

Guía de Práctica Clínica

Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Falla Medular en Edad Pediátrica en Tercer Nivel de Atención





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECTOR GENERAL
MTRO. DANIEL KARAM TOUMEH

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS
DR. SANTIAGO ECHEVARRÍA ZUNO

TITULAR DE LA UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
DR. FERNANDO JOSÉ SANDOVAL CASTELLANOS

COORDINADOR DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
DR. MARIO MADRAZO NAVARRO

COORDINADORA DE ÁREAS MÉDICAS
DRA. LETICIA AGUILAR SÁNCHEZ

COORDINADOR DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA
DR. SERGIO ALEJANDRO MORALES ROJAS

TITULAR DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD
DR. ALBERTO LIFSHITZ GUINZBERG

COORDINADOR DE POLÍTICAS DE SALUD
DR. JAVIER DAVILA TORRES

COORDINADORA DE EDUCACIÓN
DRA. LILIA ELENA MONROY RAMÍREZ (ENCARGADA)

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ (ENCARGADO)

COORDINADOR DE PLANEACIÓN EN SALUD
LIC. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ DÍAZ PONCE

TITULAR DE LA UNIDAD DE SALUD PÚBLICA
DR. ÁLVARO JULIÁN MAR OBESO

COORDINADORA DE PROGRAMAS INTEGRADOS DE SALUD
DRA. IRMA HORTENSIA FERNÁNDEZ GÁRATE

COORDINADOR DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y APOYO EN CONTINGENCIAS
DR. VICTOR HUGO BORJA ABURTO

COORDINADOR DE SALUD EN EL TRABAJO
DR. RAFAEL RODRIGUEZ CABRERA

COORDINADOR DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS
DR. RODOLFO A. DE MUCHA MACÍAS

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por IMSS
© Copyright IMSS "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
División de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos, deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que formen parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

Deberá ser citado como: **Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Falla Medular en Edad Pediátrica en Tercer Nivel de Atención Médica**, México: Secretaría de Salud; 2009

Esta Guía puede ser descargada de Internet en:
<http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>

ISBN: 978-607-8270-08-8

**D60 Aplasia Adquirida,
Exclusiva de la Serie Roja [Eritroblastopenia]
D64 Otras Anemias**

**Diagnóstico y Tratamiento del
Síndrome de Falla Medular en Edad
Pediátrica en Tercer Nivel de Atención
ISBN: 978-607-8270-08-8**

Autores:			
Dr. Roberto Bernaldez Ríos	Hematología	Instituto Mexicano Del Seguro Social	Jefe del Departamento de Hematología/UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI/ Delegación Sur. México D.F.
Dr. Roberto Garibaldi Covarrubias	Hematología	Instituto Mexicano Del Seguro Social	Médico Adscrito al Servicio de Hematología/Hospital de Pediatría CMNO/Delegación Jalisco. Guadalajara Jalisco.
Dr. Luis Alberto Peña	Pediatría	Instituto Mexicano Del Seguro Social	Médico Adscrito al Servicio de Escolares y Adolescentes/UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI/ Delegación Sur. México D.F.
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Pediatría	Instituto Mexicano Del Seguro Social	Coordinadora de Programas Médicos/ Coordinación de UMAE, División de Excelencia Clínica. México D.F.
Validación Interna:			
Dr. José Luís Toro Castro	Hematología pediátrica	Instituto Mexicano Del Seguro Social	UMAE Hospital de pediatría. Servicio de Hematología.
Dra. Ma. Magdalena Ortiz Sandoval	Hematología y oncología Peditra.	Hospital Civil De Guadalajara "Juan I. Menchaca", Servicio de hemato- oncología pediátrica.	Hospital Civil De Guadalajara. "Juan I. Menchaca", Servicio de hemato- oncología pediátrica.
Validación Externa:			
Dr. Santos Abel BelloGonzález	Hematología Pediátrica	Hospital Infantil de México "Federico Gómez"	Jefe del Servicio de Hematología Hospital Infantil de México "Federico Gómez" México DF.
Dr. Hector Alfredo Baptista González		Instituto de Perinatología	Investigador. Instituto de Perinatología, México DF.

Índice

1. Clasificación	6
2. Preguntas a responder por esta Guía	8
3. Aspectos Generales	9
3.1 Justificación	9
3.2 Objetivo de esta Guía	10
3.3 Definición	11
4. Evidencias y Recomendaciones.....	12
4.1 Epidemiología	13
4.2 Prevención Secundaria.....	14
4.2.1 Definición de la enfermedad y Factores de Riesgo	14
4.2.2 Diagnóstico	14
4.2.3 Diagnósticos Diferenciales	18
4.3 Tratamiento.....	23
4.3.1 Tratamiento Farmacológico.....	23
4.4 Criterios de Referencia	32
4.4.1 Criterios Técnico Médicos de Referencia.....	32
4.4.1.1 Referencia al tercer nivel de atención	32
4.5 Vigilancia y Seguimiento.....	32
Algoritmos.....	34
5 . Definiciones Operativas.....	37
6. Anexos	39
6.1 Protocolo de Búsqueda.....	39
6.2 Sistemas de clasificación de la evidencia y fuerza de la Recomendación.....	40
6.3 Clasificación o escalas de la Enfermedad	42
6.4 Medicamentos	45
7. Bibliografía	50
8. Agradecimientos.....	52
9. Comité Académico	53

1. Clasificación

Registro: IMSS-069-08			
PROFESIONALES DE LA SALUD	Médico pediatra, Médico hematólogo		
CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	D60 APLASIA ADQUIRIDA, EXCLUSIVA DE LA SERIE ROJA [ERITROBLASTOPENIA] D64 OTRAS ANEMIAS		
GRD	Identificar el nombre y número de GRD que corresponde a la CIE de la GPC		
CATEGORÍA DE GPC	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">Tercer Nivel de Atención</td> <td style="width: 50%;">Diagnóstico Tratamiento</td> </tr> </table>	Tercer Nivel de Atención	Diagnóstico Tratamiento
Tercer Nivel de Atención	Diagnóstico Tratamiento		
USUARIOS POTENCIALES	Médico Hematólogo pediatra, Médico Pediatra, Médico Genetista...		
TIPO DE ORGANIZACIÓN DESARROLLADORA	Instituto Mexicano del Seguro Social Coordinación de UMAE, División de Excelencia Clínica/México D.F. Delegación Sur/ UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI/México D.F. Delegación Jalisco/Hospital de Pediatría CMNO/ Guadalajara Jalisco.		
POBLACIÓN BLANCO	Niños desde el nacimiento hasta los 16 años de edad de cualquier género.		
FUENTE DE FINANCIAMIENTO/ PATROCINADOR	Instituto Mexicano del Seguro Social Coordinación de UMAE, División de Excelencia Clínica/México D.F. Delegación Sur/ UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI/México D.F. Delegación Jalisco/Hospital de Pediatría CMNO/ Guadalajara Jalisco		
INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES CONSIDERADAS	Factores de riesgo, diagnóstico clínico, Criterios diagnósticos de Camitta, diagnóstico diferencial de anemia aplásica, terapia inmunosupresora y trasplante de médula ósea.		
IMPACTO ESPERADO EN SALUD	Referencia oportuna para el diagnóstico Tratamiento efectivo Satisfacción con la atención Mejora de la calidad de vida		
METODOLOGÍA	<p>Definir el enfoque de la GPC Elaboración de preguntas clínicas Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda</p> <ul style="list-style-type: none"> Revisión sistemática de la literatura Búsquedas de bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda manual de la literatura <p>Número de Fuentes documentales revisadas: 10 Guías seleccionadas: 1 del período 2000-2008 ó actualizaciones realizadas en este período Revisiones sistemáticas 3 Ensayos controlados aleatorizados 2 Reporte de casos 3 Consenso 2</p> <p>Validación del protocolo de búsqueda por la División de Excelencia Clínica de la Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad del Instituto Mexicano del Seguro Social Adopción de guías de práctica clínica Internacionales: Selección de las guías que responden a las preguntas clínicas formuladas con información sustentada en evidencia Construcción de la guía para su validación Respuesta a preguntas clínicas por adopción de guías Análisis de evidencias y recomendaciones de las guías adoptadas en el contexto nacional Respuesta a preguntas clínicas por revisión sistemática de la literatura y gradación de evidencia y recomendaciones Emisión de evidencias y recomendaciones *</p> <p>Ver Anexo 1</p>		
MÉTODO DE VALIDACIÓN	Validación del protocolo de búsqueda Método de Validación de la GPC: Validación por pares clínicos Validación Interna: Instituto Mexicano del Seguro Social/Delegación o UMAE/Unidad Médica Prueba de Campo: Instituto Mexicano del Seguro Social/Delegación o UMAE/Unidad Médica		

	Revisión externa : Academia xxxxxxxxxxxxxx
CONFLICTO DE INTERES	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés en relación a la información, objetivos y propósitos de la presente Guía de Práctica Clínica
Registro	IMSS-069-08
Actualización	Fecha de publicación: 24/11/2009. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta Guía, puede dirigir su correspondencia a la División de Excelencia Clínica, con domicilio en Durango No. 289 Piso 2^a, Col. Roma, México, D.F., C.P. 06700, teléfono 52 86 29 95.

2. Preguntas a responder por esta Guía

1. ¿Cuál es la frecuencia del síndrome de falla medular en edad pediátrica?
2. ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al síndrome de falla medular en edad pediátrica?
3. ¿Cuál es el abordaje diagnóstico del síndrome de falla medular en edad pediátrica?
4. ¿Cuáles son las clasificaciones de la anemia aplásica en edad pediátrica?
5. ¿Cuál es el manejo médico de elección en la anemia aplásica en la edad pediátrica?
6. ¿Cuál es el manejo médico de sostén en los pacientes con anemia aplásica en la edad pediátrica?

3. Aspectos Generales

3.1 Justificación

Las alteraciones en el número y/o función de las células inmaduras pluripotenciales, de las células progenitoras hematopoyéticas o del micro ambiente medular, conducen al desarrollo de un grupo específico de síndrome clínicos conocidos como **Síndromes De Falla Medular**. Estos síndromes pueden ser hereditarios o adquiridos, manifestándose en diversas etapas de la vida. Dentro de los síndromes de falla medular se encuentran dos entidades estrechamente relacionadas: **La Anemia Aplásica Y La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna**.

El término de anemia aplásica comprende a un grupo de enfermedades de células progenitoras caracterizadas por pancitopenia en la sangre periférica e hipocelularidad en la médula ósea. La incidencia de la enfermedad no es alta, publicaciones mundiales la estiman entre: 1 y 6 casos por millón de individuos/año. Se ha reportado un incremento de 2 a 3 veces mayor en el este de Asia con respecto a Europa y Norteamérica. En nuestro país, recientes estudios realizados en población pediátrica en hospitales del IMSS en el Distrito Federal la estiman en 4.8 casos nuevos por millón/año en menores de 15 años y de 4.1 casos nuevos por millón/año en mayores de 15 años. (Benítez. 2002)

Los síndromes de falla medular hereditarios ó adquiridos en edad pediátrica representan un reto diagnóstico, debido a su baja incidencia, se debe tener una alta sospecha diagnóstica ante un paciente pediátrico con pancitopenia periférica. Los pacientes con anemia aplásica se define con: pancitopenia e hipocelularidad en la médula ósea en ausencia de infiltrado anormal y sin incremento en el retículo.

La anemia aplásica se distinguen en dos tipos de enfermedad: anemia aplásica hereditaria (Tipo Fanconi) y la anemia aplásica adquirida (idiopática o secundaria)

Los criterios diagnósticos para esta enfermedad están perfectamente definidos y comprenden los siguientes: anemia de grado variable con cuenta reticulocitaria menor de 1%, plaquetopenia menor de 20,000 células/mm³ y neutropenia menor de 500 células /mm³. Para catalogar la intensidad de la enfermedad se utilizan los criterios de Camitta, que toma en consideración la cuenta de neutrófilos. Por lo que las manifestaciones clínicas están en relación directa a la falla medular, es decir, los pacientes presentan anemia clínica, hemorragias e infecciones. (Camitta 1976, Young, 1995)

A pesar de su baja incidencia, la morbi- mortalidad en estos pacientes es elevada, resultando el tratamiento costoso, principalmente por el desarrollo de complicaciones infecciosas y hemorrágicas.

Por lo anterior, en la última década se ha puesto especial énfasis en el tratamiento multidisciplinario de esta enfermedad que incluye principalmente el trasplante alogénico de médula ósea, de donador HLA compatible. Este se reconoce como el tratamiento de

primera elección, se reconoce que los pacientes con anemia aplásica requieren manejo adyuvante con terapia inmunosupresora combinada y transfusión de productos sanguíneos. En el caso de infecciones asociada a neutropenia grave y/o uso de catéteres intravasculares esta indicado el uso de antibióticos y otros fármacos para el control de infecciones virales, parasitarias y micóticas. (Barriga, 2007)

A pesar que la incidencia en nuestro país es baja, el pronóstico es malo con complicaciones a mediano y largo plazo: infecciones asociadas a neutropenia y potencialmente el desarrollo de cáncer, el tratamiento es costoso y poco accesible a nuestra población. Por lo que se requiere un diagnóstico oportuno y de certeza para una pronta decisión terapéutica. (Benítez 2002, Guideline 2003).

Propósito

El propósito de esta GPC es ser una herramienta para estandarizar el diagnóstico y tratamiento de la anemia aplásica adquirida en la edad pediátrica en el tercer nivel de atención. Debido a su incidencia solo se incluye el tratamiento de la anemia aplásica adquirida, resultando motivo de otra guía de práctica clínica el tratamiento de la anemia aplásica congénita.

3.2 Objetivo de esta Guía

La Guía de Práctica Clínica para el ***Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Falla Medular en Edad Pediátrica en Tercer Nivel de Atención*** Forma parte de las Guías que integrarán el ***Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica***, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción ***Específico de Guías de Práctica Clínica***, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el **Programa Sectorial de Salud 2007-2012**.

La finalidad de este Catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del tercer nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales con los objetivos de:

1. Describir la frecuencia del síndrome de falla medular en edad pediátrica
2. Identificar los factores de riesgo asociados al síndrome de falla medular en edad pediátrica
3. Determinar los criterios diagnósticos de anemia aplásica en edad pediátrica
4. Describir las clasificaciones de la anemia aplásica en edad pediátrica
5. Determinar los diagnósticos diferenciales del síndrome de falla medular en edad pediátrica

6. Establecer el manejo médico de elección en la anemia aplásica en la edad pediátrica
7. Establecer el manejo médico de sostén en los pacientes con anemia aplásica en la edad pediátrica

Lo que favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.3 Definición

El síndrome de falla medular está constituido por un conjunto de enfermedades hematológicas caracterizadas por la alteración en el número y/o función de las células pluripotenciales hematopoyéticas o del microambiente medular; que pueden ser hereditarias o adquiridas.

4. Evidencias y Recomendaciones

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	2++ (GIB, 2007)

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	la [E: Shekelle] Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 6.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta guía



Evidencia



Recomendación



Buena práctica

4.1 Epidemiología

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
	<p>La incidencia de Anemia Aplásica no es conocida y se reportan variaciones geográficas. Se reporta menor frecuencia en Europa, Norteamérica, Brasil y mayor en Asia. Recientes estudios sugieren una incidencia entre 3 y 6 casos por millón / año.</p>	<p>III [E: Shekelle] Montané 2008</p>
	<p>En una cohorte prospectiva de 55 niños hindúes con síndrome de falla medular:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 11.3% correspondió a anemia de Fanconi • una mediana para la edad de 7.8 años • relación de género masculino/femenino 5:1. <p>Sin embargo este porcentaje vario de acuerdo a otro estudio, se reportó una frecuencia de 24.1%</p>	<p>III [E: Shekelle] Gupta 2008</p>

	<p>Diferentes estudios son consistentes en describir a la anemia aplásica adquirida con una frecuencia de presentación del 85%. Correspondiendo entre el 3.7-4.4% para el síndrome mielo displásico</p>	<p>III [E: Shekelle] Gupta 2008</p>
	<p>En el Distrito Federal, se estimó la incidencia promedio en la población derechohabiente del IMSS, se encontró 4.8 casos nuevos por millón/por año en < de 15 años y de 4.1 en > de 15 años.</p>	<p>III [E: Shekelle] Benítez 2002</p>
	<p>Se recomienda en niños con Síndrome de falla medular considerar la epidemiología reportada en relación a la etiología más frecuente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anemia aplásica adquirida, • Presentación a partir de la edad escolar <p>predominio en género masculino</p>	<p style="text-align: center;">✓ Buena Práctica</p>

4.2 Prevención Secundaria

4.2.1 Definición de la enfermedad y Factores de Riesgo

4.2.2 Diagnóstico

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>El síndrome de falla medular se caracteriza por una reducción efectiva de la producción de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eritrocitos • neutrofilos • y plaquetas <p>Con la consecuente pancitopenia en sangre periférica e hipocelularidad de la médula ósea.</p>
	<p>En una cohorte prospectiva de 55 niños hindúes se identifico los principales motivos de consulta, previo al diagnóstico el síndrome de falla medular:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anemia grave • leucopenia con neutropenia moderada • y plaquetopenia grave.

<p style="text-align: center;">R</p>	<p>En todo paciente pediátrico con pancitopenia en sangre periférica con síndrome anémico, hemorrágico ó infeccioso; con alta sospecha de síndrome de falla medular, enviar al servicio de hematología pediátrica para su estudio.</p>	<p style="text-align: center;">B Kurre 2005 Gordon 2004 Gupta 2008 Benítez 2002</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>El interrogatorio debe dirigirse en la búsqueda de la probable etiología del síndrome de falla medular, incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antecedentes familiares de malformaciones constitucionales • antecedente de infecciones virales • antecedentes de infección de vías urinarias • historial de inmunizaciones • exposición a toxinas medicamentos y transfusiones. (anexo 3, cuadro I) 	<p style="text-align: center;">III, III [E: Shekelle] Kurre 2005 Young 2000</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Alrededor del 70% de los casos de anemia aplásica adquirida se denomina idiopática, sin identificar una causa específica ó etiológica. En algunas series se ha reportado historia de exposición a agentes tóxicos y medicamentos entre el 15-20%.</p>	<p style="text-align: center;">III, III, III, III [E: Shekelle] Gupta 2008 Kurre 2005 Gordon 2000 Young 2000</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>Se recomienda realizar un interrogatorio dirigido en pacientes con síndrome de falla medular:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antecedentes familiares de malformaciones constitucionales • antecedente de infecciones virales, • antecedentes de infección de vías urinarias • historial de inmunizaciones <p>exposición a toxinas medicamentos y transfusiones(anexo 3, cuadro I)</p>	<p style="text-align: center;">B Kurre 2005 Young 2000</p>

<p style="text-align: center;">E</p>	<p>La Anemia de Fanconi ó pancitopenia constitucional se caracteriza por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • determinarse genéticamente “autosómica recesiva” • presente desde el nacimiento, con alteraciones anatómicas estructurales • a diferencia de las manifestaciones hematológicas que pueden ser tardías. 	<p style="text-align: center;">III, III, III [E: Shekelle] Gupta 2008 Kurre 2005 Kutler 2003</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>En pacientes con síndrome de falla medular, sospechar de Anemia de Fanconi, si presentan los siguientes estigmas :</p> <ul style="list-style-type: none"> • talla baja • pigmentación de la piel • malformaciones de extremidades superiores como: <ol style="list-style-type: none"> 1. ausencia o hipoplasia de radio 2. ausencia de pulgar • malformación renal: en forma y localización <p>En algunas series se reportan ausencia de estigmas en un 25%, considerar que la ausencia de estos no descarta esta posibilidad.</p>	<p style="text-align: center;">III, III, III [E: Shekelle] Kurre 2005 Guinan 2005 Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>En los pacientes pediátricos con anemia aplásica se recomienda la realización de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cariotipo en sangre periférica para la exclusión de anemia de Fanconi ó pancitopenia constitucional. 	<p style="text-align: center;">III Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>En los pacientes con síndrome de falla medular buscar intencionadamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • talla baja • pigmentación de la piel • malformaciones de extremidades superiores como: <ol style="list-style-type: none"> 1. ausencia o hipoplasia de radio 2. ausencia de pulgar • malformación renal: en forma y localización 	<p style="text-align: center;">B Kurre 2005 Guinan 2005 Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003</p>

	Considerar que la ausencia de estigmas no descarta enfermedad.	
R	<p>En caso de presencia de estigmas de Anemia de Fanconi realizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ultrasonido abdominal en busca de alteraciones en la morfología ó topografía renal • radiografía simple de huesos largos • radiografía simple de manos. 	<p>B Kurre 2005 Guinan 2005 Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003</p>
E	<p>Los pacientes con anemia aplásica se clasifican de acuerdo a los criterios de gravedad propuestos por Camitta. La evaluación de la gravedad de la enfermedad permite la toma de decisiones terapéuticas y da la pauta para el pronóstico. (Anexo 3, cuadro II). Los pacientes con anemia aplásica se clasifican de acuerdo a los criterios de gravedad propuestos por Camitta.</p>	<p>III, III, III [E: Shekelle] Camitta 1976 Kurre 2005 Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003</p>
E	<p>Criterios Diagnósticos para la clasificación de anemia aplásica: GRAVE: Presencia de por lo menos 2 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - neutrófilos < de 500/mm³, - plaquetas < 20,000/mm³ - reticulocitos < de 1%. <p>En Biopsia de hueso:</p> <ul style="list-style-type: none"> - celularidad < de 25% ó de 25 a 50% con < de 30% de elementos hematopoyéticos. <p>MUY GRAVE: igual a la anterior mas Neutrofilos < 200/mm³</p> <p>NO GRAVE: pancitopenia que no cumple con los criterios anteriores</p> <ul style="list-style-type: none"> • más neutrófilos > 500/mm³ (anexo 3, cuadro II) 	<p>III, III, III [E: Shekelle] Camitta 1976 Kurre 2005 Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003</p>
R	Todo paciente con diagnóstico de anemia aplásica debe clasificarse de acuerdo a los criterios de gravedad de Camitta. (anexo 3, cuadro II)	<p>B Camitta 1976 Kurre 2005 Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003</p>

4.2.3 Diagnósticos Diferenciales

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>En el abordaje diagnóstico del síndrome de falla medular se recomienda hacer diagnóstico diferencial:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anemia aplásica congénita (AAC) • anemia aplásica adquirida (AAA) • Síndrome mielo displásico hipoplásica, • leucemia aguda • HPN. 	<p>III [E: Shekelle] Kurre 2005</p>
<p>E</p> <p>Las AAA se puede asociar con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infecciones virales • pancitopenias de carácter autoinmune • deficiencias de vitamina B12 y folatos, • toxicidad por fármacos • agentes químicos • radiación. 	<p>III [E: Shekelle] Kurre 2005</p>
<p>E</p> <p>De las AAC, la más frecuente es la Anemia de Fanconi. Otras entidades de AAC son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • disqueratosis congénita • Síndrome de Shwachman-Diamond o anemia de Diamond-Blackfan. <p>(anexo 3, cuadro III)</p>	<p>III [E: Shekelle] Kurre 2005</p>
<p>E</p> <p>La Anemia de Fanconi es autosómica recesiva y en el 75% de los pacientes presentan un fenotipo característico. El diagnóstico diferencial en los pacientes en su primera década de vida incluye otros síndromes genéticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurofibromatosis • asociación VACTERL • síndromes de plaquetopenia. 	<p>III Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003</p>

<p style="text-align: center;">E</p>	<p>El cincuenta por ciento de los pacientes que se presentan con pancitopenia tienen población de células de la HPN. Esta se detecta fácilmente por citometría de flujo, debido a la ausencia de glucosilfosfatidilinositol ligada proteínas de membrana, como resultado de una mutación.</p> <p>La HPN clásica se caracteriza por insuficiencia de la médula, no todos los pacientes presentan manifestaciones clínicas de hemólisis o trombosis</p>	<p style="text-align: center;">IV [E: Shekelle] Young 2006</p>
<p style="text-align: center;">✓/R</p>	<p>El grupo que elaboró la guía considera realizar diagnóstico diferencial de anemia aplásica adquirida y considerara las recomendaciones de esta guía, en el caso de diagnosticar anemia de fanconi y/o HPN referir al servicio de hematología para continuar manejo.</p>	<p style="text-align: center;">✓ Buena Práctica</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>En los pacientes con pancitopenia en sangre periférica e hipocelularidad de la médula ósea se debe excluir otros diagnósticos diferenciales como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infecciones por mico bacterias atípicas, • anorexia nervosa • diversos síndrome genéticos: <ol style="list-style-type: none"> 1. VACTER 2. Plaquetopenia ó Trombocitopenia asociada a ausencia de radio. 	<p style="text-align: center;">III, III [E: Shekelle] Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003 Kutler 2003</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>Reconocer que la Anemia de Fanconi es la más frecuente de las AAC, otras entidades de AAC son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • disqueratosis congénita • Síndrome de Shwachman-Diamond o anemia de Diamond-Blackfan. <p>El diagnóstico diferencial en los pacientes con Anemia de Fanconi en su primera década de vida incluye otros síndromes genéticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurofibromatosis • Asociación VACTERL 	<p style="text-align: center;">B Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003 Kurre 2005</p>

	<ul style="list-style-type: none"> Síndromes de Trombocitopenia. (anexo 3, cuadro III) 	
R	<p>En los pacientes con pancitopenia e hipocelularidad de la médula ósea dentro del diagnóstico diferencial se sugiere descartar posibilidades como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infecciosas • trastornos alimenticios • genéticas. 	<p>B Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003 Kutler 2003</p>
E	<p>En un estudio multicéntrico y prospectivo en España, se identificó a 507 pacientes con sospecha de anemia aplásica, se excluyeron 272 por diferentes causas, se reportó al 28.3% con neoplasias hematológicas</p>	<p>III [E: Shekelle] Montané 2008</p>
E	<p>En un estudio prospectivo realizado en la India, se estudiaron 53 niños con síndrome de falla medular, con los siguientes resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 casos (11.3%) con diagnóstico de Anemia de Fanconi • 2 casos (3.7%) con diagnóstico de síndrome mielo displásico, • 2 casos con diagnóstico de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) • en los restantes 45 casos (85%) se corroboró el diagnóstico de Anemia Aplásica Adquirida (AAA). 	<p>III [E: Shekelle] Gupta 2008</p>
E	<p>En los pacientes con pancitopenia en sangre periférica e hipocelularidad de la médula ósea se debe excluir diagnósticos de neoplasia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leucemia mielode aguda • síndromes mielodisplásicos hipocelulares, • leucemia linfoblástica aguda hipocelular, • leucemia de células peludas • linfomas. 	<p>III Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003</p>

<p style="text-align: center;">R</p>	<p>En los pacientes con pancitopenia en sangre periférica e hipocelularidad de la médula ósea se buscará intencionadamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adenomegalias • hepatomegalia • esplenomegalia • anormalidades en la morfología celular en sangre periférica ó en médula ósea y/ó datos de malignidad <p>Para el diagnóstico diferencial de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leucemia mielode aguda, • síndromes mielodisplasicos hipocelulares • leucemia linfoblástica aguda hipocelular • leucemia de células peludas • linfomas. 	<p style="text-align: center;">B Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Diversos estudios son consistentes en sugerir que aproximadamente entre el 10% al 15% de pacientes con anemia aplásica adquirida presentan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, sugestivas de hepatitis. • Sin embargo, la mayoría de estos pacientes permanece negativo a serología viral. <p>Gupta, reporto de su estudio realizado en la India, un paciente con asociación al virus de la hepatitis B (2%).</p>	<p style="text-align: center;">III, III, III [E: Shekelle] Gordon 2004 Gordon 2000 Gupta 2008</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Diferentes estudios han reportado asociación entre la exposición a fármacos y la presencia de AAA.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En un estudio de casos y controles realizado en Tailandia, se encontró que los fármacos explicaban alrededor del 5% de los casos nuevos estudiados. • En España, se observó que en 49 casos (20.8%) se encontró exposición a fármacos de los 	<p style="text-align: center;">III, III, III, III [E: Shekelle] Brodsky 2005 Montané 2008 Gordon 2000 Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003</p>

	<p>más comunes fueron:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. alopurinol, 2. indometacina 3. sales de oro 4. sulfonamidas 5. butazonas 6. carbamacepina <p>21 de los casos (8.9%) se relacionó a agentes químicos como:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. insecticidas 2. benceno y otros solventes. <ul style="list-style-type: none"> • Gordon refirió que aproximadamente el 15% de los pacientes con anemia aplásica tiene una historia de exposición a fármacos o agentes químicos. (anexo 3, cuadro III) 	
<div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 5px; display: inline-block; background-color: #90EE90;"> <p style="font-size: 24px; margin: 0;">R</p> </div>	<p>Se recomienda para la evaluación clínica y orientación diagnóstica de la anemia aplásica solicitar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biometría hemática con cuenta de plaquetas y reticulocitos • Pruebas de funcionamiento hepático • Grupo sanguíneo y Rh • Examen general de orina • Serología para: <ol style="list-style-type: none"> 1. Hepatitis A, B y C, 2. VIH 3. Epstein Bar 4. Parvo virus 5. virus herpes 6 6. Citomegalo virus (CMV) • Aspirado de médula ósea y biopsia de hueso • Hemoglobina F. 	<p style="text-align: center;">B [E: Shekelle] Gordon 2004 Gordon 2000 Gupta 2008</p>
<div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 5px; display: inline-block; background-color: #90EE90;"> <p style="font-size: 24px; margin: 0;">R</p> </div>	<p>Se sugiere identificar los factores asociados a anemia aplásica adquirida como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infecciones virales: hepatitis • exposición a fármacos y a agentes químicos. (anexo 3, cuadro III) 	<p style="text-align: center;">B Brodsky 2005 Montané 2008 Gordon 2000 Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003</p>

<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Se reconoce la predisposición de los pacientes con Anemia de Fanconi a desarrollar cáncer.</p> <p>Dentro de las neoplasias más frecuentes que estos presentan se reportan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leucemia mielo blástica aguda • tumores de hígado. <p>Se ha identificado que los pacientes con anemia aplásica congénita muy grave mueren por otras causas antes de desarrollar cáncer, por lo que el riesgo actuarial de cáncer es alto.</p>	<p style="text-align: center;">III, III [E: Shekelle] Benítez 2002 Kutler 2003</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>Todos los pacientes con anemia de Fanconi deben ser vigilados por la probabilidad de presentar cáncer.</p>	<p style="text-align: center;">B [E: Shekelle] Benítez 2002 Kutler 2003</p>

4.3 Tratamiento

4.3.1 Tratamiento Farmacológico

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p style="text-align: center;">E</p> <p>El manejo de la anemia aplásica adquirida severa en la edad pediátrica tiene dos aspectos: terapia de soporte y terapia específica.</p> <p>La terapia de soporte se realiza mediante:</p> <ul style="list-style-type: none"> • transfusiones de productos sanguíneos • prevención y tratamiento de infecciones <p>Este se inicia al momento del diagnóstico de acuerdo a las condiciones clínicas del paciente y su pancitopenia.</p>	<p style="text-align: center;">III, III, III [E: Shekelle] Young 1995 Barriga 2007 Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003</p>
<p style="text-align: center;">E</p> <p>Se recomienda administrar en forma profiláctica transfusión de plaquetas cuando la cuenta plaquetaria se reporte :</p> <ul style="list-style-type: none"> • < de $10 \times 10^9/l$ • ó < de $20 \times 10^9 /l$ en presencia de fiebre. 	<p style="text-align: center;">III Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003</p>

<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Existe controversia entre diferentes comités de expertos en recomendar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • productos sanguíneos irradiados, sugiriendo su uso de rutina en todos los pacientes con anemia aplásica, candidatos a trasplante. <p>Sin embargo otros grupos proponen la depleción de leucocitos de rutina en:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. el paquete sanguíneo 2. en transfusión de plaquetas, para la reducción del riesgo de aloisoimmunización. 	<p style="text-align: center;">III Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>Todo paciente con anemia aplásica se sugiere manejar con la terapia de soporte de acuerdo a sus condiciones clínicas.</p>	<p style="text-align: center;">B Young 1995 Barriga 2007 Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003</p>
<p style="text-align: center;">✓/R</p>	<p>En los pacientes con anemia aplásica con o sin donador histocompatible en tratamiento inmunosupresor requieren de tratamiento de apoyo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • transfusión de productos sanguíneos • Uso de antibióticos, antimicóticos, antivirales • medidas de aislamiento • apoyo nutricional • intervención por parte de salud mental. 	<p style="text-align: center;">B Barriga 2007 Buena Práctica</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>La terapia específica en la anemia aplásica adquirida severa en el grupo pediátrico comprende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos de donador HLA compatible se considera el tratamiento de elección. Más del 80% de los pacientes trasplantados tienen recuperación completa de la función medular. • Terapia inmunosupresora combinada con corticoides, Globulina antitimocito y 	<p style="text-align: center;">III, III [E: Shekelle] Young 1995 Barriga 2007</p>

	<p>ciclosporina, con o sin factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G). Con esta modalidad se reportan entre 60-80% de respuesta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos no relacionado. 	
E	<p>El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos de donador HLA compatible es el tratamiento de elección para los pacientes con AA severa o muy severa, de reciente diagnóstico</p>	<p>Ib, III, III [E: Shekelle] Locasciulli 1990 Bacigalupo 1996 Barriga 2007</p>
E	<p>En 2000 Bacigalupo estudió 100 pacientes con anemia aplásica severa adquirida, comparo respuesta del trasplante de médula ósea vs. Globulina antitimocito, prednisona y factor estimulante de colonias. Demostró un peor pronóstico en los pacientes con tratamiento médico comparado con los pacientes sometidos a trasplante.</p>	<p>IIb [E: Shekelle] Bacigalupo 2000</p>
R	<p>En los pacientes de reciente diagnóstico se evaluará la terapia específica realizando los estudios de acuerdo al protocolo de trasplante de cada unidad tratando de identificar un potencial donador HLA compatible. Todo paciente con anemia aplásica adquirida grave y muy grave con donador histocompatible el tratamiento de elección es el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos de donador HLA compatible.</p>	<p>A, B Locasciulli 1990 Bacigalupo 1996 Barriga 2007 Bacigalupo 2000</p>
E	<p>Se ha observado que los resultados del trasplante son mejores, cuando se realiza temprana y oportunamente durante el primer año posterior al diagnóstico.</p>	<p>IIb, III, III, III [E: Shekelle] Young 1995 Kurre 2005 Marsh 2005 Passweg 1997</p>

<p style="text-align: center;">R</p>	<p>Se recomienda que los pacientes de reciente diagnóstico se incluyan en el protocolo de trasplante de médula ósea de la unidad correspondiente, con el objetivo de realizar el trasplante en el menor tiempo posible.</p>	<p style="text-align: center;">B Young 1995 Kurre 2005 Marsh 2005 Passweg 1997</p>
<p style="text-align: center;">✓/R</p>	<p>Se aconseja no iniciar tratamiento inmunosupresor hasta contar con todos los estudios complementarios (incluyendo cariotipo con búsqueda de fragilidad cromosómica), para confirmación diagnóstica y en espera de auto limitación de la enfermedad, aproximadamente entre dos ó tres semanas posteriores al estudio inicial. Descartar presencia de leucemia aguda en fase aplásica.</p>	<p style="text-align: center;">✓ Buena Práctica</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>La sobrevida en pacientes post-trasplantados, es mayor en aquellos que reciben el régimen de condicionamiento intensificado con globulina antitimocito, ciclosporina y esteroide en el periodo peri y postrasplante.</p>	<p style="text-align: center;">IIb, III, III, III [E: Shekelle] Young 1995 Kurre 2005 Marsh 2005 Passweg 1997</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Se ha demostrado que la inmunosupresión es una elección en el manejo de niños con anemia aplásica sin donador histocompatible. Así mismo el uso de globulina antitimocito y su asociación a agentes como la ciclosporina, factor estimulante de colonia y esteroide mejoran sus resultados.</p>	<p style="text-align: center;">Ia, Ia, III, [E: Shekelle] Matloub 1997 Tichelli 1998 Marsh 1999</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Gluckman, realizó un estudio multicéntrico aleatorizado comparando ciclosporina vs. globulina antitimocito más prednisona en anemia aplásica adquirida severa, los resultados mostraron:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sobrevida comparable para ambos grupos • > riesgo de infección para el grupo de globulina antitimocito más prednisona. 	<p style="text-align: center;">Ia [E: Shekelle] Gluckman 1992</p>

<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Consistentemente múltiples estudios prospectivos que han evaluado la terapia combinada: globulina antitímocito, ciclosporina y esteroide han mostrado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • • superioridad en la respuesta hematológica comparado con la terapia con un solo inmunosupresor • menor número de recaídas • mayor riesgo de infección con la terapia combinada 	<p style="text-align: center;">III [E: Shekelle] Young 1995</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>En todo paciente con anemia aplásica bajo terapia combinada se debe vigilar la presencia de infecciones.</p>	<p style="text-align: center;">A, C Gluckman 1992 Young 1995</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Para aquellos pacientes que no cuenten con un donador relacionado (hermano compatible), el tratamiento de elección es la inmunosupresión combinada, la cual se realiza a base de globulina antitímocito, ciclosporina y esteroides.</p>	<p style="text-align: center;">III, III, IIb [E: Shekelle] Bekassy 2005 Rosenfeld 1995 Matloub 1997</p>
<p style="text-align: center;">E</p>	<p>Un estudio multicentrico evaluó la terapia inmunosupresora en niños con anemia aplásica empleando globulina antitímocito, ciclosporina y danazol con ó sin factor estimulante de colonias, valorados a los 6 meses. Se observó una respuesta hematológica superior del 71% en el grupo con factor estimulante y 51% en el grupo sin factor.</p>	<p style="text-align: center;">Ib [E: Shekelle] Kojima 2000</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>En pacientes con anemia aplásica adquirida sin donador compatible se recomienda dar la terapia combinada con globulina antitímocito, ciclosporina y prednisona</p>	<p style="text-align: center;">B, C Bekassy 2005 Rosenfeld 1995 Matloub 1997</p>

<p style="text-align: center;">R</p>	<p>Los niños con anemia aplásica adquirida muy grave sin donador histocompatible se benefician con tratamiento médico inmunosupresor combinado con ciclosporina, factor estimulante de colonias y esteroide.</p>	<p style="text-align: center;">B, C, D Matloub 1997 Tichelli 1998 Marsh 1999</p>
<p style="text-align: center;">R</p>	<p>En pacientes con anemia aplásica adquirida se recomienda dar la terapia combinada en una Unidad Médica de tercer nivel, especializada en trasplante de Médula Ósea, con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Globulina antitímocito, ciclosporina, esteroide y factor estimulante de colonias. <p>El grupo de trabajo propone el siguiente esquema:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gammaglobulina anti-tímocito de caballo (Linfoglobulina Merieux): a dosis de 15 mg/Kg./ día (día 1-5) en infusión endovenosa continua de 6 horas de duración, por catéter venoso central. 2. Ciclosporina A 10 Mg. / Kg. / día repartida en 2 tomas orales (día 6-90), ajustar las dosis para mantener niveles entre 150 y 250 ng/mL (monoclonal específico). 3. Metilprednisolona 5 mg/Kg. / día (día 1- 5) endovenosa repartida en 2 dosis, posterior 1 mg/Kg./día (día 6 al 14) IV ó vía oral en 2 dosis, con disminución progresiva en 10 días (del día 12 al 21) IV u oral en 2 dosis. 4. Factor estimulante de colonias (G-CSF) 10 microgramos/ Kg. / día por vía subcutánea. Iniciar el día 6 y continuar hasta que la cifra de granulocitos sea >1000/ mm³ en 3 días consecutivos, continuando con 3 dosis por 	<p style="text-align: center;">B Young 1995 Kurre 2005 Marsh 2005 Passweg 1997</p>

	<p>semana. Suspender el G-CSF cuando los granulocitos se encuentren > 1,500 /mm³. Reiniciar factor cuando los granulocitos se encuentren < a 500/mm³. (anexo 3, cuadro IV)</p>	
R	<p>Se recomienda el uso de Factor estimulante de colonias en pacientes con anemia aplásica que reciben terapia inmunosupresora intensiva, como primera línea de tratamiento y que no cuenten con donador HLA compatible</p>	<p>A Kojima 2000</p>
E	<p>La falla del injerto y la enfermedad Injerto contra Huésped tienen mayor incidencia en aquellos pacientes que reciben múltiples transfusiones.</p>	<p>IIb, III, III, III [E: Shekelle] Young 1995 Kurre 2005 Marsh 2005 Passweg 1997</p>
R	<p>Limitar el número de productos sanguíneos transfundidos a los pacientes con anemia aplásica adquirida, en busca de disminuir el riesgo de falla de injerto y de enfermedad injerto contra huésped.</p>	<p>B Young 1995 Kurre 2005 Marsh 2005 Passweg 1997</p>
E	<p>En múltiples estudios se determina que todos los pacientes con diagnóstico de anemia aplásica y que no cuenten con donador HLA compatible y que no respondan al tratamiento inmunosupresor combinado, deben mantenerse con terapia de soporte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • apoyo transfusional • prevención y/o tratamiento de infecciones. 	<p>IIb, III, III, III, III [E: Shekelle] Young 1995 Kurre 2005 Marsh 2005 Passweg 1997 Barriga 2007</p>
✓/R	<p>El grupo de pacientes que no cuenten con donador HLA compatible y que no respondan a la terapia inmunosupresora combinada deberán mantenerse con terapia de soporte en unidades médicas de tercer nivel de atención.</p>	<p>✓ Buena Práctica</p>

	<p>No existen evidencia que apoye el uso seguro y efectivo de factores de crecimiento hematopoyetico para células rojas y plaquetas en pacientes con anemia aplásica.</p>	<p>III Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003</p>
	<p>No se recomienda el uso de rutina de la eritropoyetina en anemia aplásica.</p>	<p>B Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003</p>
	<p>Se reconoce como alto riesgo la administración de terapia inmunosupresora en presencia de infección ó hemorragia incontrolable. La presencia de infección se considera como un factor de mal pronóstico en la respuesta al trasplante de MO</p>	<p>Ila Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003</p>
	<p>Identificar las condiciones de alto riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infección • hemorragia incontrolable al administrar la terapia inmunosupresora. <p>La presencia de infección se considera como mal pronóstico en el resultado al trasplante de MO</p>	<p>B Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003</p>
	<p>El grupo de trabajo propone el siguiente protocolo para evaluar modificación de los medicamentos de acuerdo a la respuesta clínica y paraclínica. Valoración el día 90 de tratamiento e identificar respuesta:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Respuesta completa, realizar controles clínico-analíticos, mantener niveles de Ciclosporina A entre 150- 250 ng/mL 2. Respuesta Parcial: mantener dosis de ciclosporina A. 3. NO RESPUESTA: <ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporina A misma dosis • Gammaglobulina anti-timocito de conejo (Timoglobulina) 3.5 mg/ Kg. / día por 5 días (día 91 	<p style="text-align: center;">✓ Buena Práctica</p>

	<p>al 95).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metilprednisolona: 5 mg/ Kg. / día (día 91 al 95) IV en dos dosis, 1 mg/ Kg. /día (día 96 al 101) IV ú oral en dos dosis. Disminución progresiva hasta supresión en 10 días (día 102 a 210). • GM-CSF 10 microgramos/Kg./día por vía SC. Empezar el día 96 y seguir hasta que la cifra de granulocitos sea >1000 / mm³ en tres días consecutivos, pasando después a tres dosis por semana y suprimiendo el GM-CSF cuando los granulocitos sean > 1,500 /mm³ Reiniciar factor cuando los granulocitos sean inferiores a 500 /mm³. En los pacientes que no presenten respuesta en 15 días se volverá a administrar el G-CSF. 	
	<p>Valoración el día 180 de tratamiento:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Respuesta completa: control clínico y de laboratorio, manteniendo la dosis de ciclosporina A hasta el día 365 con disminución progresiva de la misma en los dos últimos meses. 2. Respuesta Parcial: mantener la dosis de ciclosporina A hasta el día 365, disminución de la dosis a partir de los dos últimos meses. 3. No respuesta: seguir con ciclosporina e iniciar búsqueda de donante no relacionado. 	<p style="text-align: center;">✓ Buena Práctica</p>
	<p>Valoración el día 365 de tratamiento:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Respuesta completa: supresión de ciclosporina A con control clínico y laboratorio. 2. Respuesta Parcial: seguir con ciclosporina A 3. No respuesta sale del protocolo 	<p style="text-align: center;">✓ Buena Práctica</p>

4.4 Criterios de Referencia

4.4.1 Criterios Técnico Médicos de Referencia

4.4.1.1 Referencia al tercer nivel de atención

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
	Los pacientes de primera vez con pancitopenia y sospecha de anemia aplásica deben ponerse en contacto con un centro especializado, con médicos hematólogos especializados en este tipo de pacientes.	<p style="text-align: center;">IV [E: Shekelle] Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003</p>
	Todos los pacientes de primera vez con pancitopenia, deben ser enviados a tercer nivel de atención para el diagnóstico oportuno y el tratamiento especializado.	<p style="text-align: center;">C Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia 2003</p>
	Todos los pacientes conocidos portadores de anemia aplásica deben ser enviados al servicio de hematología pediátrica de tercer nivel de atención para seguimiento especializado.	<p style="text-align: center;">✓ Buena Práctica</p>
	Todos los pacientes con manifestaciones clínicas relacionadas a falla medular (anemia, infección o hemorragia) recibirán atención de urgencia en su unidad correspondiente y se trasladara al estar estable a su unidad médica de tercer nivel.	<p style="text-align: center;">✓ Buena Práctica</p>

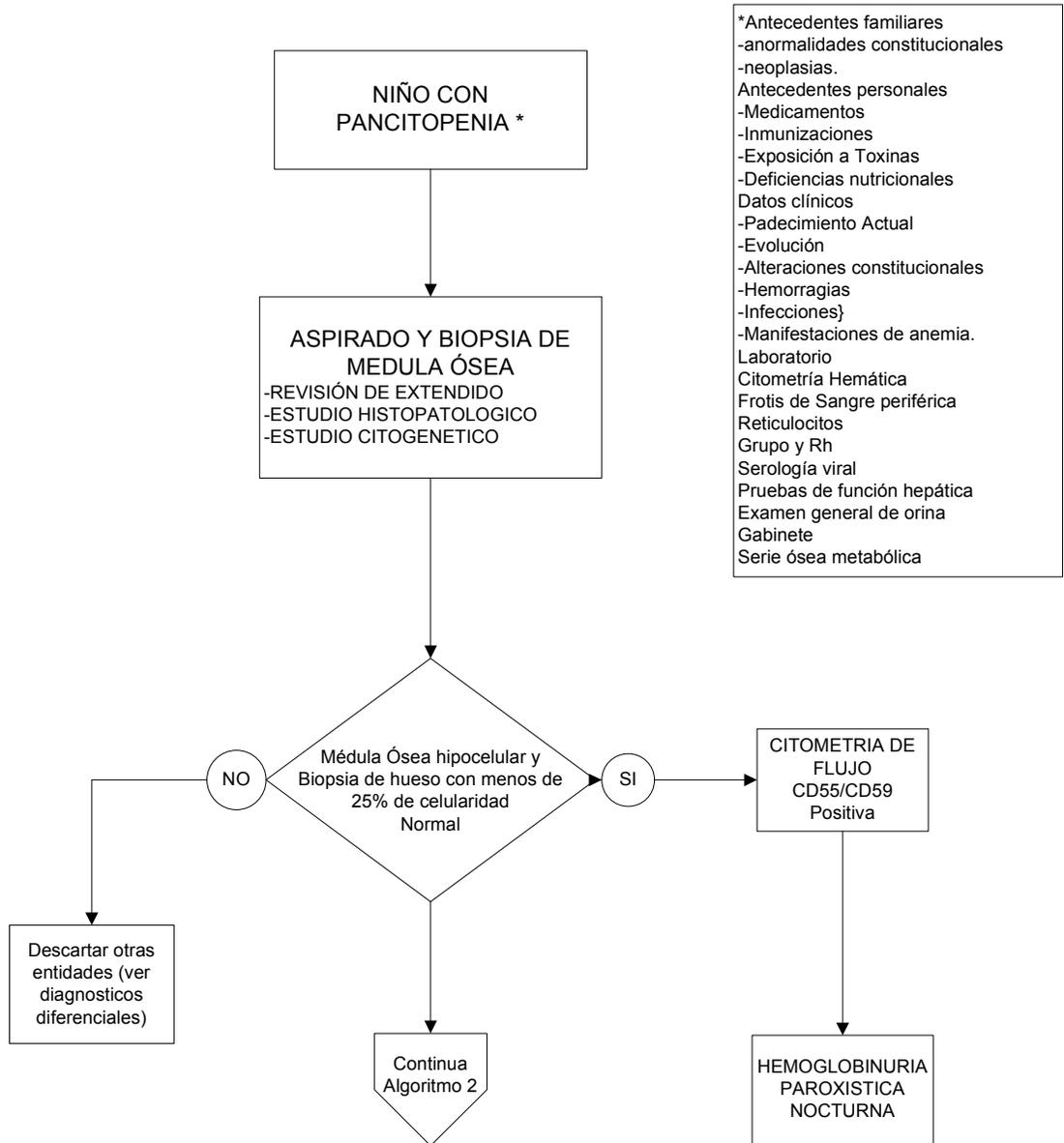
4.5 Vigilancia y Seguimiento

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
	Se recomienda incrementar el aporte de alimentos ricos en folatos y vitamina B (verduras de hojas verdes, carne roja, leguminosas)	<p style="text-align: center;">✓ Buena Práctica</p>
	Se recomienda que todos los pacientes con anemia aplásica informen sobre su padecimiento en su medio: escuela, clínica de medicina	<p style="text-align: center;">✓ Buena Práctica</p>

	familiar, para su manejo adecuado. Evitar los deportes de contacto	
	<p>Acudir en forma inmediata a la unidad médica más cercana, en caso de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • presentarse hemorragia a cualquier nivel • fiebre o proceso infeccioso evidente • astenia, adinamia, palidez, taquicardia, disnea; por sospecha de anemia grave y/o cor anémico • en caso de cefalea, deterioro neurológico, crisis convulsivas, por sospecha de hemorragia intracraneana. 	<p style="text-align: center;">✓ Buena Práctica</p>
	<p>Evitar prescribir fármacos potencialmente mielo tóxico o que interactúen con la función plaquetaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trimetoprim con sulfametoxazol • ácido acetil salicílico • metamizol • piroxicam • ibuprofeno • naproxen <p>Evitar la automedicación y administrar medicamentos únicamente por prescripción médica.</p>	<p style="text-align: center;">✓ Buena Práctica</p>

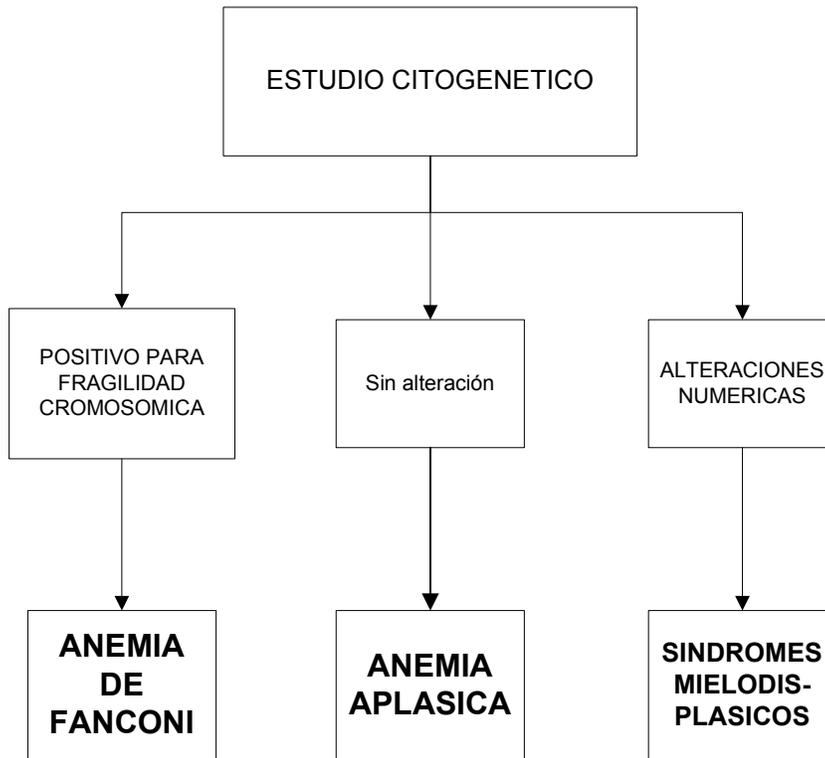
Algoritmos

Algoritmo 1. Abordaje Diagnóstico del niño con Pancitopenia

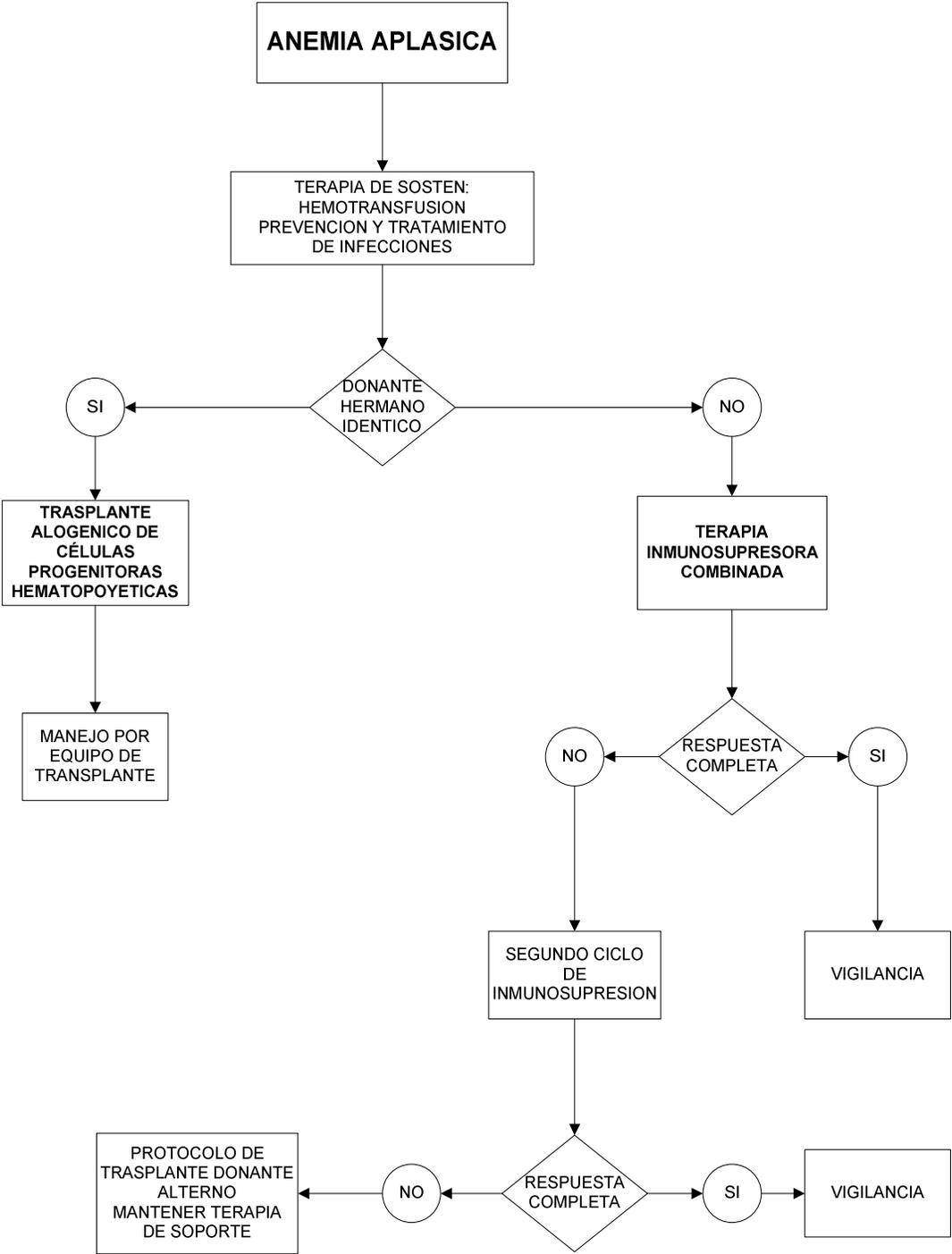




Algoritmo 2. Resultados de estudio citogenético



ALGORITMO 3. TRATAMIENTO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON ANEMIA APLASICA



5 . Definiciones Operativas

Anemia Aplásica: enfermedad hematológica caracterizada por pancitopenia periférica e hipocelularidad en la médula ósea, en ausencia de infiltrados anormales, y sin incremento reticular, sin incluir a la aplasia predecible e inevitable posterior a la quimioterapia y radioterapia. Se distinguen dos tipos: la Anemia Aplásica Hereditaria (tipo Fanconi) y la Anemia Aplásica Adquirida.

Aspirado de médula ósea: procedimiento invasivo que consiste en la obtención de tejido hematopoyético mediante la punción y aspiración de la cavidad ósea, para su posterior tinción y estudio.

Biopsia de hueso: procedimiento invasivo que consiste en la obtención de un cilindro óseo que contiene tejido hematopoyético.

Cariotipo: estudio estructural y numérico de los cromosomas, obtenidos mediante el cultivo de células.

Citometría de flujo: procedimiento diagnóstico realizado mediante la identificación de antígenos de membrana, mediante la incorporación de un anticuerpo marcado con un fluoro cromo cuya emisión es captada por un citómetro. En el caso de Hemoglobinuria paroxística nocturna, la importancia radica en la disminución o carencia de CD55/CD59 en leucocitos. En sitios en los que no se cuenta con citometría de flujo se puede realizar una prueba de Ham.

Falla terapéutica: cuando exista dependencia a las transfusiones de hemoderivados.

Fragilidad o inestabilidad cromosómica: procedimiento diagnóstico que consiste en la exposición de los cromosomas a sustancias que inducen rupturas (diepoxibutano/mitomicina C), y que se considera positivo si es mayor al 5%.

Hemoglobinuria: paroxística Nocturna: padecimiento clonal del tejido hematopoyético secundario a una mutación somática del gen PIG-A que ocasiona un defecto en la síntesis de la molécula del glicosil-fosfatidilinositol a la que estructuralmente se fijan las proteínas CD55 y CD59, proteínas reguladoras de la actividad del complemento, lo que traduce una sensibilidad mayor de las células a la lisis mediada por el complemento.

Prueba de Ham: prueba diagnóstica que consiste en la exposición de los eritrocitos a un medio controlado de hemólisis ácida y que evalúa su destrucción (hemólisis).

Respuesta Completa: se define como la independencia a las transfusiones asociada a hemoglobina mayor de 11 gr/dl, neutrófilos mayores de 1500 x mm³ y plaquetas mayores de 100,000 x mm³.

Respuesta Parcial: Se define como la independencia a las transfusiones con hemoglobina mayor de 8 gr/dl, neutrófilos mayores de 500 x mm³ y plaquetas mayores de 30,000 x mm³.

Síndrome mielo displásico: Conjunto de padecimientos que se caracterizan por pancitopenia periférica y una hematopoyesis ineficaz en la médula ósea. Con significantes cambios celulares dismórficos y hasta un 20% pueden cursar con hipocelularidad en la médula ósea.

Terapia inmunosupresora: tratamiento médico de alta especialidad que consiste en la administración de fármacos que tienen como objetivo la supresión de la citotoxicidad de los linfocitos T sobre la médula ósea.

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (Trasplante de Médula Ósea): Procedimiento médico de alta especialidad que consiste en la infusión de células progenitoras obtenidas de un donante familiar idéntico, en un receptor previamente preparado para ello, mediante un régimen de condicionamiento que varía de acuerdo a la enfermedad específica que se quiera erradicar

6. Anexos

6.1 Protocolo de Búsqueda

Se formularon preguntas clínicas concretas y estructuradas según el esquema paciente-intervención-comparación-resultado (PICO) sobre, Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Falla Medular en la edad Pediátrica.

Se estableció una secuencia estandarizada para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPC), a partir de las preguntas clínicas formuladas sobre Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Falla Medular en la edad Pediátrica en las siguientes bases de datos: Fistera, Guidelines Internacional Networks, Practice Guideline, National Guideline Clearinghouse, New Zealand Clinical Guidelines Group, Primary Care Clinical Practice Guidelines y Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

El grupo de trabajo selecciono las guías de práctica clínica con los siguientes criterios:

1. Idioma inglés y español
2. Metodología de medicina basada en la evidencia
3. Consistencia y claridad en las recomendaciones
4. Publicación reciente
5. Libre acceso

Se encontró 1 guía:

- Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. British Journal of Haematology 2003; 123: 782-801.

De esta guía se tomó algunas de las recomendaciones. Para las recomendaciones no incluidas en las guías de referencia el proceso de búsqueda se llevo a cabo en Pubmed y Cochrane Library Plus utilizando los términos y palabras claves: aplastic anemia severe, bone marrow failure syndrome, children, diagnosis, treatment.

La búsqueda se limitó a revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos clínicos controlados en idioma inglés y español, publicados a partir del 2000.

En caso de controversia de la información y resultados reportados en los estudios, las diferencias se discutieron en consenso y se empleo el formato de juicio razonado para la formulación de recomendaciones. Se marcaron con el signo ✓ y recibieron la consideración de práctica recomendada u opinión basada en la experiencia clínica y alcanzada mediante consenso.

6.2 Sistemas de clasificación de la evidencia y fuerza de la Recomendación

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster en Canadá. En palabras de Sackett, “la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales” (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero et al, 1996)

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006)

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R et al, 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se describen las escalas de evidencia para las referencias utilizadas en esta guía y de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

Cuadro I. Escala modificada de Shekelle y Colaboradores

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorios	
Ila. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
Ilb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

Cuadro II. Escala Utilizada por British Journal of Haematology

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría Ia, Ib
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorios	
Ila. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría Ila. Ilb, III
Ilb. Evidencia de al menos obtenida de otro tipo de estudio bien diseñado cuasiexperimental	
III. Evidencia obtenida de estudio descriptivo no experimental con buen diseño, como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría IV
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	

Tomado de: Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. British Journal of Haematology 2003; 123: 782-801.

6.3 Clasificación o escalas de la Enfermedad

Cuadro I. Fármacos Asociadas con Anemia Aplásica en el Estudio Internacional de Anemia Aplásica Y Agranulocitosis

FARMACOS	RIESGO ESTIMADO (95% IC)	RIESGO RELATIVO MULTIVARIADO (95% IC)
ANALGÉSICOS NO ESTEROIDEOS		
Butazonas	3.7 (1.9-7.2)	5.1 (2.1-12)
Indometacina	7.1 (4.3-15)	8.2 (3.3-20)
Piroxicam	9.8 (3.3-29)	7.4 (2.1-26)
Diclofenaco	4.6 (2.0-11)	4.2 (1.6-11)
ANTIBIOTICOS		
Sulfonamidas	2.8 (1.1-7.3)	2.2 (0.6-7.4)
FARMACOS ANTITIROIDEOS	16 (4.8-54)	11 (2.0-56)
FARMACOS CARDIOVACULARES		
Furosemida	3.3 (1.6-7.0)	3.1 (1.2-8.0)
FARMACOS PSICOTRÓPICOS		
Fenotiazinas	3.0 (1.1-8.2)	1.6 (0.4-7.4)
CORTICOESTEROIDES	5.0 (2.8-8.9)	3.5 (1.6-7.7)
OTROS		
Alopurinol	7.3 (3.0-17)	5.9 (1.8-19)
Sales de Oro	29 (9.7-89)	-

Tomado de: Young N. Acquired Aplastic Anemia. Ann Intern Med 2002; 136:534-46.

Cuadro II. Criterios Diagnósticos para la Clasificación de Anemia Aplásica

	Sangre Periférica	Celularidad en médula ósea
Grave	Presenta por lo menos dos de los siguientes: -Neutrófilos menores de 500/mm ³ -Plaquetas menos de 20,000/mm ³ -Reticulocitos \leq 1%	< 25% o 25 al 50% con menos del 30% de elementos hematopoyéticos
Muy Grave	Mismos criterios anteriores más neutrófilos menores de 200/mm ³	
No Grave	Pancitopenia periférica sin cumplir los criterios arriba mencionados.	

Tomado de: Camitta, B. Severe aplastic anaemia: A Prospective Study of the Effect of Early Marrow Transplantation on Acute Mortality. Blood 1976; 48:63-69.

Cuadro III Diagnóstico Diferencial de Pancitopenia en Niños.

DIAGNÓSTICOS	
Síndromes de Falla Medular	Síndrome de Schwachman-Diamond Disqueratosis Congénita Anemia de Fanconi Síndrome de Pearson Plaquetopenia Amegacariocítica
Enfermedades Neoplásicas o Desórdenes clónales	Leucemia Aguda Mielo displasia/ mielo fibrosis Hemoglobinuria paroxística nocturna Síndromes Histiocíticos
Infecciones	Epstein Bar Citomegalovirus Herpes Simple Hepatitis Virus de la Inmunodeficiencia Humana Parvovirus
Exposición Ambiental	Drogas Toxinas Radiación
Idiopática	Anemia aplásica adquirida

Otros	Deficiencia de folatos y vitamina B12 Osteopetrosis Embarazo
--------------	--

Tomado de: Kurre, P. Diagnosis and Treatment of Children with Aplastic Anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 770-80.

Cuadro IV. Criterios Paraclínicos para Evaluar Respuesta al Tratamiento en la Anemia Aplásica Adquirida

RESPUESTA COMPLETA	RESPUESTA PARCIAL	NO RESPUESTA
<ul style="list-style-type: none"> • Hb > 10 g/dL • 15 días sin transfusión • reticulocitos corregidos >1 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Hb >8 g/dL, sin dependencia transfusional 	<ul style="list-style-type: none"> • Se mantienen criterios de aplasia medular
<ul style="list-style-type: none"> • Granulocitos >1.5 X10⁹/L 	<ul style="list-style-type: none"> • Granulocitos > 0.5 x10⁹/L 	
<ul style="list-style-type: none"> • Plaquetas >100 x 10⁹/L 	Plaquetas > 20 x 10 ⁹ /L, sin dependencia transfusional	

Modificado de: Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. *British Journal of Haematology* 2003; 123: 782-801

6.4 Medicamentos

Cuadro I. Medicamentos Indicados en el Tratamiento de Síndrome de Falla Medular en Edad Pediátrica en Tercer Nivel de Atención

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
1706	Acido fólico	5mg/día	TABLETA Cada tableta contiene: Ácido fólico 5 MG Envase con 20 ó 92 tabletas.	Largo plazo	Reacciones alérgicas (exantema, prurito, eritema) bronco espasmo	Disminuye la absorción de fenitoína, sulfalacina, primidona, barbitúricos, nicloserina, anticonceptivos orales	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: No debe usarse en anemias megaloblásticas cuando estas cursan con alteración neurológica (síndrome de los cordones posteriores: degeneración combinada subaguda).
4294	Ciclosporina	5mg/Kg. de peso/día	EMULSIÓN ORAL Cada ml contiene: Ciclosporina modificada o ciclosporina en micro emulsión 100 MG Envase con 50 ml y pipeta dosificadora	14 días en terapia combinada 6 meses en tratamiento de sostén	Disfunción hepática y renal, hipertensión, temblor, cefalea, parestesia, anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival, hiperlipidemia, calambres musculares, mialgia, hipertricosis, fatiga.	Alimentos ricos en grasa o jugo de toronja aumentan su biodisponibilidad. Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, octreotida disminuyen su concentración. Eritromicina, claritromicina, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, diltiazem, nicardipino, verapamilo, metoclopramida, anticonceptivos orales y alpurinol, aumentan su concentración. Administración conjunta con amino glucósidos, anfotericina B, ciprofloxacino, vancomicina, presentan sinergia nefrotóxica. Puede reducir la depuración de digoxina,	Hipersensibilidad al fármaco y al aceite de ricino polioximetilado cuando se administra por vía endovenosa. Precaución, ajustar dosis de acuerdo a nivel sérico, el cual se debe mantener entre 200-400nanogramos por ml, y vigilar función renal,

						colchicina, lovastatina, pravastatina y prednisolona.	
4298	Ciclosporina	5mg/Kg. de peso/día	CÁPSULA DE GELATINA BLANDA Cada cápsula contiene: Ciclosporina modificada o ciclosporina en micro emulsión 100 MG Envase con 50 cápsulas	14 días en terapia combinada 6 meses en tratamiento de sostén	Disfunción hepática y renal, hipertensión, temblor, cefalea, parestesia, anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival, hiperlipidemia, calambres musculares, mialgia, hipertricosis, fatiga.	Alimentos ricos en grasa o jugo de toronja aumentan su biodisponibilidad. Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, octreotida disminuyen su concentración. Eritromicina, claritromicina, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, diltiazem, nicardipino, verapamilo, metoclopramida, anticonceptivos orales y alpurinol, aumentan su concentración. Administración conjunta con amino glucósidos, anfotericina B, ciprofloxacino, vancomicina, presentan sinergia nefrotóxica. Puede reducir la depuración de digoxina, colchicina, lovastatina, pravastatina y prednisolona.	Hipersensibilidad al fármaco y al aceite de ricino polioximetilado cuando se administra por vía endovenosa. Precaución, ajustar dosis de acuerdo a nivel sérico, el cual se debe mantener entre 200-400nanogramos por ml, y vigilar función renal,
4306	Ciclosporina	5mg/Kg. de peso/día	CÁPSULA DE GELATINA BLANDA Cada cápsula contiene: Ciclosporina modificada o ciclosporina en micro emulsión 25 MG Envase con 50 cápsulas.	14 días en terapia combinada 6 meses en tratamiento de sostén	Disfunción hepática y renal, hipertensión, temblor, cefalea, parestesia, anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival, hiperlipidemia, calambres musculares, mialgia, hipertricosis, fatiga.	Alimentos ricos en grasa o jugo de toronja aumentan su biodisponibilidad. Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, octreotida disminuyen su concentración. Eritromicina, claritromicina, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, diltiazem, nicardipino, verapamilo, metoclopramida,	Hipersensibilidad al fármaco y al aceite de ricino polioximetilado cuando se administra por vía endovenosa. Precaución, ajustar dosis de acuerdo a nivel sérico, el cual se debe mantener entre 200-400nanogramos por ml, y vigilar función renal,

						anticonceptivos orales y alpurinol, aumentan su concentración. Administración conjunta con amino glucósidos, anfotericina B, ciprofloxacino, vancomicina, presentan sinergia nefrotóxica. Puede reducir la depuración de digoxina, colchicina, lovastatina, pravastatina y prednisolona.	
1093	Danazol	5mg/k/día	CÁPSULA O COMPRIMIDO Cada cápsula o comprimido contiene: Danazol 100 MG Envase con 50 cápsulas o comprimidos.	Largo plazo	Acné, edema, hirsutismo leve, piel o cabello graso, aumento de peso, hipertrofia del clítoris, manifestaciones de hipoprogesteronismo (síndrome climatérico), erupción cutánea, vértigo, náusea, cefalea, trastornos del sueño, irritabilidad, elevación de la presión arterial., Toxicidad hepática	Con warfarina prolonga el tiempo de protrombina. Puede aumentar los requerimientos de insulina en pacientes diabéticos. Puede aumentar la concentración de carbamacepina.	Hipersensibilidad al fármaco. insuficiencia hepática, cardíaca y renal, tumor dependiente de andrógenos Precauciones: Migraña, hipertensión arterial, diabetes mellitus y epilepsia. Vigilar pruebas de función hepática cada mes.
4234	Globulina antitímocito humano	40 MG por kilo día	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada ml contiene: Globulina antilinfocito humano 50 mg Envase con 10 frascos ámpula con 10 mL.	5 días evaluar respuesta y posible segundo curso a los 6 meses	Malestar, cefalea, trombo embolismo, mialgias	Ninguno de importancia clínica	Hipersensibilidad al producto. Precaución administra por venoclisis lenta, refrigerar de 2 a 8C y no utilizar las preparaciones con 12 h de antelación
0472	Prednisona	1-2mg/k/d	TABLETA Cada tableta contiene: Prednisona 5 MG Envase con 20 tabletas.	5 días en terapia combinada y posteriormente 6 meses de sostén	Catarata subcapsular posterior, hipoplasia suprarrenal, síndrome de Cushing, obesidad, osteoporosis, gastritis, súper infecciones, glaucoma, coma hiperosmolar,	Con digitálicos aumenta el riesgo de arritmias cardíacas e intoxicación digitálica. Aumenta la biotransformación de isoniazida. Aumenta la hipokalemia con diuréticos tiazídicos, furosemida y anfotericina	Hipersensibilidad al fármaco, micosis sistémica. Precauciones: Úlcera péptica, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, insuficiencias hepática y renal, inmunosupresión.

					hiperglucemia, hipercatabolismo muscular, cicatrización retardada, retraso en el crecimiento.	B. La rifampicina, fenitoína y fenobarbital aumentan su biotransformación hepática. Con estrógenos disminuye su biotransformación. Con antiácidos disminuye su absorción intestinal.	
0473	Prednisona	1-2mg/k/d	TABLETA Cada tableta contiene: Prednisona 50 MG Envase con 20 tabletas.	5 días en terapia combinada y posteriormente 6 meses de sostén	Catarata subcapsular posterior, hipoplasia suprarrenal, síndrome de Cushing, obesidad, osteoporosis, gastritis, súper infecciones, glaucoma, coma hiperosmolar, hiperglucemia, hipercatabolismo muscular, cicatrización retardada, retraso en el crecimiento.	Con digitálicos aumenta el riesgo de arritmias cardíacas e intoxicación digitálica. Aumenta la biotransformación de isoniazida. Aumenta la hipokalemia con diuréticos tiazídicos, furosemida y anfotericina B. La rifampicina, fenitoína y fenobarbital aumentan su biotransformación hepática. Con estrógenos disminuye su biotransformación. Con antiácidos disminuye su absorción intestinal.	Hipersensibilidad al fármaco, micosis sistémica. Precauciones: Úlcera péptica, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, insuficiencias hepática y renal, inmunosupresión.
3609	Solución salina Cloruro de Sodio	600ml/m2sc/día	SOLUCIÓN INYECTABLE AL 0.9% Cada 100 ml contienen: Cloruro de sodio 0.9 g Agua inyectable 100 ml Envase con 500 ml. Contiene: Sodio 77 mEq. Cloruro 77 mEq.	15 días	Administrado en cantidades apropiadas no produce reacciones adversas. Si se aplica en dosis por encima de lo requerido, se presenta edema, hiperosmolaridad y acidosis hiperclorémica.	Ninguna de importancia clínica.	Hipernatremia o retención de líquidos, insuficiencia renal, hipertensión intracraneana, enfermedad cardiopulmonar. Precauciones: Preeclampsia y eclampsia.
3610	Solución salina Cloruro de Sodio	600ml/m2sc/día	SOLUCIÓN INYECTABLE AL 0.9% Cada 100 ml contienen: Cloruro de sodio 0.9 g	15 días	Administrado en cantidades apropiadas no produce reacciones adversas. Si se aplica en dosis por encima de lo	Ninguna de importancia clínica.	Hipernatremia o retención de líquidos, insuficiencia renal, hipertensión intracraneana, enfermedad cardiopulmonar. Precauciones:

			Agua inyectable 100 mL		requerido, se presenta edema, hiperosmolaridad y acidosis hiperclorémica.		Preeclampsia y eclampsia.
3603	Solución Glucosada al 5%	1200ml/m2sc/día	SOLUCIÓN INYECTABLE AL 5% Cada 100 ml contienen: Glucosa anhidra o glucosa 5 g ó Glucosa monohidratada equivalente a 5.0 g de glucosa	15 días	Poco frecuentes: irritación venosa local, hiperglucemia y glucosuria.	Se favorece la hiperglucemia con medicamentos como corticoesteroides, diuréticos tiazídicos, furosemide.	Contraindicaciones: la solución de 50% en diuresis osmótica, hemorragia intracaneal o intrarraquídea, delirium tremens Precauciones: restringir su uso en edema con o sin hiponatremia, insuficiencia cardíaca o renal, hiperglucemia, coma diabético.
3630	Solución Glucosada al 5%	1200ml/m2sc/día	SOLUCIÓN INYECTABLE AL 5 % Cada 100 ml contiene: Glucosa anhidra o glucosa 5 g ó Glucosa monohidratada equivalente a 5.0 g de glucosa.	15 días	Poco frecuentes: irritación venosa local, hiperglucemia y glucosuria.	Se favorece la hiperglucemia con medicamentos como corticoesteroides, diuréticos tiazídicos, furosemide.	Contraindicaciones: la solución de 50% en diuresis osmótica, hemorragia intracaneal o intrarraquídea, delirium tremens Precauciones: restringir su uso en edema con o sin hiponatremia, insuficiencia cardíaca o renal, hiperglucemia, coma diabético.

7. Bibliografía

Bacigalupo, A. Etiology of severe aplastic anaemia and outcome after allogeneic bone marrow transplantation or immunosuppression therapy. Working Party on Severe Aplastic Anaemia of the European Blood and Marrow Transplantation Group. *Eur J Haematol Suppl* 1996; 60: 16-19

Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di Bona E, Locasciulli A, Locatelli F, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. *Blood* 2000; 95: 1931-34.

Barriga F. Tratamiento de anemia aplásica severa en pacientes pediátricos con inmunosupresión y trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos. *Rev Med Chile* 2007; 135:1421-1428.

Bekesy A. Immunosuppressant with ALG and Case is first line treatment in children with SAA lacking an HLA identical sibling. *Pediatric Blood Cancer* 2005; 45:359-60.

Benítez H. Síndromes de Falla Medular. *Gac Med Mex* 2002; 138 Suppl 1: S19-S25.

Brodsky R. Aplastic Anemia *Lancet* 2005; 365:1645-56.

Camitta B. Severe aplastic anemia: A prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. *Blood* 1976; 48:63-70.

Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268:2420-2425

Gluckman E, Esperou-Bourdeau H, Baruchel A, Boogaerts M, Briere J, Donadio D, et al. Multicenter randomized study comparing cyclosporine-A alone and antithymocyte globulin with prednisone for treatment of severe aplastic anemia. *Blood* 1992; 79:2540-2546.

Gordon E. Management of acquired aplastic anemia. *Rev Clin Exp Hematol* 2000; 4: 260-278

Gordon T. Bone Marrow Failure. *Medicine* 2004; 32:54-57

Guerra Romero L. La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 377-382.

Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. *British Journal of Haematology* 2003; 123: 782-801.

Guinan B. Aplastic anemia: management of pediatric patients. *American society of hematology* 2005:104-109.

Gupta V. A study of bone marrow failure syndrome in children. *Indian J Med Sci* 2008; 62:13-18.

Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ. Users' Guides to the Medical Literature: IX. *JAMA* 1993; 270 (17): 2096-2097

Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001; 323 (7308):334-336. [Acceso 26 de junio de 2006]
Disponible en: <http://bmj.com/cgi/content/full/323/7308/334>.

Jovell AJ, Navarro-R MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)* 1995; 105:740-743

Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, Yamamoto M, Tsuchida M, Mugishima H, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, ciclosporin, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood* 2000; 96: 2049-54

- Kurre P. Diagnosis and Treatment of children with Aplastic Anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45:770-80
- Kutler DI. A 20 year perspective of the International Fanconi Anemia Registry (IFAR) *Blood* 2003; 101:1249-1256
- Locasciulli A. Treatment with marrow transplantation or immunosuppression of childhood acquired severe aplastic anemia: A report from the EBMT SAA working party. *Bone Marrow Transplant* 1990; 6:211-15
- Matloub Y. One course versus two courses of antithymocyte globulin for the treatment of severe aplastic anemia in children. *J Pediatr hematol oncol* 1997; 19:110-114
- Marsh J. Management of acquired aplastic anaemia. *Blood Rev* 2005; 19:143-51
- Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, Ilhan O, Ljungman P, McCann S, et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with non severe aplastic anemia: a report from the European blood and marrow transplant (EBMT) severe aplastic anaemia working Party *Blood* 1999; 93: 2191-95
- Montané E. Epidemiology of aplastic anemia: a Prospective multicenter study. *Haematologica* 2008; 93:518-23.
- Passweg J. Bone Marrow transplantation for severe aplastic anemia: Has outcome improved. *Blood* 1997; 90:858-64
- Rosenfeld S. Intensive Immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995; 85:3058-65
- Sackett DL, Rosenberg WMC, Gary JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what is it and what it isn't. *BMJ* 1996; 312:71-72.
- Tichelli A, Passweg J, Nissen C, Bargetzi m, Hoffman T, Wodnar A. Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia. *British Journal of Haematology* 1998; 100: 393-400
- Young N. Acquired Aplastic Anemia. *Ann Intern Med* 2002; 136: 534-546.
- Young N. The treatment of severe Acquired Aplastic Anemia. *Blood* 1995; 85: 3367-77.
- Young N, Calado R, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006; 108: 2509-2519.

8. Agradecimientos

El grupo de trabajo manifiesta su sincero agradecimiento a quienes hicieron posible la elaboración de esta guía, por contribuir en la planeación, la movilización de los profesionales de salud, la organización de las reuniones y talleres, la integración del grupo de trabajo, la realización del protocolo de búsqueda y la concepción del documento, así como su solidaridad institucional.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS
NOMBRE

CARGO/ADSCRIPCIÓN

Srita. María del Carmen Villalobos
González

Secretaría
División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

Sr. Carlos Hernández Bautista

Mensajería
División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

Lic. Cecilia Esquivel González

Edición
División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
(Comisionada UMAE HE CMN La Raza)

9. Comité Académico

Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad/ CUMAE División de Excelencia Clínica Instituto Mexicano del Seguro Social/ IMSS

Dr. Mario Madrazo Navarro	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dr. Rodolfo de Jesús Castaño Guerra	Encargado del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Carlos Martínez Murillo	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Sonia P. de Santillana Hernández	Comisionada a la División de Excelencia Clínica
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Comisionada a la División de Excelencia Clínica
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Analista Coordinador