



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

**“RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON GAT (GLOBULINA ANTITIMOCÍTICA)
EQUINA EN PACIENTES CON APLASIA MEDULAR IDIOPÁTICA EN EL
HOSPITAL CAYETANO HEREDIA DEL 2015 – 2019”**

Nombre del Autor: ROCÍO DEL PILAR MANRIQUE GUTIÉRREZ

Nombre del Asesor: VICTOR RAMÓN ULLOA PEREZ

LIMA – PERÚ

2020

Resumen

En el presente proyecto sobre “Respuesta al tratamiento con GAT (globulina antitimocítica) equina en pacientes con aplasia medular en el Hospital Cayetano Heredia del 2015 – 2019”, presenta como objetivo determinar la respuesta al tratamiento. El método a utilizar será de tipo descriptiva, retrospectiva, observacional y transversal. La población estará conformada todos los pacientes con diagnóstico de aplasia medular atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Cayetano Heredia en el periodo de 2015 – 2019. De donde selecciona por conveniencia los casos de aplasia medular que hayan sido tratados con GAT en dicho periodo. El proceso de recolección de datos se realizará mediante historia clínica de pacientes con diagnóstico de aplasia medular. Así mismo se tomarán en cuenta criterios de exclusión de la historia clínica que no cumplan la eficacia del proceso de la investigación para su respectivo análisis. Se realizará un análisis estadístico con los programas de cómputo: Excel y SPSS 25. Los resultados se presentan en tablas y en cuadros para describir la tasa de respuesta al tratamiento.

Palabras claves: Aplasia medular, globulina antitimocítica, respuesta al tratamiento

Introducción

La Aplasia Medular (AM) es una insuficiencia medular global de tipo cuantitativo, caracterizada por una médula ósea hipo o acelular, debido a que las células troncales (stem cells) y las progenitoras hematopoyéticas pierden su capacidad de auto-renovación y/o diferenciación (1). La consecuencia del fracaso de la función hematopoyética o falla medular es una inadecuada producción de eritrocitos, leucocitos y plaquetas, generando pancitopenia, lo cual se refiere a la disminución de los elementos de sangre periférica (SP): anemia, leucopenia y trombocitopenia (1). La AM se caracteriza por pancitopenia periférica e hipocelularidad en médula ósea (2). En la mayoría de los casos, la AM es primaria o idiopática aunque en algunos casos puede ser secundaria a infecciones, tóxicos, medicamentos, irradiación o embarazo (3)(4).

En aquellos casos donde no puede realizarse una presunción etiológica clara, se la designa como idiopática, correspondiendo, aproximadamente, al 80% de los pacientes. Si bien el término idiopático significa que se desconoce su causa, existe evidencia que involucra a un desorden autoinmune subyacente como posible mecanismo patogénico. En estos casos, la enfermedad ocurre cuando el sistema inmune del paciente ataca su propia médula ósea interfiriendo con la producción de las células sanguíneas (5).

Los mecanismos involucrados en la patogénesis de esta enfermedad son: toxicidad directa en las células hematopoyéticas multipotenciales, un defecto en el microambiente estromal de la médula ósea necesario para el desarrollo de células hematopoyéticas, liberación y producción alterada de factores hematopoyéticos de crecimiento multilínea, inmunosupresión humoral o celular de las células multipotenciales de la médula ósea y erosión progresiva de los telómeros de los cromosomas.

Tabla 1. Clasificación etiológica de la aplasia medular (5)

Idiopática

Secundaria

Agentes químicos:

- Medicamentos o quimioterapéuticos:
 - Mostazas azufradas o nitrogenadas y sus congéneres (busulfán, ciclofosfamida, otros)
 - Citostáticos: análogos purínicos o pirimidínicos (6-mercaptopurina, tioguanina, arabinósido de citosina)
 - Antimitóticos (colchicina)
 - Otros (sales de oro, cloranfenicol)
- Benceno, sus derivados y sustancias relacionadas
- Insecticidas
- Metales pesados

Agentes físicos:

- Radiaciones ionizantes (rayos X, isótopos radiactivos, bombas atómicas, otros)

Agentes biológicos:

- Virus (Hepatitis, Epstein-Barr, Parvovirus B19, Citomegalovirus, Virus de la inmunodeficiencia humana)

Otras causas:

- Enfermedades autoinmunes (Fascitis eosinofílica)
- Gestación

La descripción inicial de este trastorno fue atribuida a Paul Ehrlich en 1888, quien se refirió a una joven embarazada con anemia y leucopenia severas, fiebre, ulceración de las encías y metrorragia. El término de Anemia Aplásica (AM) fue asignado por Anatole Chauffard en 1904. En 1959, como resultado de un estudio en el cual se evaluaron 39 pacientes, Scott y col. propusieron reservar el término de aplasia adquirida para las situaciones en las cuales se comprobara pancitopenia, hipoplasia medular acentuada y ausencia de una patología primaria que infiltre, reemplace o anule la hematopoyesis activa (6)(7).

La AM es una enfermedad muy poco frecuente, según cifras de la International Agranulocytosis and Aplastic anaemia study group se tiene una incidencia de 1-4 casos por millón de habitantes al año (IAAAS, 1987). La incidencia de la aplasia medular muestra variabilidad geográfica, ya que en países asiáticos se observan valores 2-3 veces más elevados (8). Algunos estudios describen una distribución bimodal en la incidencia de la aplasia medular con respecto a los grupos etarios, siendo el grupo etario de adulto joven (10-25 años) y ancianos (>60 años) los que presentan un mayor incidencia (9).

En Europa y América del Norte se tiene una incidencia anual de 2 casos por millón de habitantes de AM, la cual se presenta mayormente en los grupos etarios de 10 a 25 años y en mayores de 60 años (16). La incidencia de AM idiopática es del 40% a 70% del total de casos de AM en Europa y América del Norte, mientras que en Japón el 90% de casos de AM son de origen idiopático (17).

Países en desarrollo en Asia como Pakistán tienen una incidencia anual estimada de 4 a 5 casos por millón de habitantes (21) y en India varía de 1,4 a 14 casos por millón de habitantes (22). Diferentes estudios epidemiológicos reportan que estos países tienen factores en común tal como lo es el nivel socioeconómico. En un estudio de serie de casos realizado en Pakistán, los

datos epidemiológicos revelan que la AM estaba fuertemente asociada con un perfil socioeconómico bajo (23). Así mismo un estudio de casos y controles realizado en India también revelan una mayor incidencia de AM relacionado al bajo factor socioeconómico (22). Según el Instituto Nacional de Salud (INS), en el Perú no se dispone de información epidemiológica que permita determinar la tasa de incidencia de la AM en la población peruana (16). En el estudio realizado por Quispe y Valencia, se encontró una prevalencia del 44% de casos de AM idiopática, lo cual guarda relación con las tasas de incidencia en Europa y América del Norte (18). Ulloa, Ruiz, Bustamante y Tokumura indican que la tasa de incidencia de la AM en el Perú es similar a la de Corea y China, la cual es de aproximadamente de 12 a 15 casos por millón de habitantes (19).

Ulloa y Musayon realizaron un estudio de AM en el Hospital Cayetano Heredia, donde determinaron que la tasa de mortalidad por AM es de 5 a 6 casos al año, siendo las principales causas la septicemia y el sangrado, lo que coincide con los resultados a nivel internacional (20).

De acuerdo al IAAAS (9), para la confirmación del diagnóstico de AM deben cumplirse, al menos, dos de los siguientes criterios en sangre periférica:

1. Nivel de hemoglobina ≤ 10 g/dL o hematocrito $\leq 30\%$
2. Recuento de plaquetas $\leq 50000/\mu\text{L}$
3. Recuento de glóbulos blancos $\leq 3500/\mu\text{L}$ o recuento de neutrófilos $\leq 1500/\mu\text{L}$.

En cuanto a los hallazgos en la medula ósea debe observarse:

1. Disminución en la celularidad con ausencia/ depleción de las series hematopoyéticas o celularidad normal debido a una hiperplasia eritroide focal con depleción de granulocitos y megacariocitos
2. Ausencia de fibrosis significativa o infiltración neoplásica (IAAAS, 1987).

Tabla 2. Criterios y diagnóstico de la severidad de la aplasia medular (9).

	Moderada	Severa	Muy severa
Serie eritroide	Hemoglobina < 10 g/dL	Reticulocitos $< 1\%$	Reticulocitos $< 1\%$
Recuento de neutrófilos	$< 1500/\mu\text{L}$	$< 500/\mu\text{L}$	$< 200/\mu\text{L}$
Recuento de plaquetas	$< 50000/\mu\text{L}$	$< 20000/\mu\text{L}$	$< 20000/\mu\text{L}$
Celularidad medular	Disminuida	$< 25\%$	$< 25\%$

* Los pacientes deben cumplir al menos 2 de los 3 criterios en sangre periférica (SP)

** Los pacientes deben cumplir, dentro de los 2 criterios en SP, un recuento de neutrófilos $< 200/\mu\text{L}$

Los síntomas clínicos están relacionados con el grado de anemia, neutropenia y trombocitopenia. El sangrado es el síntoma de mayor frecuencia. El diagnóstico se confirma con la biopsia de médula ósea donde se analiza de forma cualitativa y cuantitativa las células residuales.

El tratamiento de la AM depende de la edad y la severidad de la enfermedad establecidos por los criterios de Camitta (Tabla 2) (10)(11)(12). Se tiene diferentes opciones de tratamientos para la AM como son:

- Terapias inmunosupresoras (TIS) que están basadas en la combinación de globulina antitímocítica (GAT) y ciclosporina (CsA)
- Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCH).

El trasplante de células hematopoyéticas (TCH) alogénico puede curar la AM severa y se presenta como opción en niños y pacientes menores de 40 años siempre que sea factible encontrar un donante histocompatible (9)(19). La inmunosupresión con globulina antitimocito (GAT) o antilinfocito (GAL) combinada con ciclosporina es el tratamiento inmunosupresor para pacientes mayores de 40 años con AA severa o muy severa y AA no severa que requiere tratamiento (1)(3)(8)(9)(12). Además, el tratamiento incluye medidas de soporte que deben instaurarse de inmediato, porque se trata de una urgencia hematológica y se requiere de apoyo transfusional, profilaxis de sangrados y manejo de las infecciones (2)(3).

El tratamiento de TCH es la única opción curativa y cuenta con un mayor periodo de supervivencia global a largo plazo (10). Sin embargo, la mayoría de los pacientes no son candidatos adecuados para un TCH como tratamiento de primera línea debido a diversos factores como son la falta de un donante relacionado compatible, el tiempo de espera para identificar a un donante no emparentado apropiado, la edad, las comorbilidades y los recursos para acceder al trasplante (11). El tratamiento inmunosupresor de primera línea se indica en pacientes sin donante compatible de médula ósea y en mayores de 40 años (16).

La globulina antitimocítica (GAT) es obtenido de animales hiperinmunizados (caballos o conejos) con linfocitos procedentes del timo humano, donde el efecto inmunosupresor se produce por agotamiento de los linfocitos circulantes. La GAT equina (hATG) se encuentra aprobada para el tratamiento de la AM severa, mientras que la GAT de conejo (rATG) se encuentra aprobada para manejo del rechazo agudo en trasplante renal, aunque suele emplearse en el tratamiento de la AM severa. En Perú, se utilizan ambas GAT para el tratamiento de la AM y estas cuentan con registro sanitario vigente (16).

La respuesta a la terapia se evalúa dentro de los primeros 3 meses hasta 6 meses posteriores de administrado el tratamiento inmunosupresor, en todos los casos es necesario que los criterios de respuesta se cumplan en 2 hemogramas consecutivos con al menos una semana de diferencia.

Tabla 3. Grados de respuesta en pacientes con aplasia medular, tras tratamiento inmunosupresor (24).

Respuesta	Criterios
Respuesta Completa (RC)	Independencia transfusional asociada a recuentos: Neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$ Plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ Hemoglobina $\geq 11 \text{ g/dL}$
Respuesta Parcial (RP)	Independencia transfusional, pero sin lograr los valores de la respuesta completa (RC) en el Hemograma.
No Respuesta (NR)	No obtienen independencia transfusional. La No respuesta puede definirse recién a los 6 meses de recibido el tratamiento.

Históricamente, los estudios demuestran que las respuesta al tratamiento con uso de GAT de caballo se encuentran entre 50% a 70% y con GAT de conejo se encuentran entre orden de 35 a 50%. Se había postulado que los pacientes que fueron tratados con globulina antitimocítica de caballo presentaron mejor respuesta hematológica y supervivencia global que los que recibieron globulina antitimocítica de conejo (12). Estudios actuales, reportan tasas de respuesta global con GAT de conejo de alrededor de 65%.

Según estudios realizados en el Hospital Cayetano Heredia, determinaron que el tratamiento de la AM severa con GAT es efectivo, ya que obtiene una Respuesta Favorable (RF) en el 68% de los casos y presenta pocos efectos colaterales (19).

Se justifica el proyecto porque sus resultados permitirán conocer acerca de la aplasia medular idiopática, considerada como una enfermedad rara, potencialmente letal si su diagnóstico es tardío y no recibe tratamiento alguno, las características epidemiológicas, las manifestaciones de mayor frecuencia, el manejo y los resultados del tratamiento con GAT equina durante el periodo de cinco años (2015-2019) en el Hospital Cayetano Heredia, para compararla con la literatura médica internacional de tratamientos y resultados de la enfermedad en otras realidades.

Objetivos

El objetivo principal de la investigación es:

- Determinar la tasa de respuesta al tratamiento con GAT (Globulina antitimocítica) equina en pacientes con aplasia medular idiopática en el Hospital Cayetano Heredia del 2015 – 2019

Además, la investigación cuenta con los siguientes objetivos específicos:

- Determinar la frecuencia de aplasia medular idiopática en los pacientes diagnosticados con aplasia medular en el Hospital Cayetano Heredia del 2015 – 2019.
- Describir las características epidemiológicas de los pacientes con aplasia medular idiopática que son tratados con GAT (Globulina antitimocítica) equina en el Hospital Cayetano Heredia del 2015 – 2019
- Describir las características clínicas de los pacientes con aplasia medular idiopática que son tratados con GAT (Globulina antitimocítica) equina en el Hospital Cayetano Heredia del 2015 – 2019
- Establecer el grado de severidad de aplasia medular idiopática en pacientes que son tratados con GAT (Globulina antitimocítica) equina en el Hospital Cayetano Heredia del 2015 – 2019
- Medir el grado de severidad de la aplasia medular según los criterios de Camitta (tabla 2) previo al inicio del tratamiento con GAT (Globulina antitimocítica) equina.
- Medir la respuesta al tratamiento dentro de los primeros 3 meses hasta 6 meses posteriores al tratamiento con GAT según criterios de respuesta (tabla 3).

Material y Métodos

Diseño del estudio: La investigación será de tipo descriptiva, retrospectiva, observacional y transversal. Es descriptiva porque se describiría detalladamente la frecuencia de la aplasia medular y sus características, es retrospectiva porque las historias clínicas a analizar serán de

periodos anteriores, es observacional porque a través de la observación de las historias clínicas se obtendrán los datos, es transversal porque se realiza un periodo determinado (2015 – 2019)

Población: La población estará conformada todos los pacientes con diagnóstico de aplasia medular atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Cayetano Heredia en el periodo de 2015 – 2019.

Criterios de inclusión:

1. Edad: Mayores de 18 al momento del diagnóstico
2. Género: No hay distinción de género
3. Pacientes con diagnóstico de aplasia medular desde 01-01-2015 al 31-12-2019 que cuenten con resultados de hemograma más reticulocitos, biopsia de hueso, aspirado de medula ósea (con citogenética y panel molecular) y citometría de flujo.
4. Pacientes que cuenten con resultados de control de hemograma y registro transfusional en historia clínica posterior a la terapia para evaluar respuesta al tratamiento.
5. Expedientes clínicos completos

Criterios de exclusión:

1. Expedientes clínicos extraviados
2. Expedientes que no cuenten con resultado de biopsia de medula ósea y/o resultado de hemograma al diagnóstico.

Muestra: Corresponde a los casos de aplasia medular idiopática que hayan sido tratado con GAT (Globulina antitimocítica) en el Servicio de Hematología del Hospital Cayetano Heredia en el periodo de 2015 – 2019.

Protocolo empleado:

1. Globulina antitimocítica equina (*Thymogam*® 250 mg/ 5ml): Dosis de 40 mg/kg/día vía endovenosa por 4 días.
2. Ciclosporina A: Dosis de 5 mg/kg/día, en dos dosis por vía oral, la cual se mantuvo por 6 a 12 meses según respuesta.

Definición operacional de variables:

Tabla 4. Definición operacional de variables

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable según su relación	Tipo de variable según su naturaleza	Indicador o definición operativa	Escala de medición	Categoría y valores	Forma de registro
Respuesta	Comportamiento suscitado por un estímulo. Unidad de análisis de la conducta susceptible de ser medida o cuantificada	Cualitativa	Dependiente	Respuesta completa (RC)	Nominal	<i>Respuesta completa:</i> Independencia transfusional más Hb > 11 g/dL, Plaquetas > $100 \times 10^9/L$, Neutrófilos > $1.5 \times 10^9/L$	Registro en Historia clínica
				Respuesta parcial (RP)	Nominal	<i>Respuesta parcial:</i> Independencia transfusional pero sin lograr valores de la RC en el hemograma	
				No respuesta (NR)	Nominal	<i>No respuesta:</i> No independencia transfusional	
Tratamiento	Cuidado y atención prestada a un paciente con el objeto de combatir, mejorar o prevenir una enfermedad	Cualitativa	Independiente	Si	Nominal		Registro en historia clínica
				No	Nominal		
Frecuencia	Casos de una enfermedad en un periodo de tiempo	Cuantitativa	Independiente	Porcentaje	Cuantitativo		Registro de datos del servicio de hematología
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina	Cualitativa	Independiente	Masculino	Nominal		Registro de datos del servicio de Hematología y en Historia clínica
				Femenino	Nominal		

Edad	Tiempo vivido por una persona expresado en años	Cuantitativa	Independiente	Años	De razón	> de 18 años.	Registro de datos del servicio de Hematología y en Historia clínica
Características Clínicas	Manifestaciones subjetivas y objetivas encontradas en la anamnesis y en el examen físico	Cualitativa	Independiente	Síndrome anémico	Nominal	Si No	Registro en historia clínica
				Infecciones	Nominal	Si No	
				Diátesis hemorrágica	Nominal	Si No	
Hemograma	Análisis de sangre que evalúa el recuento sanguíneo diferencial de la diferentes líneas celulares	Cuantitativa	Independiente	Hemoglobina	De razón	Hb< 10g/dL	Historia clínica
				Recuento absoluto de Neutrófilos (RAN)	De razón	RAN< 1.5x10 ⁹ /L	
				Plaquetas	De razón	Plaquetas< 50x10 ⁹ /L	
				Reticulocitos	De razón	Reticulocitos< 1%	
Independencia transfusional	No haber recibido transfusiones en al menos los 4 últimos meses	Cualitativa	Independiente	Si	Nominal		Historia clínica
				No	Nominal		
Grado de severidad	Medida que se utiliza para determinar nivel de severidad de la enfermedad en cada persona	Cuantitativa	Independiente	Moderado	Ordinal	<i>Moderado:</i> Hb< 10g/dL RAN< 1.5 a 0.5x10 ⁹ /L Plaquetas< 50 a 20x10 ⁹ /L	Historia clínica
				Severo	Ordinal	<i>Severo:</i> Reticulocitos< 1% RAN< 0.5 a 0.2x10 ⁹ /L Plaquetas< 20x10 ⁹ /L	
				Muy severo	Ordinal	<i>Muy severo:</i> AM severa con RAN< 0.2x10 ⁹ /L	

Procedimientos y Técnicas

Los casos de aplasia medular idiopática se obtendrán del registro de datos y estadística del servicio de Hematología del Hospital Cayetano Heredia en el periodo del 2015 - 2019.

El proceso de recolección de datos se realizará mediante historia clínica de pacientes con diagnóstico de aplasia medular que reciben tratamiento en el Hospital Cayetano Heredia en el periodo del 2015 - 2019. Para la recolección de datos se elaborara una Ficha de recolección de datos (Anexo 1), la cual contenga los datos de mayor relevancia para el estudio sobre la problemática analizada. La información obtenido será manejada de forma confidencial de acuerdo a los principios éticos actualmente (Ley de Salud N° 26842). Asimismo se tomarán en cuenta criterios de exclusión de la historia clínica que no cumplan la eficacia del proceso de la investigación para su respectivo análisis.

Plan de análisis

Se utilizó una hoja de recolección de datos y se realizó un análisis estadístico con los programas de cómputo: Excel y SPSS versión 25.

Los resultados se presentan en tablas y en gráficos en la cual se determinara la tasa de respuesta al tratamiento. Además, se realizara un análisis bivariado comparando las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes según variables de interés como sexo y edad.

Referencias Bibliográficas

1. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006; 108: p. 2509-2519.
2. Hoffman R, Edward J, Benz E, Silberstein L, Heslop H, Weitz J. *Hematology Basic Principles and Practice Estados Unidos: Elsevier; 2017.*
3. Kaushansky K, Lichtman M, Prchal J, M. L, Press O, Burns L, et al. *Hematology Estados Unidos: Mc-Graw Hill; 2016.*
4. Scheinberg P, Nuñez O, Weinstein B, Scheinber P, Biancotto A, Colin O. Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemi. *New England Journal Med.* 2011; 2011(365): p. 430 - 438.
5. Rauff B, Idrees M, Shah SA, Butt S, Butt AM, Ali L, et al. Hepatitis associated aplastic anemia: a review. *Virology*. 2011; 8: p. 8 - 87.
6. Scott JL, Cartwright GE, Wintrobe MM. Acquired aplastic anemia: an analysis of thirtynine cases and review of the pertinent literature. *Medicine (Baltimore)*. 1959; 38: p. 119-172.
7. Wintrobe MM. The therapeutic millennium and its price: A view from the haemopoietic system. *J R Coll Physicians Lond.* 1969; 3: p. 99.
8. Issaragrisil S, Leaverton PE, Chansung K, Thamprasit T, Porapakham Y, Vannasaeng S, et al. Regional patterns in the incidence of aplastic anemia in Thailand. The Aplastic Anemia Study Group. *Am J Hematol.* 1999; 61: p. 164-168.
9. IAAAS. Incidence of aplastic anaemia: The relevance of diagnostic criteria: International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study group; 1987.
10. INS. Globulina antitímocítica para el tratamiento de la anemia aplásica severa adquirida. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida. 2018;(3): p. 1-45.
11. Serdan G, Karpovitch L. Acquired aplastic anemia: a demographic, clinical, and therapeutic survey of a single institution in Mexico City. *Revista Hematología de Mexico.* 2016; 17(2): p. 81-89.
12. Killick S, Bown N, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Hill A. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplasticanaemia. *Brazilian Journal Haematologia.* 2016; 172(2): p. 187-207.
13. Marsh J, Ball S, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I. Guidelines for the diagnosis and management of aplasticanaemia. *Brazilian Journal Haematologia.* 2009; 147(1).
14. Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood.* 2012; 120: p. 1185-1196.
15. Gragert L, Eapen M, Williams E, Freeman J, Spellman S, Baitty R, et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med.* 2014; 371: p. 339-348.
16. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Biancotto A, Young N. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2011; 365: p. 430-438.
17. Camitta S. Aplastic anemia. *New England Journey Medical.* 1982;(306): p. 712-714.
18. Guia, hepatitis medicamentosa y gastritis hemorrágica en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de Agosto de 1998 - Diciembre 2001. (tesis de pregradospe J, Valencia M. Enfermedades inducidas por drogas: anemia aplásica adquirid). Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2002.

19. Ulloa V, Ruiz W, Bustamante L, Tokumura C. Globulina antilinfocítica en el tratamiento de la anemia aplásica severa. *Revista Medica Herediana*. 1999; 10(4): p. 132-136.
20. Ulloa V, Musayon C. Aplasia medular. *Revista Medica Herediana*. 1993; 4(3).
21. Zaineb Akram, Parvez Ahmed, Sachiko Kajigaya, Tariq Mahmood Satti, Humayoon Shafique Satti, Qamar un Nisa Chaudhary, Fernanda Gutierrez-Rodrigues, Pilar F. Ibanez, Xingmin Feng, Syed Kamran Mahmood, Tariq Ghafoor, Nighat Shahbaz, Mehreen Ali Khan, Aneesa Sultan. (2018). Epidemiological, clinical and genetic characterization of aplastic anemia patients in Pakistan. *Annals of Hematology*. 10.1007/s00277-018-3542-z.
22. Pankaj Malhotra, Vishwanath Gella, Guru Subramanian Guru Murthy, Neelam Varma, Subhash Varma, High incidence of aplastic anemia is linked with lower socioeconomic status of Indian population, *Journal of Public Health*, Volume 38, Issue 2, June 2016, Pages 223–228.
23. Parvez Ahmed, Qamar un Nisa Chaudhry, Tariq Mahmood Satti, Syed Kamran Mahmood, Tariq Ghafoor, Nighat Shahbaz, Mehreen Ali Khan, Humayoon Shafique Satti, Zaineb Akram and Raheel Iftikhar. Epidemiology of aplastic anemia: a study of 1324 cases. *Hematology*. 2020, Vol. 25, No. 1: p. 48–54.
- 24 Guía de diagnóstico y tratamiento. Síndromes de fallo medular. Sociedad Argentina de Hematología. Buenos Aires (2019) p. 338 -339.

Presupuesto y cronograma

Tabla 5. Presupuesto del proyecto de investigación

DESCRIPCIÓN	IMPORTE (S/.)
RECURSOS HUMANOS	
Ayudantes de investigación	900
Sub total	900
BIENES	
Libros	325
Fotocopias	25
Sub total	350
SERVICIOS	
Internet	390
Impresiones de material	110
Pasajes	250
Sub total	750
TOTAL (S/.)	2,000

Tabla 6. Cronograma del proyecto de investigación

N°	Actividades	Año 2020						
		Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago
1	Formulación del título del proyecto	X						
2	Elaboración del esquema del proyecto		X					
3	Exploración bibliográfica		X	X	X	X	X	X
4	Revisión y ampliación del marco teórico				X	X	X	
5	Observación y elección de los instrumentos				X	X	X	
6	Contacto con las autoridades de la institución colaboradora						X	
7	Redacción del borrador del proyecto de tesis						X	
8	Edición y corrección							X
9	Elaboración y presentación del proyecto final							

ANEXOS

Anexo 1.

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS DE PACIENTES CON APLASIA MEDULAR

1. FILIACION:

Nombres y Apellidos: _____ Edad de Diagnóstico: _____
Sexo: Femenino Masculino Fecha de Nacimiento: ____/____/____
Procedencia: Departamento _____ Provincia/Distrito _____
Teléfono / Dirección: _____
Diagnóstico (CIE 10): _____ Fecha de Diagnóstico: ____/____/____

2. COMORBILIDADES: Cáncer SI NO Tipo: _____ Terapia: _____
HIV SI NO Hepatitis B/C SI NO
Exposición a tóxicos: SI NO Especificar: _____
Otras: _____ Fecha Dx: _____

3. CLINICA:

No síntomas y/o signos

Síndrome anémico		Infección		Diátesis Hemorrágica	
Palidez		Fiebre		Gingivorragia	
Astenia		Malestar general		Hematomas	
Cefalea		Taquicardia		Equimosis	
Disnea		Escalofríos		Petequias	
Palpitaciones				Melena	
Dolor en pecho				Epistaxis	
Mareo					

4. DIAGNÓSTICO:

a. Estudios Basales. Fecha del examen: ____/____/____

Hb (gr/dL)	Leuc (10 ⁹ /L)	Neut (10 ⁹ /l)	Plt (10 ⁹ /l)	Reticulocitos (%)

b. Mielograma. Fecha del examen: ____/____/____

CELULARIDAD	COMENTARIOS

c. Biopsia de Hueso. Fecha del examen: ____/____/____

CELULARIDAD	OTRAS CONCLUSIONES

- d. Genética. Fecha del examen: ___/___/___
 Cariotipo Normal: SI NO Conclusiones: _____
- e. Panel Molecular. Fecha del examen: ___/___/___
 Conclusiones: _____
- f. Citometría de flujo: Fecha del examen: ___/___/___
 Conclusiones: _____
- g. Severidad: Criterios de Camitta) Moderado Severo Muy Severo

5. TRATAMIENTO:

- a) Transfusiones: _____
- b) Primera línea:

Esquema: TIS (GAT equino + ciclosporina)	Fecha de inicio:
Observaciones:	
GAT equino: dosis: _____ días: _____	
Ciclosporina: dosis: _____	
Prednisona: dosis: _____	
Retiro:	Motivo:

6. CONTROL:

- a) Transfusiones:
- Fecha: ___/___/___ PG: _____ Plaquetas: _____
- Fecha: ___/___/___ PG: _____ Plaquetas: _____
- Fecha: ___/___/___ PG: _____ Plaquetas: _____
- b) Hemograma:
- Fecha: ___/___/___ Hb: _____ RAN: _____ Plaquetas: _____ Reticulocitos: _____
- Fecha: ___/___/___ Hb: _____ RAN: _____ Plaquetas: _____ Reticulocitos: _____
- Fecha: ___/___/___ Hb: _____ RAN: _____ Plaquetas: _____ Reticulocitos: _____

7. EVOLUCIÓN:

Respuesta al tratamiento:

- Respuesta completa
- Respuesta parcial
- No Respuesta

Destino del paciente:

- Recuperación
- Recaída: SI NO Fecha: ___/___/___
- Fallecimiento Causa: _____ Fecha: ___/___/___
- Perdido