup> o en combinación con ciclosporina +/- ATG<sup>29</sup>.

- Eltrombopag:

- **Dosis:** la dosis inicial recomendada de eltrombopag es 50 mg una vez al día. Para pacientes con ascendencia del este asiático, el tratamiento con eltrombopag debe iniciarse a una dosis reducida de 25 mg una vez al día. Se debe ajustar la dosis de eltrombopag con incrementos de 50 mg cada 2 semanas hasta alcanzar recuentos de plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{l}$ . En pacientes que toman 25 mg una vez al día, primero se debe aumentar la dosis a 50 mg al día antes de aumentar la dosis con incrementos de 50 mg. No se debe sobrepasar la dosis de 150 mg al día<sup>43</sup>.
- **Suspensión del tratamiento:** en aquellos pacientes que alcanzan una cifra de plaquetas  $>50 \times 10^9/\text{L}$ , neutrófilos  $>1 \times 10^9/\text{L}$  y hemoglobina  $>10\text{g/dL}$  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>59</sup>.
- **Efectos secundarios:** alteraciones hepáticas, prolongación intervalo QT.

- ATG:

- **Tipo de ATG:** independientemente del tipo de ATG empleado en primera línea, para el rescate Timoglobulina® es la ATG más utilizada<sup>61,65</sup> y algún estudio sugiere que puede ser más eficaz que ATG de caballo<sup>66</sup>.
- **Dosis:** no hay una dosis establecida, pero en general se utiliza la dosis de 3,5 mg/kg/día durante 5 días de Timoglobulina®<sup>65</sup>. Seguir con las mismas recomendaciones de premedicación y prevención de enfermedad del suero que con el tratamiento inicial.
- **Tratamiento combinado:** en todos los esquemas ATG se combina con ciclosporina y/o otros agentes como micofenolato, sirolimus o andrógenos.



## 5.6 Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en aplasia adquirida

El trasplante se basa en el uso de drogas inmunosupresoras (ciclofosfamida, ATG, inhibidores de calcineurina, metotrexato, micofenolato) y la infusión de células progenitoras hematopoyéticas procedentes, de manera preferente, de médula ósea de un donante familiar o no emparentado<sup>67,68</sup>.

La médula ósea deber ser prioritaria frente a la sangre periférica como fuente de progenitores hematopoyéticos. Varios estudios retrospectivos muestran ventajas en la supervivencia al reducir el riesgo de EICH sin afectar de forma negativa al riesgo de fallo de injerto<sup>67,69</sup>. La dosis celular debe ser mayor que la requerida para neoplasias hematológicas para reducir el riesgo de fallo de injerto<sup>53</sup>.

### • *Trasplante alogénico de donante familiar HLA idéntico*

En aquellos pacientes que dispongan de un hermano singénico, la indicación de TPH debe considerarse en cualquier situación de aplasia medular, ya que la supervivencia global a largo plazo excede el 90%<sup>70</sup>.

En el resto de casos está indicado como primera opción de tratamiento para aquellos pacientes, diagnosticados de aplasia medular grave o muy grave (1B)<sup>4,71</sup>. Asimismo, puede plantearse como alternativa al tratamiento inmunosupresor en los pocos pacientes con edad menor a 20 años afectados de aplasia no severa con altos requerimientos y/o complicaciones infecciosas de repetición (2C).

La edad *per se* no se considera limitante, si bien, diversos estudios sugieren valorar de forma aún más exhaustiva en aquellos pacientes con edades  $\geq 35$  años las comorbilidades presentes antes de establecer la indicación de TPH<sup>41</sup>. En aquellos pacientes con edad  $\geq 50$  años, no contraindicamos este procedimiento en primera línea pero sí se recomienda que se realice el trasplante en centros con alta experiencia (1C)<sup>49</sup>.

**Selección del donante familiar HLA-idéntico:** en caso de disponer de varios donantes compatibles se seleccionará siguiendo los criterios clásicos: edad joven, sexo varón, serología CMV concordante con la del receptor, compatibilidad ABO y motivación del donante. Hay que tener en cuenta que la fuente prioritaria será la médula ósea (MO) por lo que el donante debe ser elegible para anestesia general.

**Dosis a infundir:** la dosis celular debe ser mayor que la requerida para neoplasias hematológicas para reducir el riesgo de fallo de injerto<sup>53</sup>. En caso de TPH de donante familiar con MO o SP se recomienda un mínimo de  $3 \times 10^6$  células CD34+/kg o  $3 \times 10^8$  células nucleadas totales/kg.

**Acondicionamiento:** según la edad del receptor se ajustan las dosis de ciclofosfamida y se añade fludarabina al acondicionamiento<sup>70,72,73</sup>. Esta última a su vez parece ofrecer ventajas en pacientes politransfundidos<sup>74</sup>. En todos los casos se añade ATG, siendo Timoglobulina® la que parece ofrecer mejores resultados en cuanto a la prevención de enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica respecto a ATG de caballo<sup>75</sup>. El uso de alemtuzumab en combinación con fludarabina y/o ciclofosfamida ofrece resultados similares a los obtenidos con ATG, pero no se incluye esta opción en este protocolo ya que en nuestro país no tiene esta indicación aprobada<sup>76,77</sup>.

- ▷ Paciente pediátrico (recomendación grupo EWOG):
  - ▶ Ciclofosfamida iv, 50 mg/kg, días -5 al -2.
- ▷ Pacientes <30 años:
  - ▶ Ciclofosfamida iv, 50 mg/kg, días -5 al -2.
  - ▶ Timoglobulina® 2,5 mg/kg días -3 al -1.
- ▷ Pacientes ≥30 años:
  - ▶ Fludarabina iv, 30 mg/m<sup>2</sup>, días -5 al -2.
  - ▶ Ciclofosfamida iv, 25 mg/kg, días -5 al -2.
  - ▶ Timoglobulina® 2,5 mg/kg días -3 al -1.
- ▷ AloTPH singénico: mismo acondicionamiento según la edad.

#### **Inmunosupresión:**

- ▷ Inhibidores de calcineurina: los pacientes recibirán ciclosporina 1,5 mg/kg/12h iv desde el día -1 (o antes según protocolo del centro) ajustando dosis para alcanzar el nivel propuesto. En caso de intolerancia se puede sustituir por tacrolimus (0,03 mg/kg en perfusión continua iv o 0,06 mg/kg/12h vo).
- ▷ Metotrexato en pauta corta: 15 mg/m<sup>2</sup> día +1 y 10 mg/m<sup>2</sup> días +3 y +6.

#### **Prevención del síndrome linfoproliferativo post-trasplante:**

Administrar solo en pacientes que han recibido tratamiento inmunosupresor previo.

- ▷ Rituximab: 200 mg el día +5.

#### **• Trasplante alogénico de donante no emparentado**

Estudios recientes en población pediátrica demuestran que el uso de un donante no emparentado HLA idéntico puede ofrecer los mismos resultados de curación como opción terapéutica de primera línea<sup>78</sup>. En pacientes mayores de 20 años, se recomienda su uso en aquellos pacientes

que no responden, evaluado al día +120 o +180 según se utilice ATGAM® o Timoglobulina®, respectivamente, o que recaen tras un tratamiento inmunosupresor previo (1B)<sup>4,53,79,80</sup>. El Grupo Europeo Pediátrico (EWOG) incluye como alternativa el uso de ATG Fresenius a dosis total de 60 mg/kg<sup>56</sup>; sin embargo, a día de hoy, hay escasa información en este grupo de pacientes<sup>81</sup>.

**Selección del donante no emparentado:** el inicio de la búsqueda de donante no emparentado (DnE) se debe iniciar lo antes posible en todos los pacientes candidatos a trasplante. La compatibilidad HLA óptima requerida será de 8/8 considerando HLA-A, -B, -C y -DR por técnicas de alta resolución. La compatibilidad HLA es la variable más relevante para la selección de DnE, habiéndose demostrado un efecto deletéreo sobre la supervivencia en trasplantes de donante incompatible<sup>82,83</sup>. En caso de disponer de varios donantes HLA compatibles se incluirá análisis de DQ y se utilizarán las mismas características del donante descritas en el apartado anterior: edad joven, sexo varón, serología CMV concordante con la del receptor, compatibilidad ABO. Asimismo, se dará preferencia a aquellos donantes que no tengan impedimento para que la fuente de progenitores sea la médula ósea. Son permisivas las disparidades 9/10 en DQ, B y C. En caso de disparidad en A, DR o en más de dos locus valorar otras alternativas como el trasplante haploidéntico.

**Celularidad a infundir:** en caso de TPH de DnE compatibles con MO o SP se recomienda un mínimo de  $3 \times 10^6$  células CD34+/kg o  $3 \times 10^8$  células nucleadas totales/kg.

**Acondicionamiento:** independientemente de la edad, el acondicionamiento consiste en ciclofosfamida, fludarabina y ATG. Al igual que en el trasplante familiar, Timoglobulina® parece ofrecer también mejores resultados en este grupo en cuanto a la prevención de EICH aguda y crónica respecto a ATG de caballo<sup>75</sup>.

- ▷ Fludarabina iv, 30 mg/m<sup>2</sup>, días -5 al -2.
- ▷ Ciclofosfamida iv, 25 mg/kg, días -5 al -2 (750 mg/m<sup>2</sup>/dosis en paciente pediátrico).
- ▷ Timoglobulina® 2,5 mg/kg días -3 al -1 (días -6 a -3 en paciente pediátrico).

**Inmunosupresión:**

- ▷ Inhibidores de calcineurina: los pacientes recibirán ciclosporina

1,5 mg/kg/12h iv desde el día -1 (o antes según protocolo del centro) ajustando dosis para alcanzar el nivel propuesto. En caso de intolerancia se puede sustituir por tacrolimus (0,03 mg/kg en perfusión continua iv o 0,06 mg/kg/12h vo).

- ▷ Metotrexato: 15 mg/m<sup>2</sup> día +1 y 10 mg/m<sup>2</sup> días +3 y +6 (y +11 según práctica habitual del centro).

#### **Prevención del síndrome linfoproliferativo post-trasplante:**

- ▷ Rituximab: 200 mg (150 mg/m<sup>2</sup> en población pediátrica) el día +5.

#### **• Trasplante haploidéntico**

Aunque las últimas guías de trasplante del EBMT<sup>41</sup> publicadas en el año 2015 no recomiendan el uso del trasplante haploidéntico en aplasia medular, en la actualidad este procedimiento se debe considerar como tratamiento de segunda línea<sup>84,85</sup> en centros experimentados (1C), cuando el TIS ha fallado y el paciente carece de donante HLA idéntico o con compatibilidad 9/10 “permisiva”<sup>4,53,86</sup>. Asimismo, ya hay estudios del uso de trasplante haploidéntico como tratamiento de primera línea en pacientes pediátricos con aplasia medular<sup>87</sup>. También se recomienda el trasplante haploidéntico para aquellos pacientes con fallo de implante primario o secundario, fundamentalmente si el procedimiento se considera urgente. Al igual que con otros donantes, la fuente de elección es la médula ósea<sup>85</sup>.

**Selección del donante familiar haploidéntico:** tras la introducción de la ciclofosfamida post-trasplante (PTCy) ha habido un uso creciente de donante familiar haploidéntico con injertos no manipulados. Aunque los datos disponibles hasta la fecha son de series con escaso número de pacientes y corto seguimiento, los resultados son prometedores con elevada incidencia de injerto hematopoyético<sup>85</sup>, incluso en rescates tras fallo de injerto previo<sup>88</sup>, baja incidencia de EICH y elevada supervivencia. Es imprescindible descartar en el receptor la presencia de anticuerpos anti-HLA contra antígenos de donante puesto que se asocia a un elevado riesgo de fallo de injerto, incluso en pacientes desensibilizados.

**Celularidad a infundir:** en la actualidad no hay todavía recomendaciones en cuanto a la dosis celular óptima a infundir en el trasplante haploidéntico por lo que de momento se adoptarán las dosis recomendadas para las otras modalidades de TPH.

**Acondicionamiento:** dentro de los diferentes acondicionamientos reportados, recomendamos el uso de fludarabina, ciclofosfamida y radioterapia o ATG a dosis bajas<sup>85</sup>.

- ▷ Fludarabina iv, 30 mg/m<sup>2</sup>, días -6 al -2.
- ▷ Ciclofosfamida iv, 14,5 mg/kg, días -6 y -5.
- ▷ Irradiación corporal total 2-4 Gy día -1 (si no está disponible, reemplazar por busulfán 3,2 mg/kg -3 y -2).
- ▷ Timoglobulina® 2 mg/kg días -2 y -1.

#### **Inmunosupresión post infusión:**

- ▷ Ciclofosfamida iv, 50 mg/kg, días +3 y +4.
- ▷ Inhibidores de calcineurina: los pacientes recibirán desde el día +5 tacrolimus (0,03 mg/kg en perfusión continua iv o 0,06 mg/kg/12h vo).
- ▷ Micofenolato 1 g cada 8 horas desde el día +5 y retirada en el día +35 si no presenta EICH.

#### **Prevención del síndrome linfoproliferativo post-trasplante:**

- ▷ Rituximab: 200 mg (150 mg/m<sup>2</sup> en población pediátrica) el día +5.

#### **• *Trasplante de sangre de cordón umbilical***

Procedimiento reservado para población pediátrica que no responde a TIS y carece de otro tipo de donante. En caso de plantearse como primera línea por proceder de un hermano HLA idéntico, es preferible, si es posible, utilizar médula ósea.

**Selección de la unidad de sangre de cordón umbilical (TSCU):** aunque hay pocos datos de TSCU en aplasia medular, los resultados obtenidos han sido insatisfactorios con un elevado riesgo de fracaso de injerto. La dosis celular infundida tiene una fuerte influencia sobre el injerto hematopoyético y la supervivencia<sup>89</sup>. Es imprescindible descartar en el receptor la presencia de Ac anti HLA contra antígenos de donante.

**Celularidad a infundir:** en TSCU, se recomienda utilizar unidades con celularidad nucleada total >4x10<sup>7</sup>/kg y CD34+ >1,5x10<sup>5</sup>/kg obtenidas de una o dos unidades de cordón con compatibilidad HLA ≥4/6<sup>89,90</sup>.

#### **Acondicionamiento:**

- ▷ Fludarabina iv, 30 mg/m<sup>2</sup>, días -5 al -2.
- ▷ Ciclofosfamida iv, 30 mg/kg, días -5 al -2.
- ▷ Timoglobulina® 2,5 mg/kg días -3 y -2.

- ▷ Irradiación corporal total 2 Gy día -1.

#### **Profilaxis de EICH:**

- ▷ Inhibidores de calcineurina: los pacientes recibirán ciclosporina 1,5 mg/kg/12h iv desde el día -1 (o antes según protocolo del centro) ajustando dosis para alcanzar el nivel propuesto. En caso de intolerancia se puede sustituir por tacrolimus (0,03 mg/kg en perfusión continua iv o 0,06 mg/kg/12h vo).
- ▷ Micofenolato 1 g cada 8h hasta +35.

#### **Prevención del síndrome linfoproliferativo post-trasplante:**

- ▷ Rituximab: 200 mg (150 mg/m<sup>2</sup> en población pediátrica) el día +5.

#### **• Seguimiento y complicaciones post-trasplante**

##### **Retirada de la inmunosupresión post-trasplante**

En el post-trasplante se recomienda mantener niveles de ciclosporina alrededor de 250-300 µg/L<sup>53</sup> y de tacrolimus entre 8-10 ng/mL<sup>91</sup> si no hay contraindicación (1B).

No hay un criterio uniforme de cuando iniciar el descenso de inmunosupresión<sup>45,92,93</sup>. Dado que el riesgo de pérdida de quimera post-trasplante es mayor coincidiendo con la retirada de la inmunosupresión<sup>94</sup>, nuestro grupo recomienda iniciar el descenso de inhibidor de la calcineurina entre el sexto y noveno mes post-trasplante con el objetivo de haber sido retirado entre el mes +12 y +15 post-trasplante (1B). El descenso ha de iniciarse en ausencia de enfermedad injerto contra huésped activa y siempre monitorizando el quimerismo (1B).

##### **Monitorización del quimerismo**

Se recomienda monitorizar periódicamente el quimerismo post-trasplante, preferentemente por técnicas de PCR<sup>94</sup> (1A). La monitorización de la quimera parece clave durante la retirada de la inmunosupresión<sup>94</sup>. Se pueden distinguir 5 grupos de pacientes según el quimerismo y cómo se mantenga este en el tiempo: quimera completa del donante, quimera mixta temporal, quimera mixta estable, quimera mixta progresiva, recuperación autóloga<sup>94</sup>. En pacientes con hemopatías no malignas, la presencia de una quimera mixta estable parece traducir un estado de inmunotolerancia<sup>95-97</sup> y no debe requerir tratamiento (1C). Sin embargo, aquellos pacientes con quimerismo mixto pero con más de un 30% de quimera del receptor, parece que son más susceptibles de evolucionar hacia una quimera mixta progresiva que requiera tratamiento posterior

por lo que se recomienda una vigilancia mayor<sup>98</sup> (Tabla 5).

Para el manejo de los pacientes con una quimera mixta progresiva no hay una recomendación uniforme sobre la actitud a seguir, siendo el aumento o descenso de la inmunosupresión, el uso de eltrombopag y la infusión de linfocitos del donante (ILD) las estrategias más utilizadas<sup>94</sup> (2C). Desde un punto de vista conceptual, la aparición de un quimerismo mixto progresivo durante los primeros meses de trasplante o coincidiendo con la retirada de la inmunosupresión puede indicar la reaparición de la enfermedad, por lo que sugerimos en estos casos incrementar la inmunosupresión y/o añadir eltrombopag (2C). Por el contrario, en aquellos pacientes en los que ya se ha retirado la inmunosupresión y aparece de manera tardía un quimerismo mixto progresivo pueden beneficiarse de la administración de ILD a dosis bajas intentando recuperar de nuevo el injerto (2C).

**Tabla 5. Monitorización del quimerismo y manejo en el post-trasplante de pacientes con aplasia medular.**

Quimerismo	Definición	Monitorización quimerismo	Hemograma	Actitud terapéutica
Completo donante	Quimera donante >95%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Al mes y 3<sup>er</sup> mes y posteriormente cada 4 meses hasta el 2<sup>o</sup> año. A partir del 2<sup>o</sup> año semestral o anual hasta el 5<sup>o</sup> año.</li> </ul>	Normal	No precisa
Mixto transitorio	Quimera inicial <95% donante pero completa al año de trasplante		Normal	
Mixto estable	Quimera mantenida, <95% donante		<ul style="list-style-type: none"> <li>Al mes y 3<sup>er</sup> mes y posteriormente cada 3 meses hasta el 2<sup>o</sup> año.</li> <li>Semestral tras el 2<sup>o</sup> año hasta el 5<sup>o</sup> y posteriormente anual.</li> </ul>	
Mixto progresivo	Incremento $\geq$ 15% quimera del receptor en un periodo de 3 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mensual o bimensual.</li> </ul>	Citopenias progresivas	Eltrombopag Aumentar inmunosupresión ILD
Receptor	Quimera donante <5%	----	Citopenias	Retrasplante

### Síndrome linfoproliferativo post-trasplante (SLPT)

Los pacientes trasplantados por una aplasia medular, fundamentalmente aquellos que han recibido inmunosupresión previa<sup>99</sup>, tienen un elevado riesgo de desarrollar un SLPT relacionado con el virus de Epstein Barr. Se recomienda por tanto monitorizar las cargas virales de VEB para tratamiento anticipado con rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) en todos los pacientes (1C), y en aquellos que han recibido TIS previa valorar administrar rituximab profiláctico (200 mg en dosis fija o 150 mg/m<sup>2</sup> en población pediátrica), ya que parece ser efectivo sin conllevar un elevado coste en toxicidad<sup>100,101</sup> (2C).

### Citopenias post-trasplante: mala función del injerto y fallo de implante

La presencia de citopenias post-trasplante puede ser secundaria a una mala función del injerto o un fallo de implante. Ambas circunstancias pueden dividirse en primarias y secundarias<sup>102</sup> (Tabla 6).

La mala función del injerto se define como dos o más citopenias y/o necesidades transfusionales en presencia de una quimera del donante<sup>102</sup>. En estos pacientes existen dos opciones, el uso de agonistas de la trombopoyetina<sup>103,104</sup> y la reinfusión de células CD34+ o “boost” sin acondicionamiento previo<sup>105</sup> (1C).

El fallo de implante se caracteriza por una neutropenia profunda ( $<0,5 \times 10^9/L$ ) y mantenida sin haberse documentado prendimiento previo del donante al día +28 de trasplante de médula ósea o de sangre periférica o al día +42 del trasplante de cordón umbilical (fallo de implante primario) o tras una pérdida del mismo (fallo de implante secundario)<sup>102</sup>. La incidencia de fallo de implante en aplasia medular es aproximadamente de un 10%<sup>40,45</sup>, siendo muy superior a la esperada en otras hemopatías. En esta circunstancia, si el paciente presenta citopenias graves, la mejor opción terapéutica es realizar un nuevo trasplante<sup>106</sup> siendo el trasplante haploidéntico y el de cordón las opciones más utilizadas en casos urgentes<sup>102,107</sup> (1C), evaluando siempre la presencia de anticuerpos antiHLA<sup>108</sup> (1C). En caso de citopenias más leves se puede plantear la opción de utilizar inicialmente eltrombopag. No hay evidencia de si es mejor cambiar de donante ni de cuál es el mejor acondicionamiento en este tipo de pacientes, si bien la mayoría de regímenes utilizan fludarabina y ATG en el acondicionamiento<sup>102</sup>.



**Tabla 6. Diferencias entre fallo de implante y mal funcionamiento del injerto y las recomendaciones de tratamiento.**

		Quimera inicial del donante	Recuperación hematológica previa <sup>a</sup>	Quimerismo	Tratamiento
Fallo de prendimiento	Primario	Nunca	No	Receptor	Nuevo TPH O EPAG
	Secundario	Sí	Sí		
Mal funcionamiento del injerto	Primario	Sí	No	Donante	Agonistas TPO <sup>b</sup> "Boost" CD34
	Secundario	Sí	Sí		

a. Neutrófilos  $\geq 1,0 \times 10^9/L$ , Hemoglobina  $\geq 10$  g/dL, Plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ . b. Trombopoyetina

## 5.7 Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en Insuficiencias Medulares congénitas

Es altamente recomendable que el trasplante de un paciente con una insuficiencia medular congénita se realice en un centro con experiencia previa dado el gran número de complicaciones y las características en el seguimiento de estos pacientes<sup>8</sup> (1C). El Grupo Español de Trasplante de Médula Ósea en Niños (GETMON) dispone de protocolos específicos para algunas de estas patologías.

En los pacientes con anemia de Fanconi o disqueratosis congénita, el acondicionamiento ha de ser lo menos mieloablativo posible y está basado en la combinación de fludarabina<sup>8,26</sup> y otro agente mielotóxico. Sin embargo, actualmente se desconoce cuál es la mejor combinación<sup>26,109</sup> por lo que en el momento actual se están llevando a cabo varios ensayos clínicos en este grupo de pacientes<sup>37</sup>.

## 6 TRATAMIENTO DE SOPORTE

### 6.1 Profilaxis y tratamiento de infecciones

Las infecciones siguen siendo la principal causa de mortalidad de los pacientes con aplasia medular<sup>61</sup> por lo que la prevención y tratamiento de las complicaciones infecciosas tienen impacto en el pronóstico de estos pacientes.

Sin embargo, en el contexto de aplasia medular severa, urge la realización de estudios de evaluación del uso de profilaxis infecciosa ya que la mayoría de las recomendaciones han sido adoptadas de estudios realizados en poblaciones de pacientes con periodos prolongados de neutropenia, pero en contexto de enfermedades malignas o trasplante alogénico.

#### Profilaxis antifúngica

Los pacientes con aplasia medular severa presentan largos periodos de neutropenia profunda, y, por lo tanto, un incremento de riesgo de infecciones fúngicas. Actualmente, no hay recomendaciones establecidas respecto a la cifra de neutrófilos a partir de la cual debería recomendarse administrar profilaxis antifúngica de amplio espectro (1C), pero habitualmente se recomienda su administración mientras la cifra de neutrófilos persista  $<0,2 \times 10^9/L$ . En aquellos pacientes con neutrófilos  $0,2-0,5 \times 10^9/L$  la administración de profilaxis antifúngica vendrá determinada por la elección de cada centro. Con cifras de neutrófilos  $>0,5 \times 10^9/L$ , no estaría recomendada la administración de profilaxis<sup>110</sup>.

La profilaxis recomendada es con un antifúngico triazólico (1C), siendo la primera opción posaconazol [dosis de “carga” de 300 mg (tres comprimidos de 100 mg vo o un vial de 300 mg iv) dos veces al día el primer día y posteriormente 300 mg (tres comprimidos de 100 mg o un vial de 300 mg) una vez al día], ya que es el fármaco con indicación AI en quimioterapia intensiva para leucemias agudas según las guías internacionales (ECIL-5, NCCNv1 entre otras). Alternativas incluirían voriconazol o itraconazol. Fluconazol quedaría relegado a una alternativa menos recomendable al no tener cobertura frente a hongos filamentosos.

En pacientes que reciben un trasplante alogénico, la profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* se administra de forma rutinaria, al contrario que en pacientes en tratamiento inmunosupresor, en el que no hay recomendaciones

establecidas y su uso, más minoritario, es dependiente de las guías de cada centro.

### **Profilaxis antibacteriana**

Actualmente no está establecida la necesidad de realizar profilaxis antibacteriana (2C), a pesar de que la recomendación suele ser la administración de una quinolona, habitualmente ciprofloxacino (750 mg cada 12 horas, vía oral), mientras la cifra de neutrófilos persiste  $<0,2 \times 10^9/L$ . Con cifras de  $0,2-0,5 \times 10^9/L$  neutrófilos, la decisión debe ser individualizada y en función de las guías de cada centro. En cualquier caso, la indicación debe venir determinada según la epidemiología y patrones de resistencia de cada centro.

### **Profilaxis antivírica**

A pesar de los pocos datos en pacientes con aplasia medular sometidos a tratamiento inmunosupresor, en general, se recomienda la administración de profilaxis antivírica con aciclovir (800 mg cada 12 horas, vía oral o 250 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas vía iv) (2C).

La monitorización e inicio de tratamiento anticipado frente a CMV no se recomienda de forma general fuera del marco del trasplante alogénico.

La profilaxis con oseltamivir post-exposición al virus influenza debe ser considerada.

Se recomienda que los pacientes que reciben un trasplante alogénico sigan las recomendaciones de vacunación establecidas<sup>111-113</sup>. Para los pacientes en tratamiento inmunosupresor la recomendación habitual suele ser vacunar frente a influenza y neumococo a pesar de la posible pobre respuesta a la inmunización.

El tratamiento de neutropenia febril, así como de las infecciones víricas, bacterianas y fúngicas debe seguir las guías locales.

## **6.2 Transfusiones y factores de crecimiento**

El cuidado de apoyo apropiado para citopenias es un componente integral de la terapia para pacientes con aplasia medular. Es posible que se requieran transfusiones y, ocasionalmente, factores de crecimiento. En personas muy ancianas o con pancitopenia moderada, estas intervenciones pueden ser la única terapia utilizada. Es importante destacar, sin embargo, que estas intervenciones no alteran el curso de la enfermedad y no deben considerarse

sustitutos de la terapia apropiada para las personas con aplasia medular grave que requieren (y pueden tolerar) un tratamiento definitivo<sup>114</sup>.

- Transfusiones

Los pacientes con anemia severa o trombocitopenia pueden requerir transfusiones de glóbulos rojos (RBC) y/o plaquetas. Es de destacar que para cualquier paciente que sea un candidato potencial para el trasplante de células hematopoyéticas (HCT), las transfusiones se deben usar selectivamente para reducir los riesgos de sensibilización a los antígenos del donante y el riesgo de hemocromatosis secundaria<sup>110,115</sup> (1C). Los productos sanguíneos de un hermano o un familiar deben evitarse ya que estos pueden ser donantes potenciales si se ha de realizar un trasplante a fin de minimizar el riesgo de fallo del injerto causado por una reacción inmune a los antígenos del donante<sup>116</sup> (1C). Sin embargo, las transfusiones no deben suspenderse en pacientes con anemia o trombopenia sintomática, grave, o en presencia de sangrado. Los umbrales de transfusión apropiados, dependerán de los síntomas del paciente y las comorbilidades<sup>117</sup> (1B).

Se recomienda usar productos leucorreducidos para pacientes con aplasia medular para reducir el riesgo de reacciones transfusionales febriles no hemolíticas. En España la gran mayoría de los centros de hemodonación proceden a la leucorreducción sistemática de los componentes sanguíneos<sup>117</sup>.

La transfusión de granulocitos irradiados podría indicarse en casos de infecciones severas<sup>117,118</sup>.

- Factores de crecimiento:

**Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF):** a excepción de pacientes pediátricos con neutropenia grave ( $<0,5 \times 10^9/L$ ) en los que se puede considerar su administración junto a la TIS hasta el día +60<sup>30</sup>, el G-CSF no es una terapia estándar en aplasia medular. No hay evidencia de que el G-CSF corrija el defecto subyacente de la célula madre hematopoyética en AA. Además, la adición de G-CSF a la terapia inmunosupresora no se ha asociado con mejoras en las tasas de respuesta o la supervivencia<sup>114</sup>.

Otro problema relacionado con la administración de G-CSF es la preocupación teórica de que podría promover el desarrollo o la evolución de una población clonal de células con anomalías citogenéticas o mutaciones que podrían predisponer al paciente a desarrollar mielodisplasia o leucemia mieloide aguda. El papel del G-CSF en la

evolución clonal es difícil de determinar porque los pacientes con aplasia medular adquirida tienen un mayor riesgo inicial de trastornos clonales<sup>119</sup>.

**Agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO):** los agonistas del receptor de TPO son capaces de estimular no solo los megacariocitos sino también las células progenitoras hematopoyéticas multipotentes en la médula ósea. Estudios recientes sugieren que la unión de eltrombopag al receptor de TPO, impide el efecto deletéreo que produce sobre él mismo los altos niveles de interferón<sup>120</sup>. Como se ha comentado previamente, eltrombopag está aprobado para el tratamiento de aquellos con enfermedad refractaria<sup>63,64</sup> y, asociado en primera línea al tratamiento inmunosupresor, mejora las tasas de respuesta<sup>43</sup>.

**Eritropoyetina:** salvo circunstancias relacionadas con el paciente (p. ej. insuficiencia renal), la eritropoyetina no se usa en la aplasia medular porque no hay células precursoras eritroides suficientes para que sea eficaz.

### 6.3 Tratamiento quelante

La sobrecarga férrica se ha reconocido como un factor de mal pronóstico para la realización de un trasplante alogénico y la supervivencia global, debido a posibles efectos secundarios de su depósito sobre tejido cardíaco y hepático, entre otros, y el facilitar procesos infecciosos, fundamentalmente bacterianos y fúngicos<sup>115,121-123</sup>. 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>53,124</sup> (1B). Dentro de los diferentes quelantes, es deferasirox el más utilizado por su posología y perfil de seguridad. Por otro lado, estudios recientes sugieren que eltrombopag puede tener un efecto quelante férrico<sup>125-127</sup>, planteándose la posibilidad de sinergia con otros fármacos.

En pacientes candidatos a trasplante, con una larga historia de transfusiones previas y que no han recibido tratamiento quelante adecuado, se recomienda evaluar cuidadosamente la función hepática y cardíaca.

Se puede plantear el uso de flebotomías en pacientes en remisión después del trasplante alogénico o terapia inmunosupresora y con sobrecarga de hierro<sup>128</sup>.

## 6.4 Apoyo psicológico

Dado que la aplasia medular es una enfermedad poco común, una explicación cuidadosa sobre la naturaleza de la enfermedad, el tratamiento, el pronóstico y el impacto social es importante para los pacientes y sus familias en el momento del diagnóstico. El hematólogo debe dar tiempo para un diálogo sobre todas las situaciones posibles que pueden ocurrir durante el tratamiento, con un enfoque especial en la naturaleza crónica y la posible respuesta lenta de la enfermedad, y valorar que algunos pacientes necesitarán apoyo psicológico profesional.

Para algunos pacientes, es útil estar en contacto con otras personas que estén o hayan pasado por su misma situación, por lo que, siempre que sea posible, se deben proporcionar detalles de los grupos de apoyo.

- Fundación Anemia de Fanconi:  
<http://anemiadefanconi.org/>
- Asociación Afectados Blackfan Diamond España:  
<https://anemiablackfandiamond.org.es/>
- Fundación Carreras:  
<https://www.fcarreras.org/es>

## 6.5 Prevención de la fertilidad

Ninguno de los fármacos administrados durante el tratamiento inmunosupresor afecta a la fertilidad, sin embargo, en mujeres con trombopenia grave se recomienda evaluación por parte de ginecología e inicio de amenorrea terapéutica para evitar metrorragias persistentes.

En pacientes candidatos a trasplante, la dosis de ciclofosfamida utilizada en el acondicionamiento, fundamentalmente cuando no está asociada a fludarabina, puede afectar la fertilidad<sup>53</sup>. Se recomienda valoración por la unidad de reproducción asistida en todos aquellos pacientes en edad fértil previa a la realización de trasplante alogénico<sup>129</sup>. No se recomienda la hiperestimulación ovárica en aplasias con clon importante de HPN porque puede favorecer fenómenos trombóticos<sup>53</sup>.

## 7

## SITUACIONES ESPECIALES

### 7.1 Paciente de edad avanzada

Incluimos en este apartado el tratamiento de aquel paciente que por sus características físicas o biológicas no es considerado como candidato a tratamiento con trasplante alogénico. Es importante señalar, que en este grupo de pacientes es más frecuente la presencia de un síndrome mielodisplásico, por lo que la evaluación morfológica y el estudio genético ha de descartar dicha entidad<sup>53</sup>.

Para el tratamiento de estos pacientes se recomienda evaluar cuidadosamente el riesgo-beneficio<sup>53</sup> y plantearse que el objetivo inicial es mantener la mejor calidad de vida con la menor iatrogenia posible.

En aquellos pacientes con cifras de neutrófilos  $<0,2 \times 10^9/L$  y/o infección grave, siempre que sea posible, se recomienda el uso de TIS<sup>130,131</sup>, si bien hay que tener en cuenta que los pacientes de mayor edad presentan peor tolerancia al ATG<sup>53,130</sup> y las respuestas son inferiores<sup>42,43</sup>. No hay ningún documento acerca de la valoración geriátrica integral en pacientes mayores con aplasia medular, pero un paciente con un CIRS  $<6$ <sup>132</sup> y escala de Barthel<sup>133</sup> y Lawton-Brody<sup>134</sup> normales se podría considerar como candidato a TIS. En pacientes no candidatos a TIS se puede plantear el uso de eltrombopag en monoterapia o combinado con ciclosporina<sup>135</sup>, o la combinación de ciclosporina, andrógenos y factores de crecimiento<sup>4</sup>. El uso de ciclosporina sola es una alternativa, pero está asociada con una recuperación más lenta y menor tasa de respuestas<sup>131</sup>.

### 7.2 Pacientes embarazadas

Aunque el primer caso de aplasia medular fue reportado en una mujer embarazada<sup>136</sup>, la aplasia medular es una complicación infrecuente durante la gestación<sup>137</sup> y no queda totalmente claro si hay una relación causa-efecto<sup>53</sup>. No hay predisposición en ninguno de los tres trimestres del embarazo, y en ocasiones las citopenias se resuelven tras la finalización del embarazo, bien sea por aborto o tras el parto<sup>53</sup>. La reaparición de la aplasia durante el embarazo en una paciente tratada con TIS, fundamentalmente si esta se encuentra en respuesta parcial, es elevada. Por el contrario, no hay riesgo

en aquellas pacientes tratadas con trasplante alogénico<sup>53</sup>.

Las complicaciones más frecuentes de la aplasia durante el embarazo son las hemorragias postparto y las complicaciones infecciosas, así como mayor predisposición a preeclampsia y eclampsia, retraso de crecimiento fetal y mayor riesgo de muerte neonatal<sup>137</sup>.

El manejo de la aplasia durante el embarazo es especialmente complejo ya que no hay consenso sobre cómo tratar a este grupo de pacientes y pueden surgir dilemas éticos. Desde el punto de vista terapéutico, hay escasa experiencia con el uso de ATG en pacientes embarazadas<sup>137</sup> y los inhibidores de calcineurina pueden favorecer un retraso de crecimiento intrauterino y un parto pretérmino<sup>138,139</sup>, por tanto la decisión ha de ser tomada de manera individualizada. Durante la gestación no debe realizarse un trasplante alogénico y no se recomienda el uso de andrógenos<sup>53</sup>. Eltrombopag ha sido utilizado en el embarazo en casos aislados de trombopenia<sup>140-142</sup>, sin embargo no hay datos en mujeres embarazadas con aplasia y no se recomienda su utilización<sup>143</sup>.

Durante todo el embarazo se recomienda mantener una cifra de hemoglobina > 8g/dL y una cifra de plaquetas >20x10<sup>9</sup>/L, evitando en lo posible transfusiones no necesarias para evitar aloinmunizaciones y sobrecarga férrica<sup>53,137</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<sup>137</sup>. Se recomienda una cifra de plaquetas >50x10<sup>9</sup>/L en caso de realizar un procedimiento quirúrgico así como para administrar anestesia epidural<sup>137</sup>.



## 8 SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON APLASIA

Los pacientes con aplasia han de continuar seguimiento a fin de detectar complicaciones relacionadas con el tratamiento administrado y descartar evolución clonal en caso de haber recibido solo tratamiento farmacológico.

### 8.1 Seguimiento tras tratamiento farmacológico

Tras el TIS, los pacientes han de ser monitorizados una o dos veces por semana a nivel ambulatorio. Como se ha comentado previamente, la mayoría de los pacientes responderán antes del cuarto mes cuando se administra ATGAM<sup>®42</sup> y antes del sexto mes cuando se administra Timoglobulina<sup>®42</sup>, aunque hay un pequeño porcentaje de pacientes que pueden recuperar más allá de estas fechas<sup>144</sup>.

Los requerimientos transfusionales han de restringirse lo máximo, limitándose si es posible a la sintomatología del paciente<sup>32</sup>.

En aquellos pacientes en los que se obtiene una respuesta completa o parcial, recomendamos mantener la ciclosporina al menos un año<sup>43</sup>. Si se produce un empeoramiento de las cifras coincidiendo con el descenso de la inmunosupresión, se recomienda incrementar de nuevo la dosis hasta alcanzar niveles terapéuticos una vez descartada la presencia de evolución clonal<sup>32,43</sup>.

Se recomienda una evaluación de la médula ósea con estudio citogenético a los 6 y 12 meses de haber iniciado el tratamiento farmacológico (TIS o eltrombopag en monoterapia), y posteriormente de manera anual, con el fin de descartar evolución a otra hemopatía<sup>32</sup>. 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<sup>32</sup>.

En aquellos pacientes con clon HPN, recomendamos seguir las indicaciones de la guía nacional para dicha entidad<sup>25</sup>.

## 8.2 Seguimiento tras el trasplante alogénico

El seguimiento post-trasplante alogénico de un paciente con aplasia medular adquirida ha de ser idéntico al de cualquier otra hemopatía<sup>53,145</sup>. Por el contrario, los pacientes con insuficiencias medulares congénitas han de ser monitorizados en centros especializados y por un equipo multidisciplinar<sup>8,26,146,147</sup>.

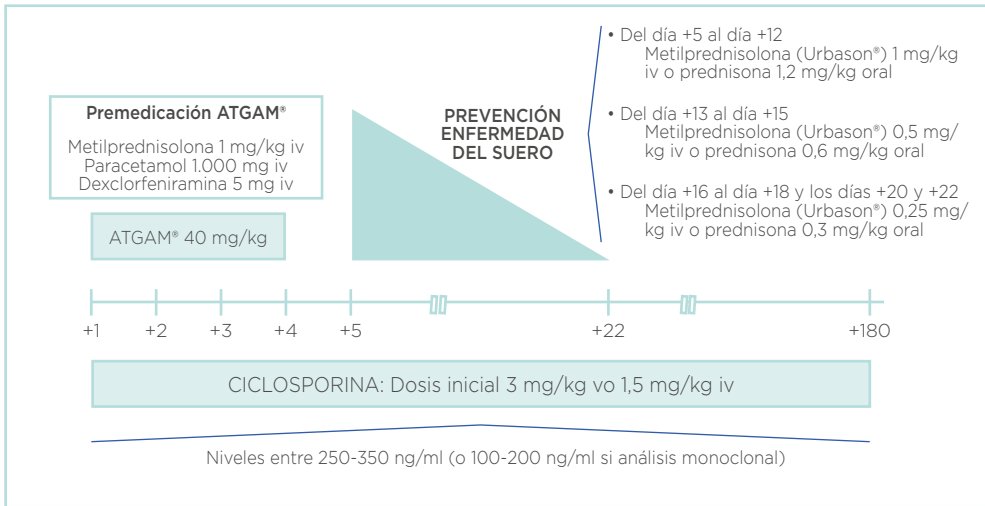
Se recomienda realizar despistaje de hemocromatosis secundaria y, si es necesario, realizar quelación<sup>148</sup> o flebotomías cuando se haya recuperado la cifra de hemoglobina<sup>53</sup>.

Los efectos secundarios a largo plazo más frecuentes son los trastornos endocrinos, fundamentalmente disfunción gonadal e hipotiroidismo, la necrosis avascular de cadera, las cataratas y los eventos cardiovasculares<sup>147,149,150</sup>. A excepción de los pacientes con anemia de Fanconi<sup>8,109,147</sup>, el riesgo de segundas neoplasias no ha de ser superior que la de otros grupos de pacientes<sup>53</sup>.

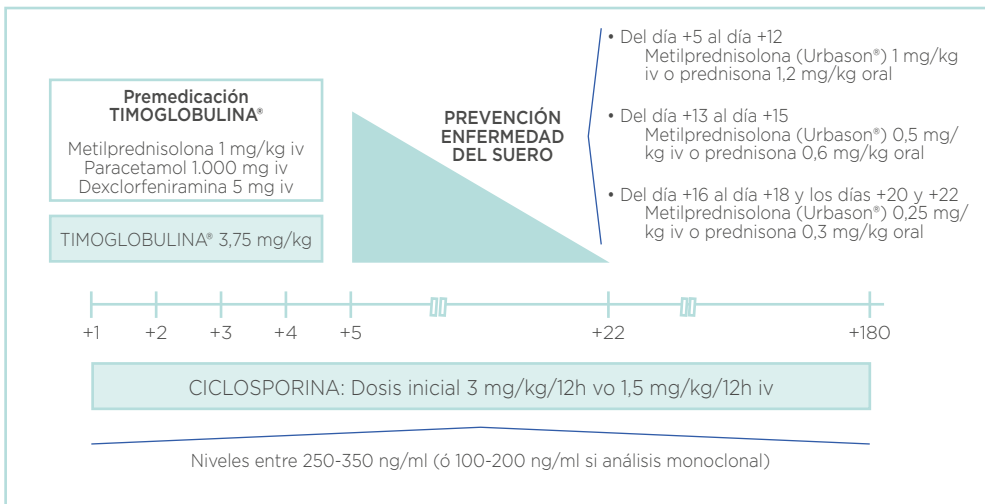
# 9

## ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

### TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR CON ATGAM®

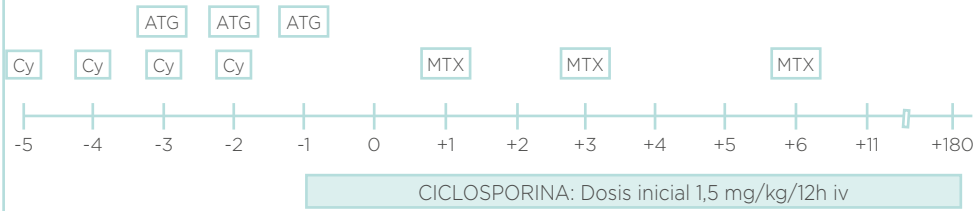


### TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR CON TIMOGLOBULINA®



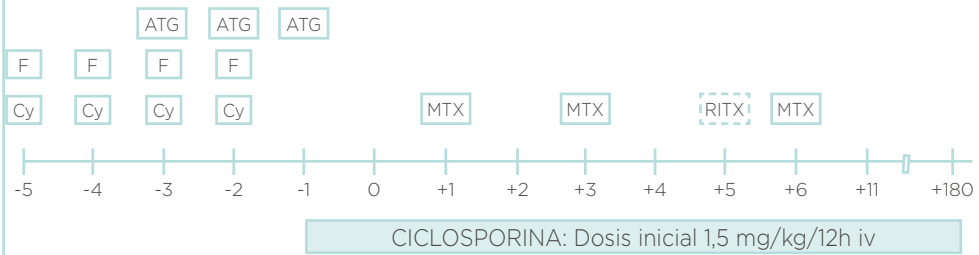
**ACONDICIONAMIENTO DE TRASPLANTE ALOGÉNICO FAMILIAR, PACIENTES <30 AÑOS**

- Ciclofosfamida iv, 50 mg/kg, días -5 al -2.
- Timoglobulina\* 2,5 mg/kg días -3 al -1.
- Ciclosporina 1,5 mg/kg/12h iv desde el día -1 (o antes según protocolo del centro) ajustando dosis para alcanzar un nivel de 200-250 ng/ml. En caso de intolerancia se puede sustituir por tacrolimus (0,03 mg/kg en perfusión continua iv o 0,06 mg/kg/12h vo) manteniendo niveles de 8-10 µg/L.
- Metotrexato:
  - Día +1 → 15 mg/m<sup>2</sup>
  - Día +3 y +6 → 10 mg/m<sup>2</sup>



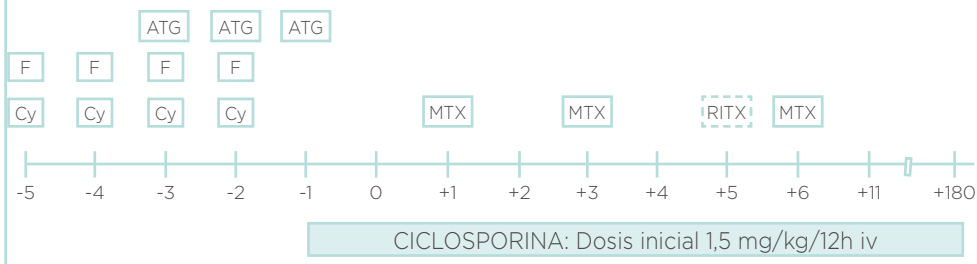
**ACONDICIONAMIENTO DE TRASPLANTE ALOGÉNICO FAMILIAR, PACIENTES >30 AÑOS**

- Ciclofosfamida iv, 25 mg/kg, días -5 al -2.
- Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup>, días -5 al -2.
- Timoglobulina\* 2,5 mg/kg, días -3 al -1.
- Ciclosporina 1,5 mg/kg/12h iv desde el día -1 (o antes según protocolo del centro) ajustando dosis para alcanzar un nivel de 200-250 ng/ml. En caso de intolerancia se puede sustituir por tacrolimus (0,03 mg/kg en perfusión continua iv o 0,06 mg/kg/12h vo) manteniendo niveles de 8-10 µg/L.
- Metotrexato:
  - Día +1 → 15 mg/m<sup>2</sup>
  - Día +3 y +6 → 10 mg/m<sup>2</sup>
- Rituximab 200 mg día +5 si tratamiento inmunosupresor previo.



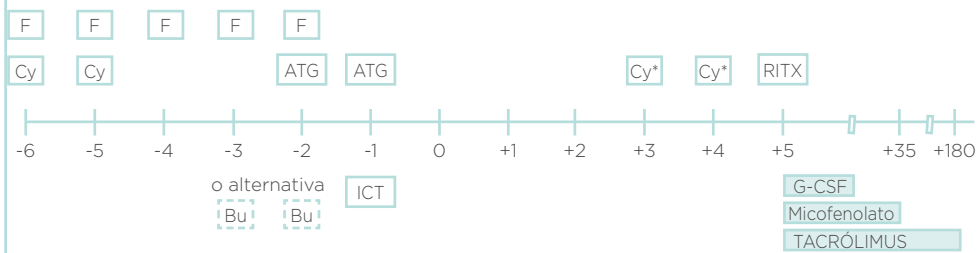
## ACONDICIONAMIENTO DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE DONANTE NO EMPARENTADO

- Ciclofosfamida iv, 25 mg/kg, días -5 al -2.
- Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup>, días -5 al -2.
- Timoglobulina\* 2,5 mg/kg, días -3 al -1.
- Ciclosporina 1,5 mg/kg/12h iv desde el día -1 (o antes según protocolo del centro) ajustando dosis para alcanzar un nivel de 200-250 ng/ml. En caso de intolerancia se puede sustituir por tacrolimus (0,03 mg/kg en perfusión continua iv o 0,06 mg/kg/12h vo) manteniendo niveles de 8-10 µg/L.
- Metotrexato:
  - Día +1 → 15 mg/m<sup>2</sup>
  - Día +3 y +6 y (+11 según centro) → 10 mg/m<sup>2</sup>
- Rituximab 200 mg día +5 si tratamiento inmunosupresor previo.



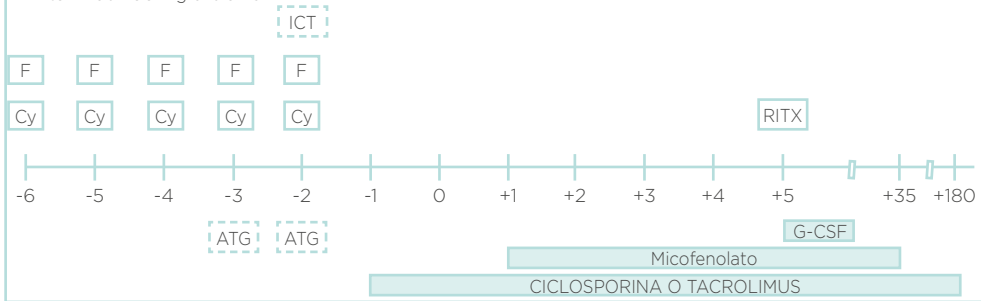
## ACONDICIONAMIENTO DE TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO

- Ciclofosfamida iv, 14,5 mg/kg, días -6 y -5.
- Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup>, días -6 al -2.
- Timoglobulina\* 2 mg/kg, días -2 al -1.
- Irradiación Corporal Total (ICT) 2-4 Gy el día -1 (si no está disponible, reemplazar por busulfán 3,2 mg/kg, días -3 y -2).
- Ciclofosfamida iv, 50 mg/kg, días +3 y +4.
- Tacrolimus 0,03 mg/kg en perfusión continua o 0,06 mg/kg/12h vo desde el día +5 ajustando la dosis para alcanzar un nivel de 8-10 µg/L.
- Micofenolato 1 g cada 8 horas, desde el día +5, con el objetivo de alcanzar nivel entre 1,5 y 3 µg/mL.
- G-CSF 5 µg/kg/día desde el día +5 hasta la cifra absoluta de neutrófilos >1,0x10<sup>9</sup>/L durante 3 días consecutivos.
- Rituximab 200 mg el día +5.



## ACONDICIONAMIENTO DE TRASPLANTE DE CORDÓN UMBILICAL

- Ciclofosfamida iv, 14,5 mg/kg, días -6 al -2.
- Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup>, días -6 al -2.
- Timoglobulina\* 2 mg/kg, días -3 al 2.
- Irradiación Corporal Total (ICT) 2-4 Gy el día -2.
- Ciclosporina 1,5 mg/kg/12h iv desde el día -1 (o antes según protocolo del centro) ajustando dosis para alcanzar un nivel de 200-250 ng/ml. En caso de intolerancia se puede sustituir por tacrolimus 0,03 mg/kg en perfusión continua iv o 0,06 mg/kg/12h vo manteniendo niveles de 8-10 µg/L.
- Micofenolato 1 g cada 8 horas, desde el día +1 hasta el +35, con el objetivo de alcanzar nivel entre 1,5 y 3 µg/mL.
- G-CSF 5 µg/kg/día desde el día +5 hasta la cifra absoluta de neutrófilos >1,0x10<sup>9</sup>/L durante 3 días consecutivos.
- Rituximab 200 mg el día +5.



## 10 ANEXO

### 10.1 Laboratorios de referencia para estudios especiales

- **Fragilidad cromosómica y estudio molecular mutaciones Anemia de Fanconi:**  
Roser Pujol. *Facultat de Biociències. Dpt. Genètica y Microbiologia Torre C•3. Universitat Autònoma de Barcelona*  
*Campus de Bellaterra s/n*  
*08193 Bellaterra, Cerdanyola del Vallès. Barcelona*  
*Tel.: 93 581 25 97. E-mail: mariaroser.pujol@uab.cat*
- **Longitud telomèrica**  
Dra. Rosario Perona. *Instituto de Investigación Biomédica*  
*C/Arturo Duperier, 4*  
*Madrid 28029*  
*E-mail: rperona@iib.uam.es*
- **Estudio molecular de Shwachman-Diamond (también panel de neutropenia congénita)**  
Dr. Juan I. Aróstegui. *Servicio de Inmunología-CDB. Hospital Clínic Barcelona*  
*E-mail: JIAROSTE@clinic.cat*

### 10.2 Registros de pacientes

- *Registro Español de Aplasia Medular pediátrica de la SEHOP.*  
Coordinador Albert Català: [acatala@hsjdbcn.org](mailto:acatala@hsjdbcn.org)
- *Registro Europeo (EBMT) de Aplasia Medular (TIS y/o TPH) a través del MED-B*  
*Centros pertenecientes a EBMT: Registro a través del CIC del centro*  
*Centros no pertenecientes a EBMT: Registro a través del CIC del grupo del GETH*  
*Más información: [secretaria@geth.es](mailto:secretaria@geth.es)*

### 10.3 SISTEMA GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)

Grado 1 (Se recomienda): Cuando los beneficios superan claramente los riesgos e inconvenientes del tratamiento o de la medida estudiada o viceversa; y puede aplicarse a la mayoría de los pacientes, en la mayoría de las circunstancias, y sin reservas.

Grado 2 (Se sugiere): Se establece cuando los beneficios están bastante equilibrados con los riesgos o inconvenientes. La mejor medida a tomar puede variar en función de las circunstancias, o de los pacientes, o de otros factores.

La calidad de la evidencia científica se clasifica en:

- Evidencia científica de alta calidad (A), cuando se basa en ensayos clínicos aleatorizados sin limitaciones importantes.
- Evidencia científica de calidad moderada (B), cuando se basa en ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes.
- Evidencia científica de baja calidad (C), cuando se basa en estudios observacionales, en series de casos, o tan solo en opiniones de expertos.

#### 10.4 CONFLICTOS DE INTERESES

##### Lucrecia Yáñez San Segundo

Ha recibido honorarios como ponente de Roche, Janssen, Gilead, MSD, Pfizer y Novartis. Asimismo, ha ejercido como consultor en Roche, Janssen, Gilead, MSD, Sandoz y JAZZ. Ha recibido ayudas a formación continuada de AbbVie y MSD.

##### Carlos Solano Vercet

Ha recibido honorarios como ponente de Pfizer, MSD, Janssen, Amgen, Astellas, Sanofi, Therakos y Fresenius-Neovii. Asimismo, ha ejercido como consultor en Gilead, Novartis y Celgene. Ha recibido ayudas a la investigación de Therakos y Pfizer.

##### Lourdes Vázquez López

Ha recibido honorarios como ponente de Gilead, MSD, Pfizer y Astellas. Asimismo, ha ejercido como consultor en MSD. Ha recibido ayudas a la investigación de Pfizer y ayudas a formación continuada de MSD.

##### Jaime Sanz Caballer

Ha recibido honorarios como ponente de MSD, Pfizer, Gilead y ADIENNE. Asimismo, ha ejercido como consultor en Atara y Chimerix. Ha recibido ayudas a la investigación de ADIENNE.

##### Olga Salamero García

Ha recibido honorarios como ponente de Novartis y Celgene, y ha recibido ayudas a la investigación de Celgene.

##### Mi Kwon

Ha recibido honorarios como ponente de Pfizer.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Young, N. S. & Kaufman, D. W. The epidemiology of acquired aplastic anemia. *Haematologica* 93, 489-492 (2008).
2. Mary, J. Y., Baumelou, E. & Guiguet, M. Epidemiology of aplastic anemia in France: a prospective multicentric study. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. *Blood* 75, 1646-53 (1990).
3. Vaht, K. *et al.* Incidence and outcome of acquired aplastic anemia: real-world data from patients diagnosed in Sweden from 2000-2011. *Haematologica* 102, 1683-1690 (2017).
4. Bacigalupo, A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood* 129, 1428-1436 (2017).
5. Young, N. S. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2013, 76-81 (2013).
6. Alter, B. P. Diagnosis, Genetics, and Management of Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. *Hematology* 2007, 29-39 (2007).
7. Wilson, D. B., Link, D. C., Mason, P. J. & Bessler, M. Inherited bone marrow failure syndromes in adolescents and young adults. *Ann. Med.* 46, 353-363 (2014).
8. Dufour, C. How I manage patients with Fanconi anaemia. *Br. J. Haematol.* 178, 32-47 (2017).
9. Cheung, R. S. & Taniguchi, T. Recent insights into the molecular basis of Fanconi anemia: genes, modifiers, and drivers. *Int. J. Hematol.* 106, 335-344 (2017).
10. Mitchell, J. R., Wood, E. & Collins, K. A telomerase component is defective in the human disease dyskeratosis congenita. *Nature* 402, 551 (1999).
11. Savage, S. A. & Dufour, C. Classical inherited bone marrow failure syndromes with high risk for myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. *Semin. Hematol.* 54, 105-114 (2017).
12. Alter, B. P., Giri, N., Savage, S. A. & Rosenberg, P. S. Telomere length in inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica* 100, 49-54 (2015).
13. Martínez, P. & Blasco, M. A. Telomere-driven diseases and telomere-targeting therapies. *J. Cell Biol.* 216, jcb.201610111 (2017).
14. Katagiri, T. *et al.* Frequent loss of HLA alleles from hematopoietic stem cells in patients with hepatitis-associated aplastic anemia. *Blood* 118 (21), 6601-6610 (2011).
15. Young, N. S., Bacigalupo, A. & Marsh, J. C. W. Aplastic Anemia : Pathophysiology and Treatment. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 16, S119-S125 (2010).
16. Young, N. S., Calado, R. T. & Scheinberg, P. Review in translational hematology Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Bloodjournal* 108, 2509-2519 (2006).
17. Sieff, C. A. Introduction to Acquired and Inherited Bone Marrow Failure. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 32, 569-580 (2018).
18. Risitano, A. M. (Auto-)immune signature in aplastic anemia. *Haematologica* 103, 747-749 (2018).
19. Verrotti, A., Scaparrotta, A., Grosso, S., Chiarelli, F. & Coppola, G. Anticonvulsant drugs and hematological disease. *Neurol. Sci.* 35, 983-93 (2014).
20. Rauff, B. *et al.* Hepatitis associated aplastic anemia: A review. *Virology* 8, 87 (2011).
21. Brodsky, R. A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 124, 2804-2811 (2014).
22. Mohammed, A. A. *et al.* Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: From Bench to Bed. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 32, 383-391 (2016).
23. Devalet, B., Mullier, F., Chatelain, B., Dogné, J.-M. & Chatelain, C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur. J. Haematol.* 95, 190-198 (2015).
24. Brodsky, R. A. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 113, 6522-6527 (2009).
25. Guía HPN SEHH. Available at: [http://www.sehh.es/documentos/42/HPN\\_guia\\_clinica\\_v17.pdf](http://www.sehh.es/documentos/42/HPN_guia_clinica_v17.pdf). (Accessed: 5th September 2018)
26. Agarwal, S. Evaluation and Management of Hematopoietic Failure in Dyskeratosis Congenita. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 32, 669-685 (2018).
27. DeZern, A. & Brodsky, R. Clinical management of aplastic anemia. *Expert Rev Hematol* 4, 221-230 (2011).

28. Frisch, B. & Lewis, S. M. The bone marrow in aplastic anaemia: diagnostic and prognostic features. *J. Clin. Pathol.* 27, 231-41 (1974).
29. Arber, D. A. *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127, 2391-2405 (2016).
30. EWOG protocol.
31. Baumann, I. *et al.* Morphological differentiation of severe aplastic anaemia from hypocellular refractory cytopenia of childhood: reproducibility of histopathological diagnostic criteria. *Histopathology* 61, 10-17 (2012).
32. Scheinberg, P. & Young, N. S. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood* 120, 1185-1197 (2012).
33. Rovó, A., Tichelli, A. & Dufour, C. Diagnosis of acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 48, 162-167 (2013).
34. West, A. H. & Churpek, J. E. Old and new tools in the clinical diagnosis of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Progr.* 2017, 79-87 (2017).
35. Bertuch, A. A. The molecular genetics of the telomere biology disorders. *RNA Biol.* 13, 696-706 (2016).
36. Marsh, J. C. W. *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br. J. Haematol.* 147, 43-70 (2009).
37. FDA Clinical Trials. Available at: <https://clinicaltrials.gov/>. (Accessed: 21st September 2018)
38. Bacigalupo, A., Giammarco, S. & Sica, S. Bone marrow transplantation versus immunosuppressive therapy in patients with acquired severe aplastic anemia. *Int. J. Hematol.* 104, 168-74 (2016).
39. Yoshida, N. *et al.* First-line treatment for severe aplastic anemia in children: Bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy. *Haematologica* 99, 1784-1791 (2014).
40. Bacigalupo, A. *et al.* Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy--The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Semin. Hematol.* 37, 69-80 (2000).
41. Sureda, A. *et al.* Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases , solid tumours and immune disorders : current practice in Europe , 2015. 1037-1056 (2015). doi:10.1038/bmt.2015.6
42. Scheinberg, P. *et al.* Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N. Engl. J. Med.* 365, 430-8 (2011).
43. Townsley, D. M. *et al.* Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N. Engl. J. Med.* 376, 1540-1550 (2017).
44. Passweg, J. R. *et al.* Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: has outcome improved? *Blood* 90, 858-64 (1997).
45. Socié, G. Allogeneic BM transplantation for the treatment of aplastic anemia: current results and expanding donor possibilities. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2013, 82-86 (2013).
46. Georges, G. E. & Storb, R. Hematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. *Curr. Opin. Hematol.* 23, 495-500 (2016).
47. Gupta, V. *et al.* Impact of age on outcomes after bone marrow transplantation for acquired aplastic anemia using HLA-matched sibling donors. *Haematologica* 95, 2119-2125 (2010).
48. Dufour, C. *et al.* Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working P. *Br. J. Haematol.* 171, 585-594 (2015).
49. Giammarco, S. *et al.* Transplant outcome for patients with acquired aplastic anemia over the age of 40: has the outcome improved? *Blood* 131, 1989-1992 (2018).
50. Shin, S. H. *et al.* Comparable outcomes between younger ( $\leq 40$  years) and older ( $> 40$  years) adult patients with severe aplastic anemia after HLA-matched sibling stem cell transplantation using fludarabine-based conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 51, 1456-1463 (2016).
51. Scheinberg, P. P. P. *et al.* Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N. Engl. J. Med.* 365, 430-438 (2011).
52. Marsh, J. C. *et al.* Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood* 119, 5391-5396 (2012).
53. Killick, S. B. *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br. J. Haematol.* 172, 187-207 (2016).
54. Townsley, D. M. *et al.* Danazol Treatment for Telomere Diseases. *N. Engl. J. Med.* 374, 1922-1931 (2016).
55. Khurana, H. *et al.* Danazol increases T regulatory cells in patients with aplastic anemia. *Hematology* 0, 1-5 (2018).

56. EWOG-SAA 2010. Available at: <http://www.bspho.be/wp-content/uploads/EWOG-SAA-2010-protocol.pdf>. (Accessed: 21st September 2018)
57. ownsley, D. M. *et al.* Supplementary appendix-Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N. Engl. J. Med.* 376, 1540-1550 (2017).
58. Saracco, P. *et al.* Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia: a multicentre retrospective study with long-term observation follow-up. *Br. J. Haematol.* 140, 197-205 (2008).
59. Barone, A. *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.* 55, 40-7 (2015).
60. Dufour, C., Svahn, J., Bacigalupo, A. & Severe Aplastic Anemia-Working Party of the EBMT. Front-line immunosuppressive treatment of acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 48, 174-7 (2013).
61. Marsh, J. C. W. & Kulasekararaj, A. G. Management of the refractory aplastic anemia patient : what are the options ? Review Article Management of the refractory aplastic anemia patient : what are the options ? 122, 3561-3567 (2014).
62. Park, H. S. *et al.* Telomere length and somatic mutations in correlation with response to immunosuppressive treatment in aplastic anaemia. *Br. J. Haematol.* 178, 603-615 (2017).
63. Olnes, M. J., Scheinberg, P., Calvo, K. R., Desmond, R. & Young, N. S. Eltrombopag and Improved Hematopoiesis in Refractory Aplastic Anemia. *N. Engl. J. Med.* 367, 11-19 (2012).
64. Desmond, R. *et al.* Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood* 123, 1818-1826 (2014).
65. Clé, D. V *et al.* Repeat course of rabbit antithymocyte globulin as salvage following initial therapy with rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *Haematologica* 100, e345-7 (2015).
66. Scheinberg, P. *et al.* Horse antithymocyte globulin as salvage therapy after rabbit antithymocyte globulin for severe aplastic anemia. *Am. J. Hematol.* 89, 467-9 (2014).
67. Bacigalupo, A. *et al.* Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups. *Haematologica* 97, 1142-1148 (2012).
68. Bhella, S. *et al.* Choosing Wisely BMT: American Society for Blood and Marrow Transplantation and Canadian Blood and Marrow Transplant Group's List of 5 Tests and Treatments to Question in Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 24, 909-913 (2018).
69. Schrezenmeier, H. *et al.* Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood* 110, 1397-400 (2007).
70. Gerull, S. *et al.* Syngeneic transplantation in aplastic anemia: Pre-transplant conditioning and peripheral blood are associated with improved engraftment: An observational study on behalf of the severe aplastic anemia and pediatric diseases working parties of the European . *Haematologica* 98, 1804-1809 (2013).
71. Locasciulli, A. *et al.* Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 92, 11-8 (2007).
72. Resnick, I. B. *et al.* Allogeneic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anaemia using a fludarabine-based preparative regimen. *Br. J. Haematol.* 133, 649-54 (2006).
73. Maury, S. *et al.* Improved outcome of patients older than 30 years receiving HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia using fludarabine-based conditioning: A comparison with conventional conditioning regimen. *Haematologica* 94, 1312-1315 (2009).
74. Srinivasan, R. *et al.* Overcoming graft rejection in heavily transfused and allo-immunised patients with bone marrow failure syndromes using fludarabine-based haematopoietic cell transplantation. *Br. J. Haematol.* 133, 305-14 (2006).
75. Yang, N. *et al.* Horse versus rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy of treatment-naïve aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Hematol.* 96, 2031-2043 (2017).
76. Gupta, V. *et al.* Marrow transplants from matched unrelated donors for aplastic anaemia using alemtuzumab , fludarabine and cyclophosphamide based conditioning. 467-471 (2005). doi:10.1038/sj.bmt.1704799
77. Marsh, J., Gupta, V. & Lim, Z. Alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide reduces chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic. *Blood* 118, 2351-2357 (2011).
78. Dufour, C. *et al.* Outcome of aplastic anaemia in children . A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant. 565-573 (2015). doi:10.1111/bjh.13297

79. Maury, S. *et al.* Unrelated stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia: improved outcome in the era of high-resolution HLA matching between donor and recipient. *Haematologica* 92, 589-96 (2007).
80. Viollier, R. *et al.* Recent improvement in outcome of unrelated donor transplantation for aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 41, 45-50 (2008).
81. Terasako, K. *et al.* The effect of different ATG preparations on immune recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia. *Hematology* 15, 165-9 (2010).
82. Devillier, R. *et al.* Unrelated alternative donor transplantation for severe acquired aplastic anemia: A study from the french society of bone marrow transplantation and cell therapies and the EBMT severe aplastic anemia working party. *Haematologica* 101, 884-890 (2016).
83. Horan, J. *et al.* Evaluation of HLA matching in unrelated hematopoietic stem cell transplantation for nonmalignant disorders. *Blood* 120, 2918-24 (2012).
84. Georges, G. E., Doney, K. & Storb, R. Severe aplastic anemia: allogeneic bone marrow transplantation as first-line treatment. *Blood Adv.* 2, 2020-2028 (2018).
85. DeZern, A. E. *et al.* Alternative Donor Transplantation with High-Dose Post-Transplantation Cyclophosphamide for Refractory Severe Aplastic Anemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 23, 498-504 (2017).
86. Passweg, J. R. *et al.* Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* (2018). doi:10.1038/s41409-018-0153-1
87. Xu, L. P. *et al.* Haploidentical transplantation for pediatric patients with acquired severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 52, 381-387 (2017).
88. Clay, J. *et al.* Nonmyeloablative Peripheral Blood Haploidentical Stem Cell Transplantation for Refractory Severe Aplastic Anemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 20, 1711-1716 (2014).
89. Peffault de Latour, R. *et al.* Influence of nucleated cell dose on overall survival of unrelated cord blood transplantation for patients with severe acquired aplastic anemia: a study by eurocord and the aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplant. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 17, 78-85 (2011).
90. Peffault de Latour, R. *et al.* Unrelated cord blood transplantation in patients with acquired refractory aplastic anemia: a nationwide phase II study. *Blood* blood-2018-01-829630 (2018). doi:10.1182/blood-2018-01-829630
91. Luznik, L. *et al.* HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies Using Nonmyeloablative Conditioning and High-Dose, Posttransplantation Cyclophosphamide. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 14, 641-650 (2008).
92. Samarasinghe, S. *et al.* Excellent outcome of matched unrelated donor transplantation in paediatric aplastic anaemia following failure with immunosuppressive therapy: A United Kingdom multicentre retrospective experience. *Br. J. Haematol.* 157, 339-346 (2012).
93. Storb, R. *et al.* Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia. *Blood* 84, 941-9 (1994).
94. Lawler, M. *et al.* Serial chimerism analyses indicate that mixed haemopoietic chimerism influences the probability of graft rejection and disease recurrence following allogeneic stem cell transplantation (SCT) for severe aplastic anaemia (SAA): Indication for routine assess. *Br. J. Haematol.* 144, 933-945 (2009).
95. Liesveld, J. L. & Rothberg, P. G. Mixed chimerism in SCT: Conflict or peaceful coexistence? *Bone Marrow Transplant.* 42, 297-310 (2008).
96. Svenberg, P., Mattsson, J., Ringdén, O. & Uzunel, M. Allogeneic hematopoietic SCT in patients with non-malignant diseases, and importance of chimerism. *Bone Marrow Transplant.* 44, 757-763 (2009).
97. Grimaldi, F. *et al.* Mixed T Cell Chimerism After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Aplastic Anemia Using an Alemtuzumab-Containing Regimen Is Shaped by Persistence of Recipient CD8 T Cells. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 23, 293-299 (2017).
98. Park, M., Koh, K. N., Seo, J. J. & Im, H. J. Clinical implications of chimerism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with non-malignant diseases. *Korean J. Hematol.* 46, 258 (2011).
99. Buyck, H. C. E., Ball, S., Junagade, P., Marsh, J. & Chakrabarti, S. Prior immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin increases the risk of EBV-related lymphoproliferative disorder following allo-SCT for acquired aplastic anaemia. *Bone Marrow Transplantation* 43, 813-816 (2009).
100. Gatwood, K. S. *et al.* Outcomes of a novel rituximab-based non-myeloablative conditioning regimen for hematopoietic cell transplantation in severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* (2018). doi:10.1038/s41409-018-0124-6
101. Dominietto, A. *et al.* In vivo B-cell depletion with rituximab for alternative donor hemopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 47, 101-6 (2012).

102. Ozdemir, Z. N. & Civriz Bozdağ, S. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus. Apher. Sci.* 57, 163-167 (2018).
103. Lancman, G., Coltoff, A. & Steinberg, A. Romiplostim for thrombocytopenia following allogeneic stem cell transplantation: A case series. *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* (2018). doi:10.1016/j.hemonc.2018.07.002
104. Tang, C. *et al.* Successful treatment of secondary poor graft function post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with eltrombopag. *J. Hematol. Oncol.* 11, 103 (2018).
105. Haen, S. P. *et al.* Poor graft function can be durably and safely improved by CD34+-selected stem cell boosts after allogeneic unrelated matched or mismatched hematopoietic cell transplantation. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 141, 2241-51 (2015).
106. Maruyama, K. *et al.* Immune-Mediated Hematopoietic Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Common Cause of Late Graft Failure in Patients with Complete Donor Chimerism. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 24, 43-49 (2018).
107. Onishi, Y. *et al.* Outcome of Second Transplantation Using Umbilical Cord Blood for Graft Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 23, 2137-2142 (2017).
108. Ciurea, S. O. *et al.* The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor-specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 53, 521-534 (2018).
109. Bierings, M. *et al.* Transplant results in adults with Fanconi anaemia. *Br. J. Haematol.* 180, 100-109 (2018).
110. Höchsmann, B., Moicean, A., Risitano, A., Ljungman, P. & Schrezenmeier, H. Supportive care in severe and very severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 48, 168-73 (2013).
111. Ljungman, P. *et al.* Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 44, 521-526 (2009).
112. Ljungman, P., Small, T. N. & Vaccination Recommendations Writing Group. Vaccination of SCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 46, 621 (2011).
113. Tomblyn, M. *et al.* Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective Recommendations. *Biol. blood marrow Transplant.* 15, 1143-1238 (2009).
114. Socie, G. *et al.* Granulocyte-stimulating factor and severe aplastic anemia: a survey by the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 109, 2794-6 (2007).
115. Lee, S.-E. *et al.* Impact of pretransplant red cell transfusion on outcome after allogeneic stem cell transplantation in adult patients with severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 51, 1323-1329 (2016).
116. Anasetti, C. *et al.* Marrow transplantation for severe aplastic anemia. Long-term outcome in fifty 'untransfused' patients. *Ann. Intern. Med.* 104, 461-6 (1986).
117. Sociedad Española de Transfusión y Terapia Celular. Guía sobre transfusión de componentes celulares y derivados plasmáticos. (2015).
118. Quillen, K. *et al.* Granulocyte transfusions in severe aplastic anemia: an eleven-year experience. *Haematologica* 94, 1661-8 (2009).
119. Ogawa, S. CME Article Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. *Blood* 128, 337-348 (2016).
120. Luigi J. Alvarado, Alessio Andreoni, Heather D. Huntsman, Hai Cheng, Jay R. Knutson, A. L. Heterodimerization of TPO and IFN $\gamma$  Impairs Human Hematopoietic Stem/Progenitor Cell Signaling and Survival in Chronic Inflammation. *Blood Cancer J.* 130, 4 (2017).
121. Armand, P. *et al.* Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 109, 4586-4588 (2007).
122. Armand, P. *et al.* Iron Overload in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Outcome: A Meta-Analysis. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 20, 1248-1251 (2014).
123. Zhang, X. *et al.* Serum ferritin is a different predictor from transfusion history for allogeneic transplantation outcome in patients with severe aplastic anemia. *Hematology* 23, 291-298 (2018).
124. Lee, J. W. Iron chelation therapy in the myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: a review of experience in South Korea. *Int. J. Hematol.* 88, 16-23 (2008).
125. Roth, M. *et al.* Eltrombopag inhibits the proliferation of leukemia cells via reduction of intracellular iron and induction of differentiation. *Blood* 120, 386-94 (2012).
126. Vlachodimitropoulou, E. *et al.* Eltrombopag: a powerful chelator of cellular or extracellular iron(III) alone or combined with a second chelator. *Blood* 130, 1923-1933 (2017).
127. Zhao, Z. *et al.* Eltrombopag mobilizes iron in patients with aplastic anemia. *Blood* 131, 2399-2402 (2018).

128. Porter, J. B. Practical management of iron overload. *Br. J. Haematol.* 115, 239-52 (2001).
129. Chang, K., Merideth, M. A. & Stratton, P. Hormone Use for Therapeutic Amenorrhea and Contraception During Hematopoietic Cell Transplantation. *Obstet. Gynecol.* 126, 779-784 (2015).
130. Tjón, J. M. L. et al. Short-term efficacy and safety of antithymocyte globulin treatment in elderly patients with acquired aplastic anaemia. *Br. J. Haematol.* 180, 459-462 (2018).
131. Tichelli, A. & Marsh, J. Treatment of aplastic anaemia in elderly patients aged >60 years. *Bone Marrow Transplant.* 48, 180-182 (2013).
132. Extermann, M., Overcash, J., Lyman, G. H., Parr, J. & Balducci, L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 16, 1582-7 (1998).
133. Barthel Index for Activities of Daily Living (ADL).
134. Escala de Lawton y Brody.
135. Lengline, E. et al. Nationwide survey on the use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia: A report on behalf of the french reference center for aplastic anemia. *Haematologica* 103, 212-220 (2018).
136. Marmont, A. M. Who really discovered aplastic anemia? *Haematologica* 80, 294 (1995).
137. Riveros-Perez, E., Hermesch, A. C., Barbour, L. A. & Hawkins, J. L. Aplastic anemia during pregnancy: a review of obstetric and anesthetic considerations. *Int. J. Womens. Health* 10, 117-125 (2018).
138. AEMPS-Ficha Técnica Ciclosporina. Available at: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/70992/70992\\_ft.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/70992/70992_ft.pdf). (Accessed: 26th September 2018)
139. AEMPS-Ficha Técnica Tacrolimus. Available at: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/73745/FichaTecnica\\_73745.html.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/73745/FichaTecnica_73745.html.pdf). (Accessed: 26th September 2018)
140. Favier, R. et al. Eltrombopag to Treat Thrombocytopenia During Last Month of Pregnancy in a Woman With MYH9-Related Disease: A Case Report. *A&A Pract.* 10, 10-12 (2018).
141. Suzuki, N. et al. A low birth weight infant with no malformations delivered by a primary immune thrombocytopenia patient treated with eltrombopag. *Int. J. Hematol.* 108, 109-111 (2018).
142. Ferreira, I. J. M. C. F. et al. Severe immune thrombocytopenia in pregnancy treated with Eltrombopag - A case report. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* (2018). doi:10.1016/j.jogoh.2018.06.010
143. EMA-Ficha Técnica Eltrombopag. Available at: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/revolade-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/revolade-epar-product-information_es.pdf). (Accessed: 27th September 2018)
144. Vallejo, C. et al. Rabbit antithymocyte globulin versus horse antithymocyte globulin for treatment of acquired aplastic anemia: a retrospective analysis. *Ann. Hematol.* 94, 947-954 (2015).
145. Majhail, N. S. et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* 5, 1-30 (2012).
146. Alter, B. P. Inherited bone marrow failure syndromes: considerations pre- and posttransplant. *Blood* 130, 2257-2264 (2017).
147. Dietz, A. C. et al. Late Effects Screening Guidelines after Hematopoietic Cell Transplantation for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes: Consensus Statement From the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects After Ped. Biol. Blood Marrow Transplant. 23, 1422-1428 (2017).
148. Vallejo, C. et al. Phase IV open-label study of the efficacy and safety of deferasirox after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 99, 1632-7 (2014).
149. Inamoto, Y. & Lee, S. J. Late effects of blood and marrow transplantation. *Haematologica* 102, 614-625 (2017).
150. Buchbinder, D. et al. Late effects in hematopoietic cell transplant recipients with acquired severe aplastic anemia: a report from the late effects working committee of the center for international blood and marrow transplant research. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 18, 1776-84 (2012).









[The main body of the page is blank white space.]



Con el aval científico de:



Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia

