



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

EXPERIENCIA EN EL ABORDAJE Y MANEJO DE ANEMIA APLÁSICA EN
UN HOSPITAL PÚBLICO DEL PERÚ EN EL PERIODO 2010 A 2020.

EXPERIENCE IN THE APPROACH AND MANAGEMENT OF APLASIC
ANEMIA IN A PUBLIC HOSPITAL OF PERU IN THE PERIOD 2010 TO 2020

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

AUTOR

SANDRA MIRELLY VENEGAS COELLO

ASESOR

ALEJANDRA LA TORRE MATUK

LIMA – PERÚ

2021

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
I. Introducción	1
II. Objetivos	6
III. Materiales y Métodos	7
IV. Cronograma	21
V. Presupuesto	22
VI. Referencias Bibliográficas	22
VII. Anexos	25

RESUMEN

La anemia aplásica es una insuficiencia medular, caracterizada por una médula ósea hipocelular, que condiciona pancitopenia periférica, de grado variable, con compromiso de al menos 2 líneas celulares, en ausencia de infiltración neoplásica. La severidad de la misma se establece por medio de los criterios de camita. El objetivo del presente trabajo es describir la experiencia en el abordaje y manejo de la anemia aplásica en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 a 2020. Se realizará un estudio descriptivo retrospectivo y de corte transversal en 30 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de anemia aplásica, distribuidos por edad, sexo, características clínicas, severidad de la enfermedad, tipo de tratamiento, respuesta al mismo y causa de fallecimiento, durante un periodo de 10 años.

Palabras claves: anemia aplásica, evolución clínica, terapia.

I. INTRODUCCIÓN

La anemia Aplásica es una entidad ampliamente estudiada que fue descrita inicialmente por Paul Ehrlich en 1888 en una joven mujer embarazada con un cuadro de anemia y neutropenia; posteriormente han sido innumerables los aportes científicos en los últimos años que nos han llevado a catalogar a la anemia aplásica como una insuficiencia medular; caracterizada por una médula ósea hipocelular, que condiciona pancitopenia periférica, de grado variable, en ausencia de proceso neoproliferativo o infiltrativo; clasificándose según la profundidad de las citopenias con los criterios de camita en anemia aplásica severa, aquella en la que la celularidad es menor al 25%, con al menos dos de los siguiente valores: neutrófilos menor de $0,5 \times 10^9/L$, plaquetas menor de $20 \times 10^9/L$, reticulocitos menores de $20 \times 10^9/L$. Anemia aplásica muy severa cumple los criterios de anemia aplásica severa pero con cifras de neutrófilos más bajas (menor a $0,2 \times 10^9/L$); y anemia aplásica no severa, aquella con médula ósea hipocelular pero que no cumple los criterios de anemia aplásica severa ni muy severa (1,2,4,7,8).

Los hallazgos histológicos en médula ósea, corresponden a una celularidad muy disminuida (menor al 25%) de lo que corresponde a la edad del paciente; sin embargo, es importante recalcar que en algunos casos la celularidad es irregular, con campos hipocelulares y otras áreas con celularidad mejor conservada; a éste fenómeno se le conoce como médula en damero; por ello el diagnóstico de anemia aplásica se establece mediante el estudio de biopsia de hueso (8).

Todos los pacientes independientemente de la etiología, suelen presentar síntomas de anemia, hemorragia e infecciones (1, 2, 7).

La incidencia en países occidentales es 2 casos por millón de habitantes; con un pico entre 15-25 años y otro entre 65-69 años. En Asia la incidencia es 2 a 3 veces mayor (5,6). En América Latina, hay pocos datos epidemiológicos sobre esta enfermedad, es así que en abril de 2017 las sociedades de hematología de diferentes países se unieron para crear el registro latinoamericano de anemia aplásica (LARAA), el cual fue presentado en el 2019, donde de un total de 204 pacientes, el 63% correspondían a Perú, seguido de Brasil con 21% y Colombia con 18% (5). En México se reporta 3.8 casos por millón de habitantes (7).

La fisiopatología de la anemia aplásica ha sido descrita por innumerables autores como un mecanismo autoinmune en el que existe una desregulación en la homeostasis entre los linfocitos T reguladores (disminución de CD4+, CD 25+, FOXP3+) y las células T citotóxicas, mediada por antígenos, lo cual produce una expansión oligoclonal de éstos últimos, provocando liberación de interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa, que no solo inhibe el crecimiento de los progenitores hematopoyéticos, sino que, además induce apoptosis mediada por FAS, todo lo cual se traduce en la destrucción inmune de células madre y progenitoras hematopoyéticas (1,2,3). Así también resulta imprescindible mencionar que se han observado mutaciones TERC y TERT, asociadas con telómeros cortos, lo que sugiere un amplio espectro de telomeropatías y confirma la asociación con citopenias; así mismo las hormonas sexuales aumenta la actividad de la telomerasa y esto da como resultado telómeros alargados in vitro y, posiblemente in vivo, lo cual explicaría el efecto clínico de los andrógenos en pacientes con anemia aplásica. Los telómeros cortos sirvieron como predictores de la respuesta al tratamiento inmunosupresor en 113 niños con anemia aplásica y la

falta de glicosil-fosfatidil-inositol (GPI) fueron predictores negativos de respuesta al TIS y a la supervivencia (9, 10). Todo ello se traduce en la coexistencia de pequeñas clonas de HPN en pacientes con anemia aplásica en un 40 a 50% de los casos y su respuesta favorable a la terapia inmunosupresora; así mismo estas alteraciones evaluadas mediante el estudio citogenético (cariotipo) cobra actual relevancia para el pronóstico y respuesta de los pacientes con ésta patología (8,9,10).

La elección entre la terapia inmunosupresora (IST) y el trasplante de médula ósea (TMO), para el tratamiento de pacientes con anemia aplásica grave adquirida (AAS), no siempre es sencilla y depende de variables, como la edad del paciente, su estado funcional la gravedad de la enfermedad y la disponibilidad de un donante compatible (10). En pacientes menores de 40 años el tratamiento de elección es el TPH alogénico con donante familiar idéntico, con una tasa de curación de 70%. El registro del Grupo Europeo de Trasplante muestra sobrevida a los 10 años de 86% en menores de 20 años, 76% en pacientes de 21 a 40 años y 55% en mayores de 40 años (5,8).

En el caso de pacientes mayores a 40 años, o que no dispongan de un donante familiar idéntico, el tratamiento inmunosupresor (GAT + ciclosporina A) con globulina antitimocítica (GAT) + ciclosporina A, ofrece una respuesta hematológica de 70 a 80% (3,4,5,8). Sin embargo, el TIS no es curativa y un porcentaje de pacientes puede presentar recaída, falta de respuesta y evolución clonal tardía. El Registro Europeo de Trasplante muestra que la edad es un factor pronóstico, con sobrevida a 10 años de 82%, 69 y 58% en paciente menores de 20

años, entre 21 a 40 y en mayores de 40 años respectivamente; así también describe una sobrevida a los 5 años entre 64 a 76% (5,8).

La recaída a los 5 años varía en un 30 a 35% y está en relación a la discontinuación de ciclosporina (5,8, 10). En caso de fracaso o recaída post GAT, se puede utilizar un segundo curso de tratamiento Inmunosupresión, con respuestas cercanas a 30% en fracaso a primera línea y 50%-60% en recaída (5). Cabe mencionar que existe cierta controversia en algunos países en cuanto al uso de GAT equina vs de conejo. Algunos estudios mencionan que la respuesta hematológica y la supervivencia general cuando se usa GAT de conejo (GAT-C) como terapia de primera línea para anemia aplásica son significativamente inferiores en comparación a la GAT equina (GAT-E); esto llevo a que muchos pacientes necesitaran terapias de rescate después de la GAT – C inicial. Un ciclo repetido de inmunosupresión con GAT – E en éste escenario de falla inicial a GAT – C produce una tasa de respuesta de 20%. Debido a ello es que se realizó un estudio en 39 pacientes con falla inicial a GAT – C, a los cuales se les administró un segundo ciclo de GAT – E; observándose una tasa de respuesta de hasta 30% (10,15). En dicha revisión también se resalta la importancia de iniciar la TIS de elección con GAT equina, ya que alcanzaría una tasa de respuesta de hasta 40% ante un segundo curso (15).

Existe un grupo de pacientes en los que la pancitopenia puede persistir pese a haber recibido uno o dos ciclos de terapia inmunosupresora; esto puede deberse a que el número de células madre es demasiado bajo para reconstituir una hematopoyesis adecuada, incluso después de haber eliminado el agente inmune agudo. Otras posibles explicaciones de la falta de respuesta incluyen insuficiencia del agente inmunosupresor, regulación negativa de la hematopoyesis por elementos

estromales o una telomeropatía subyacente. Por ello se están probando intervenciones como los andrógenos, eltrombopag y nuevos inmunosupresores para el manejo de anemia aplásica (2,10,15).

El riesgo de desarrollar evolución clonal a Síndrome mielodisplásico (SMD), varía en 15 a 20% (5). Cabe mencionar que es importante conocer que los pacientes con aplasia medular pueden desarrollar mutaciones adquiridas que pueden permanecer estables durante años o evolucionar hacia una HPN, un SMD o una leucemia mieloide aguda (LMA) (8). Esto es posible gracias a que las stem cell que logran resistir los continuos ataques de las células T citotóxicas sufren una rápida expansión clonal con ventaja proliferativa a transformación a las entidades ya mencionadas (9).

Las infecciones bacterianas y fúngicas son las principales causas de morbimortalidad en pacientes con aplasia medular severa, y éstas son a consecuencia de los diversos grados de neutropenia, que experimentan éstos pacientes, es así que las guías de manejo actuales recomiendan el uso de la profilaxis tanto antibiótica como antifúngica cuando el recuento de neutrófilos sea menor a 200 y suspenderla una vez recuperado éste valor por encima de 500; valorando siempre el contexto de cada paciente.

La finalidad del uso de quinolonas como profilaxis antibacteriana, es la protección contra bacilos gram negativos. La profilaxis antifúngica está orientada a la protección del paciente frente a hongos filamentosos. Por ello se realizó un estudio retrospectivo, donde se comparó el uso de itraconazol/fluconazol vs voriconazol/posaconazol; evidenciándose una disminución de la incidencia de IFI

en el segundo grupo de pacientes. En otro estudio se observó una disminución de la incidencia de IFI en pacientes que usaron voriconazol, en comparación a aquellos que usaron periodos cortos de Anfotericina B. cabe mencionar que dichos estudios fueron realizados en pacientes con neutropenia secundaria a SMD y LMA, en su mayoría.

En nuestro medio existe cada vez un mayor número de pacientes con ésta entidad y por ello cobra más importancia la necesidad de estudios que describan las características en nuestra población, así como la adquisición de medicamentos que beneficien al paciente y mejoren su calidad de vida por ello el objetivo del presente trabajo fue describir la experiencia en el abordaje y manejo de la anemia aplásica en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 a 2020.

II. OBJETIVOS:

- Objetivo general:
 - Describir las características clínicas, laboratoriales y la respuesta a la terapia inmunosupresora de los pacientes con anemia aplásica adquirida tratados en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
- Objetivos específicos:
 - Describir las características clínicas de los pacientes con Anemia aplásica.
 - Describir las características laboratoriales
 - Describir la severidad de los pacientes con anemia aplásica.
 - Describir el tipo de recuperación hematológica a la terapia inmunosupresora de los pacientes con anemia aplásica.

- Describir la evolución clonal de la enfermedad (transformación a Síndrome Mielodisplásico, Leucemia Mieloide Aguda, Hemoglobinuria Paroxística Nocturna).
- Describir la Recaída post terapia inmunosupresora triple.

III. MATERIALES Y MÉTODOS:

a. Diseño del estudio:

Estudio descriptivo retrospectivo y de corte transversal.

b. Definición de la población:

El estudio se realizó en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Anemia Aplásica, durante el periodo comprendido de 2010 a 2020. La información de los pacientes se obtuvo de las fichas de diagnóstico de anemia aplásica de la base de datos del servicio de Hematología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

c. criterios de inclusión:

i. Pacientes mayores de 18 años, que cumplan criterios de anemia aplásica severa:

1. Reticulocitos $< 20 \times 10^9/L$, neutrófilos $< 500/mm^3$, plaquetas $< 20.000/mm^3$.
2. Celularidad de médula ósea $< 25\%$.

ii. Pacientes que tengan más de 2 evaluaciones hematológicas en el hospital Loayza.

d. Criterios de exclusión:

- i. Pacientes que no cumplan criterios de anemia aplásica.
- ii. Pacientes sin resultado de biopsia de hueso.

- iii. Pacientes con diagnóstico de anemia aplásica congénita.
- iv. Pacientes que no reúnan el 80% de datos de la ficha de recolección.
- v. Pacientes en estado de gestación.

e. Variables

Definición conceptual y operacional de cada variable.

Variable	Tipo de variable y escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Instrumento
Sexo	Categorica dicotómica Escala Nominal	Condición que distingue a un individuo como masculino o femenino	Masculino: género gramatical propio del hombre. Femenino: género gramatical propio de la mujer.	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino 	Ficha de Recolección de datos.
Edad	Cuantitativa discreta Escala de razón	Tiempo del nacimiento hasta el diagnóstico	Tiempo del nacimiento hasta el diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • 18 a 45 años • 46 a 70 años 	Ficha de Recolección de datos.

Lugar de procedencia	Catagórica dicotómica Escala Nominal	Lugar de residencia del paciente.	Lugar donde reside el paciente al momento del diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Lima • provincias 	Ficha de Recolección de datos.
Ocupación	Cualitativa Escala Nominal	Trabajo u oficio que desempeña una persona	Labor que desempeña el paciente para generar ingresos económicos.	<ul style="list-style-type: none"> • Estudiantes • Ama de casa • Otros: especificar 	Ficha de Recolección de datos
Tiempo del diagnóstico	Cuantitativa Escala de razón	Tiempo desde la confirmación diagnóstica definitiva, considerada como el día de la	Tiempo en días desde el día de la biopsia de hueso.	<ul style="list-style-type: none"> • Número de días 	Ficha de Recolección de datos

		realización de la biopsia de hueso.			
Régimen transfusional	Cuantitativa Escala de razón	Transfusión de hemoderivados recibidos de forma periódica.	Cantidad de unidades de hemoderivados recibidos en un periodo de tiempo.	<ul style="list-style-type: none"> • 1 PG/10 días • 2 PG/10 días • 1 PG /7 días • 2 PG/ 7 días. • 1 PG /15 días. 	Ficha de Recolección de datos.
Severidad de Anemia Aplásica	Cualitativa Escala Nominal		Criterios de anemia aplásica severa <ul style="list-style-type: none"> • Reticulocitos <20.000 • RAN: 200-500/mm3. 	<ul style="list-style-type: none"> • Severa • Muy severa 	Hemograma completo. (ficha de recolección de datos).

			<ul style="list-style-type: none"> • Plaquetas: <20.000 • Celularidad: <25%. <p>• Criterios de anemia aplásica muy severa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reticulocitos <20.000 • RAN: < 200/ mm3. • Plaquetas: <20.000 • Celularidad: <25%. 		
--	--	--	--	--	--

Clona de HPN	Cualitativa Nominal dicotómica	Presencia o ausencia de clonas de hemoglobinuria paroxística nocturna. Considerándose positivo al encontrar ausencia de proteínas de anclaje de glicofosfatidil inositol fosfato	Proteínas de anclaje de GPI. Neutrófilos: CD 16, CD157, FLAER. Monocitos: CD14, CD157, FLAER.	<ul style="list-style-type: none"> • SÍ • NO 	Informe de Citometría de flujo. (ficha de recolección de datos).
--------------	--------------------------------------	---	--	--	---

		(GPI) en al menos 2 líneas celulares			
Tipo de tratamiento	Cualitativa Escala Nominal	Tipo de tratamiento que recibe el paciente con la finalidad de alcanzar respuesta completa o parcial de la enfermedad.	Terapia inmunosupresora: se basa en la combinación de globulina antitimocítica (ATG) equina 40mg/kg/d, ciclosporina (CSA) 5 mg/kg/d y metilprednisona 2 mg/kg/d x 4 días. Tratamiento alternativo: Consiste en	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia inmunosupresora • Tratamiento alternativo 	Ficha de Recolección de datos.

			<p>la administración de medicamentos inmunosupresores que se administran en forma única o combinada (Ciclosporina, Metilprednisolona, Prednisona, Danazol) en pacientes que no califican para el uso de terapia triple.</p>		
Respuesta al tratamiento	Cualitativa Escala ordinal	Acción mediante la cual se evalúa con los	a. Respuesta completa (RC): independencia	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta completa. 	Ficha de Recolección

		<p>parámetros laboratoriales la aplicación de un tratamiento dado.</p>	<p>transfusional asociada a recuentos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hb > 11 g/dL • plaquetas > 100 x10⁹ /L • neutrófilos > 1,5 x 10⁹ /L. <p>b. Respuesta Parcial (RP): independencia transfusional, pero sin lograr</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta Parcial. • Sin respuesta. 	<p>de datos (parámetros de laboratorio)</p>
--	--	--	--	--	---

			<p>los valores de RC en el hemograma. Deben ser 2 valores consecutivos separados de 4 semanas de diferencia.</p> <p>c. Sin respuesta (SR): persisten los valores laboratoriales de anemia aplásica.</p>		
--	--	--	---	--	--

Recaída post tratamiento inmunosupresor	Cualitativa dicotómica nominal.	Reaparición de pancitopenia, luego de por lo menos 3 meses de independencia transfusional, tras excluir la progresión clonal a leucemia mieloide aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico (SMD).	Pérdida de la respuesta al tratamiento definida como: pérdida de independencia transfusional y hallazgos de pancitopenia en hemograma.	<ul style="list-style-type: none"> • Sí presentó recaída. • No presentó recaída. 	Ficha de Recolección de datos. (parámetros de laboratorio)
---	---------------------------------	--	--	--	--

Evolución clonal	Cualitativa Nominal	Evolución de la enfermedad a desarrollar LMA, MDS o expansión de un clon HPN con franca hemólisis a 5-10 años del diagnóstico.	Presencia de marcadores de LMA. Hallazgos de displasia franca en médula ósea. Citometría de flujo con clon importante de HPN, mayor al previo.	<ul style="list-style-type: none"> • LMA • SMD • Expansión de clon HPN 	Citometría de flujo, biopsia de hueso. (ficha de recolección de datos).
------------------	------------------------	--	--	---	---

ENROLAMIENTO, PERIODO DEL ESTUDIO Y GRUPO

SELECCIONADO:

Se solicitará el permiso de la Oficina de Capacitación y docencia del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Se procederá a obtener la información de fichas de diagnóstico de anemia aplásica de la base de datos del servicio de Hematología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Procedimientos y técnicas de recolección de datos:

- Se presentará el proyecto a las diferentes Unidades de Investigación y docencia del Hospital Loayza para su aprobación.
- Se revisará la base de datos del Servicio de Hematología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza con la finalidad de obtener la información de los pacientes con diagnóstico de Anemia aplásica, donde se resume el contenido de la historia clínica, con datos de filiación, las características clínicas, tipo de tratamiento recibido y respuesta al mismo de los pacientes con ésta patología.
- Se procederá a organizar la información recolectada de las fichas de recolección de datos en sistema Excel para su sencillo análisis.

ASPECTOS ÉTICOS:

En la presente investigación se toman datos registrados en las historias clínicas de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión anteriormente mencionados, haciendo una revisión documental. Además, las fichas serán codificadas según número de historia clínica para mantener el anonimato de los pacientes. El proyecto

será presentado al comité de ética del Hospital Loayza por lo que el investigador no vulnera ningún derecho fundamental de los pacientes, respetando los lineamientos de los códigos de ética de la investigación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Una vez recolectada la información se procederá a organizarla en una base de datos electrónica para iniciar el análisis descriptivo de los mismos. En el caso de las variables categóricas lo expresaremos en tabla de frecuencias. Así para el caso de las variables numéricas utilizaremos la media y mediana. Además, en el caso de la evaluación del tiempo de respuesta al tratamiento se utilizaría la prueba de T de student, para todo lo cual se requiere el uso de software estadístico como el programa SPSS en la versión disponible.

IV. CRONOGRAMA

Actividades	20.08.20	16.09	05.10	07.10	10.10
Elaboración del proyecto	x				
Presentación del proyecto		X			
Recolección de datos			X		
Análisis de datos				X	
Manuscrito del artículo					X

V. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO:

El presupuesto está detallado en el siguiente cuadro, sin embargo, podría variar según la realización de la investigación. El financiamiento del proyecto corre a cargo del investigador.

Categoría de Gasto	Total S/.
Búsqueda Bibliográfica: Acceso a internet, biblioteca universitaria, etc	0
Papel bond (500)	20.00
Impresiones (50)	10.00
Útiles de escritorio (100)	50.00
Movilización y Transporte	240.00
COSTO TOTAL	320.00

VI. BIBLOGRAFÍA

1. Milovic E, Vera A, Watman B, Síndromes de fallo medular: anemia aplásica adquirida. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento. 2019: 336-341.
2. Medinger M, Drexler B, Lengerke C, Passweg J. Pathogenesis of Acquired Aplastic Anemia and the Role of the Bone Marrow Microenvironment. Frente Oncol. 2018; 8: 587.

3. Ulloa V, Ruiz W, Bustamante L, Tokomura C. Globulina antilinfocítica en el tratamiento de la anemia aplásica severa. *Rev Med Hered* 10 (4), 1999.
4. Yenque MA. Anemia Aplásica Severa: Perfil clínico. Enero 2001 – diciembre 2004 [Tesis], Universidad Ricardo Palma; 2006.
5. León P, Cardemila D, Osorioa R, Peña C, Valladares X, Puga B, et al. Aplasia medular adquirida, experiencia en un hospital público de referencia. *Rev Med Chile* 2018; 146: 175-182.
6. Abello V, Vidal-Senmache G, Milovic V, Calado R, Aránguiz N, López JL, et al. Latin American Collaborative Research on Aplastic Anemia (LARAA): creating a regional registry. *Blood Adv.* 2019. 3 (suppl 1): 51-54.
7. Ferrer VE. Epidemiología de la anemia aplásica. *Revista de Hematología.* 2010; 11(1): 33-34.
8. Vercet C, Vázquez L, Caballer J, García I, Sánchez-Ortega I, Salamero O, et al. Guía de diagnóstico y tratamiento de las insuficiencias medulares. Grupo español de trasplante hematopoyético y terapia celular. 2019; 11-54.
9. Moraleda J. *Pregrado de hematología.* 4ta ed. Madrid: Luzan; 2017.
10. Bacigalupo A, Giammarco S, Sica S. Bone Marrow transplantation versus immunosuppressive therapy in patients with Acquired severe Aplastic anemia. *Int. J. Hematol.* 2016. 104 (2): 168-74.
11. Mónaco A, Epelbaum A, Gómez A, Burgos M, Sciuccati G, Testard J, et al. Profilaxis antimicrobiana en niños con anemia aplásica adquirida. *Medicina Infantil.* 2019. 26 (4): 373-375.

12. Valdez JM, Scheinberg P, Nuñez O, Wu C, Young N, Waish T. Decreased infection-related mortality and improved survival in severe aplastic anemia in the past two decades. *Clin infect Dis*. 2011; 52 (6): 726-735.
13. Kako S, Nakasone H, Endo H, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, et al. Clinical course of patients with aplastic anemia or myelodysplastic syndrome associated with persistent neutropenia. *Hematol Oncol* 2012; 30 (2): 82-8.
14. Torres HA, Bodey GP, Rolston KV, Katarjian H, Raad I, Kontoyiannis DP. Infections in patients with aplastic anemia: experience at a tertiary care cancer center. *Cancer*. 2003; 98 (1): 86-93.
15. Clé D, Atta E, Bonduel M, Sciuccati G, Medeiros L, De Oliveira M, et al. Repeat course of rabbit antithymocyte globulin as salvage following initial therapy with rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. 2015; *haematologica*; 100 (9): 345 – 346.

VII. ANEXOS:

Anexo 1. FICHA DE ANEMIA APLÁSICA

FICHA DE REGISTRO DE DATOS DE ANEMIA APLÁSICA

1. Datos de filiación:

- N de historia clínica:
Edad:
Sexo:
- Procedencia:

2. Antecedentes patológicos:

3. Factores de riesgo:

- Tóxicos:
- Radiación:
- Drogas:

4. Tiempo de diagnóstico: (fecha)

5. Régimen transfusional hemoderivados

- Paquete globular 1 por semana
- 2 pg. cada semana
- 1 pg. cada 10 días
- 2 pg. cada 10 días
- 1 pg. cada 15 días

6. Signos y síntomas

Palidez	
Fatiga	
Hemorragia	

<ul style="list-style-type: none"> • Epistaxis • Gingivorragia • Ginecorragia • Sangrado digestivo • Hematuria • Equimosis • Petequias 	
---	--

7. Primer hemograma (fecha)

Leucocitos	RAN	HB	Plaquetas	reticulocitos

8. Resultado de mielograma (fecha)

Celularidad %	Serie mieloide	Serie eritroide	Serie megacariocítica

9. Resultado de biopsia: (fecha)

- celularidad %

10. Resultado de cariotipo (fecha)

Cariotipo simple	Cariotipo complejo
------------------	--------------------

--	--

11. Resultado de CMF para HPN (tenia clona o no)

12. Porcentaje de clona de HPN

13. Severidad de anemia aplásica

- Anemia aplásica severa
- Anemia aplásica muy severa

14. Tratamiento recibido

- Tratamiento alternativo:

Recibió ciclosporina (fecha de inicio y dosis)	
Tiempo de tto con ciclosporina	
Respuesta al tto con ciclosporina	Parcial: Completa:
Recibió Danazol (fecha de inicio y dosis)	
Tiempo de tto con Danazol	
Respuesta al tto con Danazol	Parcial: Completa:

- Tratamiento inmunosupresor

Fecha de TIS	
--------------	--

GAT (Dosis)	
Metilprednisolona (Dosis)	
Ciclosporina (Dosis)	
Tiempo de respuesta	
Tipo de respuesta	
Nº de veces que recibió GAT	

15. Recaída post GAT

Tiempo post GAT de recaída	
Tipo de recaída	<ul style="list-style-type: none"> • Severa • Muy severa

16. Evolución clonal

- SMD
- LMA
- Expansión de clona HPN

17. Fallecidos (causa de fallecimiento)