

Temas Originales

Estudio observacional, multicéntrico de la incidencia y patrones de tratamiento de anemia aplásica adquirida en cuatro hospitales de referencia nacional en Perú

Observational, multicenter study of the incidence and treatment patterns of acquired aplastic anemia in four national reference hospitals in Peru

*Alejandra La Torre-Matuk¹, Gabriela-Urpi Vidal Semanche²,
Carmen Carolina Tokumura-Tokumura³, Edgard Pastor García-Castro⁴,
Francisco José Méndez-Silva⁵, Cecilia Alexandra Medina-Sánchez⁶*

Resumen

Objetivos: Describir la frecuencia de Anemia Aplásica (AA) adquirida en cuatro hospitales principales de referencia, así como los patrones de tratamiento de esta enfermedad en el Perú. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional, multicéntrico, retrospectivo para 2016 y prospectivo durante 2017 en los hospitales Nacional Arzobispo Loayza, Nacional Cayetano Heredia, Edgardo Rebagliati Martins y Carlos Alberto Seguí Escobedo. **Resultados:** Se reclutaron 48 pacientes, 21(43,8%) presentaron anemia severa, 26(54,2%) no estuvieron expuestos a ningún tóxico, pero 6 (12,5%) estuvieron expuestos a organofosforados. Veinticinco de cuarenta y ocho (52,1%) iniciaron el tratamiento con el esquema metilprednisolona + ciclosporina + globulina anti-timocítica (de conejo o de caballo). La mediana del tiempo de diagnóstico hasta el inicio de tratamiento fue 28,5 días. Solo a 3 (6,25%) pacientes se realizó trasplante de médula como tratamiento inicial. Once (22,91%) fallecieron durante el estudio. La prevalencia e incidencia estimadas son de 9 y 5 por millón, respectivamente. **Conclusiones:** El tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue largo. Los eventos adversos serios más comunes fueron los infecciosos, tal como ha sido reportado en estudios similares. La mortalidad a los 12 meses de seguimiento fue alta en comparación a la de otros estudios. Casi la mitad de los pacientes no recibió terapia de primera línea.

Palabras clave: Anemia aplásica, incidencia, globulina anti-timocítica de conejo, tratamiento, epidemiología.

Abstract

Objectives: To describe the frequency of acquired Aplastic Anemia (AA) in four main referral hospitals, as well as the treatment patterns of this disease in Peru. **Methods:** An observational, multicenter, retrospective phase for 2016, and prospective phase during 2017, was carried out in the Arzobispo Loayza, Cayetano Heredia, Edgardo Rebagliati Martins and Carlos Alberto Seguí Escobedo national hospitals. **Results:** 48 patients were recruited, 21 (43,8%) had severe anemia, 26 (54,2%) were not exposed to any toxic, but 6 (12,5%) were exposed to organophosphates. Twenty-five of forty-eight patients (52,1%) began treatment with the methylprednisolone + cyclosporine + anti-thymocyte globulin regimen (rabbit or horse). The median time from diagnosis to the start of treatment was 28,5 days. Only 3 (6,25%) patients underwent bone marrow transplantation as initial treatment. Eleven (22,9%) died during the study. The estimated prevalence and incidence are 9 and 5 per million, respectively. **Conclusions:** The time from diagnosis to start of treatment was long. The most common serious adverse events were infectious, as has been reported in similar studies. Almost half of patients did not receive first-line therapy. Mortality at 12 months of follow-up was high compared to other studies.

Keywords: Aplastic anemia, incidence, rabbit anti-thymocyte globulin, treatment, epidemiology.

¹Médica hematóloga, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima-Perú. <https://orcid.org/0000-0003-1884-5370> ²Médica hematóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-Perú. <https://orcid.org/0000-0002-5812-8811> ³Médica hematóloga, Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima-Perú. <https://orcid.org/0000-0003-1884-5370> ⁴Médico hematólogo, Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo, Lima-Perú. <https://orcid.org/0000-0001-9647-7716> ⁵Médico, PRA Health Sciences, Lima-Perú. <https://orcid.org/0000-0002-1504-284X> ⁶Directora médica, Sanofi Aventis del Perú. <https://orcid.org/0000-0001-7719-1990>

Introducción

La Anemia Aplásica (AA) es una enfermedad rara, con pronóstico grave, que fue descrita por primera vez por Paul Ehrlich en 1888⁽¹⁾. En Europa y Norteamérica se ha reportado una incidencia de 2 a 3 casos por millón de habitantes^(2,3), pero estudios en países asiáticos y en población amerindia reportan una incidencia más alta, pudiendo duplicarse o triplicarse^(4,5).

Los pacientes con AA cursan con pancitopenia, como resultado de la disminución o supresión de la producción de las células sanguíneas en la médula ósea⁽⁶⁾. La mayoría de las veces, la causa de AA se considera idiopática, y rara vez se la puede relacionar con exposición a medicamentos, sustancias tóxicas o procesos infecciosos.

La AA se puede clasificar como muy severa, severa, y no severa⁽⁷⁾. Existen dos opciones terapéuticas de primera línea: la primera es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (THP) y sin donante compatible, en el que el paciente puede recibir tratamiento inmunosupresor con globulina anti-timocítica de origen equino o de conejo. En el caso de fracaso de la inmunosupresión, como segunda línea se recomienda evaluar un segundo tratamiento con globulina anti-timocítica repitiendo el esquema terapéutico inicial o dirigiéndose a un THP de un donante no relacionado⁽⁸⁾. Desde 1988, en el Perú se ha usado globulina anti-linfocítica equina -actualmente denominada anti-timocítica equina- con una respuesta medular cercana al 70%⁽⁹⁾, aunque en la actualidad también se usa la globulina de conejo.

Dado que existe la observación del aumento de casos nuevos de AA en algunos hospitales de referencia en Lima, Perú, es importante estimar la frecuencia de esta enfermedad adquirida, de alto costo y potencialmente curable, así como describir los esquemas de tratamiento usados actualmente, lo que es el objetivo del presente estudio.

Material y Métodos

Se realizó un estudio observacional, que incluyó a cuatro de los centros de referencia más grandes e importantes de Perú para el tratamiento de AA: Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL-Lima-MINSA), Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH-Lima-MINSA), Hospital Edgardo Rebagliati Martins (HERM-Lima-EsSalud), y el Hospital Carlos Alberto Seguín Escobedo (HCASE-Arequipa-EsSalud). Tanto el HERM como el HCASE son los centros de referencia de sus respectivas redes asistenciales cerradas, en el sentido que solo atienden a su población asegurada y cuyo

número es definido, mientras que en el caso del HNAL y del HNCH del MINSA sus redes asistenciales son abiertas, es decir, su población de referencia no es definida.

A partir de enero 2017, se incluyeron en el estudio todos los pacientes con 18 años o más que fueron referidos por sus redes para diagnóstico y/o tratamiento en estos hospitales, siendo evaluados prospectivamente por sus médicos tratantes cada 3 meses, durante 12 meses luego del diagnóstico. Adicionalmente, se identificaron e incluyeron todos los pacientes que fueron diagnosticados y atendidos durante el año previo (2016) en dichos hospitales. Todos debieron contar con biopsia medular tomada de la cresta iliaca para ser incluidos en el estudio, y se verificó que los criterios diagnósticos fueron los mismos en cada hospital y año. Se excluyeron pacientes con AA asociada con cáncer y enfermedades autoinmunes, hemoglobiuria paroxística nocturna (HPN), anemia aplásica congénita, o que hubieron recibido tratamiento con quimioterapia o radioterapia para otras enfermedades.

Se recolectó edad y sexo, así como información relativa a severidad, comorbilidades, factores de riesgo (infecciones virales, toxicidad de fármacos, agentes químicos / radiación), tratamiento, efectos adversos y pruebas de laboratorio.

Toda la información fue extraída y/o validada con la de las historias clínicas. Los datos fueron digitados en Excel por duplicado, y luego importados a Stata 13 (College Station, TX). La estimación de la prevalencia e incidencia se realizó sobre la base de las cifras oficiales de afiliados de la red del HERM, por tratarse de una red cerrada. Para los análisis restantes, se usó la información combinada de los cuatro hospitales nacionales.

El estudio fue aprobado por los comités institucionales de ética de cada hospital.

Resultados

Se estudiaron 48 pacientes con AA adquirida. La edad promedio (DE) fue 42,4 (16,9) años, y 56,2% fueron mujeres. Veintinueve (60,4%) fueron atendidos en el MINSA, y el resto (39,6%) en EsSalud.

La característica clínica más frecuente fue la palidez (66,0%), seguida de disnea (46,8%), cansancio (44,7%) y sangrado (42,6%). El tipo más común de sangrado fue el sangrado de las encías, seguido por sangrado mayor (Tabla 1). Solo 13 pacientes (27,1%) presentaron casos no severos, mientras que la mayoría de los casos fueron severos y muy severos. El examen citogenético no estuvo disponible en la

Tabla 1		
Características generales de los pacientes con anemia aplásica adquirida incluidos en estudio		
Hospital de procedencia		
• Hospital Nacional Arzobispo Loayza	20	41,7
• Hospital Nacional Cayetano Heredia	9	18,8
• Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	17	35,3
• Hospital Nacional Carlos Seguin Escobedo	2	4,2
Sexo		
• Masculino	21	43,8
• Femenino	27	56,2
Característica clínica más frecuente*		
• Palidez	31	66,0
• Disnea	22	46,8
• Cansancio	21	44,7
• Sangrado	20	42,6
-De encías	8	40,0
-Sangrado mayor	5	25,0
• Otros	7	35,0
Severidad		
• No severa	13	27,1
• Severa	21	43,8
• Muy severa	14	29,2
Comorbilidades		
• Sin comorbilidades	30	62,5
• Antecedentes ginecológicos	4	8,3
• Condiciones neurológicas	4	8,3
• Otras	10	20,8
Ocupación		
• Granjero u otra actividad relacionada	9	18,8
• Ama de casa	17	35,4
• Estudiante	5	10,4
• Trabajador de oficina	8	16,7
• Trabajo en construcción	3	6,3
• Chofer	2	4,2
• Trabajador en restaurante	2	4,2
• Retirado / Sin datos		4,2

Nota. Algunos porcentajes no suman verticalmente debido a redondeo.

* Sobre 46 pacientes, debido a que 2 pacientes fallecieron antes de efectuar la primera evaluación. Los porcentajes no suman 100% debido a que cada paciente puede presentar más de un síntoma a la vez.

mayoría de los pacientes ($n = 23$, 47,9%) y solo se realizó en 19 pacientes (39,6%). Para 6 pacientes (12,5%) no se recolectó esta información.

La mayoría de los pacientes no presentaron comorbilidades (62,5%), mientras que 4 pacientes (8,3%) presentaron antecedentes ginecológicos, 4 (8,3%) presentaron una condición neurológica y 10 pacientes (20,8%) presentaron otras comorbilidades.

Veintiséis pacientes (54,2%) declararon no haberse expuesto a tóxicos, mientras que, entre quienes informaron haber tenido contacto con algún agente tóxico, el más frecuentemente reportado fue agente con organofosforados (6 pacientes; 12,5%).

Tomando como referencia los afiliados a la red de atención del Hospital Rebagliati, durante el periodo de estudio (2016-2017) se encontraron 17 casos de anemia aplásica adquirida, sobre una base poblacional de 1 886 767 afiliados en la red, lo que resultó en una estimación de prevalencia de 9 casos por millón, mientras que, para el 2017, los casos nuevos fueron 10, lo que resultó en una incidencia de 5,3 casos por millón de afiliados.

De manera similar, para el periodo de estudio, la prevalencia de AA según gravedad fue, no severa: 2,1 casos por millón; severa: 3,2 casos por millón; muy severa: 3,7 casos por millón. Las estimaciones de incidencia para el 2017 fueron, no severa: 1,1 casos por millón; grave: 1,6 casos por millón; muy

severa: 2,7 casos por millón. Debido al número limitado de casos, no fue posible estimar la prevalencia o la incidencia según los grupos de edad.

De los 48 pacientes del estudio, 2 murieron antes que se realizara alguna intervención (tratamiento farmacológico y/o trasplante de médula ósea) y 1 paciente rehusó el tratamiento farmacológico. La tabla 2 muestra la evolución del tratamiento en los 45 pacientes restantes.

Se reportaron 3 esquemas de tratamiento inmunosupresor: a) Metilprednisolona + Ciclosporina + globulina anti-timocítica equina; b) Metilprednisolona + Ciclosporina + globulina anti-timocítica de conejo; c) ciclosporina con o sin metilprednisolona. El tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento tuvo una mediana de 28,5 días (rango: 1 a 165 días).

Veinticuatro de cuarenta y cinco (56,6%) pacientes continuaron con el tratamiento inicial durante todo el seguimiento. En contraste, en 8 (17,8%) pacientes se decidió el

cambio de tratamiento, uno (8,3%) en el esquema con globulina anti-timocítica de caballo, cinco (27,7%) en el esquema con globulina anti-timocítica de conejo, y dos (16,7%) en el esquema sólo con ciclosporina con o sin metilprednisolona. El trasplante de células madre se realizó en tres pacientes con donante idéntico emparentado, colectadas por aféresis. El régimen del condicionamiento incluyó GAT-fludarabina-ciclofosfamida en dos pacientes y GAT-ciclofosfamida en un paciente.

Recibieron transfusión al inicio de tratamiento 41 pacientes (91,1%), y los requerimientos de transfusión para los pacientes evaluados en cada periodo disminuyeron en el tercer mes casi a la mitad (53,8%), y continuó disminuyendo a los doce meses de seguimiento (27,3%) (Tabla 3). De los pacientes que no recibieron transfusión, en 2 (4,3%) casos no estuvo indicada debido al nivel de hemoglobina y plaquetas, mientras que en los otros 2 (4,3%) casos no fue administrada a pesar de que estuvo indicada. Se transfundieron paquetes globulares en 39 de 45 pacientes (86,7%), así como plaquetas (48,9%).

Evolución del tratamiento	Globulina anti-timocítica de caballo ^a		Globulina anti-timocítica de conejo ^a		Ciclosporinab		Trasplante de médula ósea	
	n	%	n	%	n	%	n	%
•Sin cambio de tratamiento	10	83,4	7	38,9	4	33,3	3	100,0
•Con cambio de tratamiento	1	8,3	5	27,7	2	16,7	0	0,0
•Pérdida en el seguimiento	0	0,0	3	16,7	1	8,3	0	0,0
•Muerte	1	8,3	3	16,7	5	41,7	0	0,0
Total	12	100,0	18	100,0	12	100,0	3	100,0

Nota. Los resultados mostrados son sobre la base de 45 pacientes que recibieron tratamiento.
^aRecibieron además metilprednisolona y ciclosporina. ^bCon o sin metilprednisolona.

Eventos adversos	Globulina anti-timocítica de caballo ^a		Globulina anti-timocítica de conejo ^a		Ciclosporina ^b		Trasplante de médula ósea	
	(n=12)		(n=18)		(n=12)		(n=3)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Presentó evento adverso serio	5	41,7	7	38,9	8	66,7	1	33,3
Falleció	2	16,7	2	11,1	5	41,7	0	0,0

Nota. Los resultados mostrados son sobre la base de 45 pacientes que recibieron tratamiento.
^aRecibieron además metilprednisolona y ciclosporina. ^bCon o sin metilprednisolona.

Solo 11 de 45 pacientes que recibieron tratamiento (24,4%) presentaron respuesta completa, mientras que 19 de 45 (42,2%) presentaron respuesta parcial.

estas limitaciones, muchas veces es necesario enviar a los pacientes a otros hospitales fuera de la red pública.

Tabla 4
Eventos adversos serios y mortalidad según tratamiento en los pacientes con anemia aplásica adquirida

Eventos adversos	Globulina anti-timocítica de caballo ^a		Globulina anti-timocítica de conejo ^a		Ciclosporina ^b		Trasplante de médula ósea	
	(n=12)		(n=18)		(n=12)		(n=3)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Presentó evento adverso serio	5	41,7	7	38,9	8	66,7	1	33,3
Falleció	2	16,7	2	11,1	5	41,7	0	0,0

Nota. Los resultados mostrados son sobre la base de 45 pacientes que recibieron tratamiento.
^aRecibieron además metilprednisolona y ciclosporina. ^bCon o sin metilprednisolona.

Se informaron 42 eventos adversos serios (EAS) en 24 pacientes, y sobre la base del número de EAS se determinó que infección fue el más frecuente (22/42; 52,4%), seguido de hemorragia (10/42; 23,8%) y anemia severa (7/42; 16,7%). En opinión de los investigadores, solo 3 (7,1%) de los 42 EAS informados estuvieron relacionados con el tratamiento, y los 3 ocurrieron durante el tratamiento con globulina anti-timocítica de caballo.

La tabla 4 muestra la frecuencia de EAS y muerte sobre la base de los 45 pacientes que recibieron tratamiento. No se aprecian diferencias importantes entre los tratamientos, lo que es adicionalmente complicado por el tamaño de la muestra y el número limitado de eventos.

Discusión

La prevalencia e incidencia estimadas en nuestro estudio son mayores a las reportadas por otros estudios en Europa, donde se encuentra una incidencia aproximada de 2 casos por millón de habitantes⁽⁵⁾, pero similar a lo reportado en un estudio realizado en Asia en el que se encontró una incidencia de cerca de 5 casos por millón⁽¹⁰⁾. En el estado de Paraná en Brasil, se encontró una incidencia de 2,4 casos por millón⁽¹¹⁾.

Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes no pudieron tener acceso al examen citogenético. El acceso a esta importante prueba diagnóstica fue muy limitado al momento del estudio, y a pesar de que en el país la accesibilidad ha mejorado, su realización depende de los recursos públicos. Por

La mayoría de los participantes señalaron no haber tenido contacto con algún agente tóxico; sin embargo, entre los que informaron un contacto tóxico, el más frecuente fue con compuestos organofosforados, que se encuentran comúnmente en los insecticidas. Estos resultados son similares a un estudio pakistaní en el que la proporción de casos de AA grave fue 68%, y 76% de los pacientes no presentaron antecedentes de factores predisponentes⁽¹²⁾. El uso de insecticidas también ha sido analizado en otros países de la región. Un estudio realizado en Brasil encontró asociación entre la ocurrencia de AA adquirida y el uso de pesticidas domésticos incluyendo organofosforados, encontrando un OR de 2,2 (IC 95% 1,2 - 3,8)⁽¹¹⁾.

Entre los pacientes que recibieron tratamiento, el tiempo desde el diagnóstico hasta su inicio tuvo una mediana de 28,5 días (rango: 1-165), siendo elevado en comparación a las recomendaciones internacionales, que establecen un inicio inmediato, y teniendo peores resultados en aquellos que inician tratamiento luego de un mes^(13,14). Si bien en el presente trabajo no se evaluaron las causas del retraso, se observó que en algunos casos se debió a la no disponibilidad de medicamentos en los centros de atención; esto debe evaluarse en futuros estudios.

Se transfundió a la mayoría de los pacientes; a pesar de esto, 4,3% de ellos no tuvieron acceso a esta forma de tratamiento pese a que estuvo indicado, lo cual es inusual. Especulamos que la causa sea debido a falta de donantes.

En nuestro trabajo se encontró que 50% de los pacientes presentó al menos un evento adverso serio. La complicación

más frecuente fue la infecciosa, tal como se ha reportado en otros estudios^(15,16). La mortalidad reportada en nuestro estudio fue 22,9%, cifra considerada alta en comparación a otros estudios internacionales en los que varía entre el 6,6 al 11,1 por ciento⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, con excepción de un estudio europeo del año 2012 en el que la mortalidad reportada fue 31,4%⁽²⁰⁾. Es probable que esta elevada mortalidad, así como los cambios en la terapéutica, se hayan debido a falta de disponibilidad de alguno de los

medicamentos en las instituciones estudiadas, lo cual fue reportado a los investigadores, pero no formalmente cuantificado.

En resumen, nuestro estudio describe las características clínicas y de tratamiento de los pacientes con AA adquirida en algunos de los principales centros de referencia en Perú, y estima su prevalencia e incidencia.

Referencias bibliográficas

- Quezada Velasquez N.** Síndromes anémicos (Primera parte) *Diagnostico* 2005;44:2. <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2005/abr-jun05/91-96.html>
- Marsh JC, et al.** Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *British Journal of Hematology* 2009;147:43-70. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19673883>
- [No authors listed].** Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria. By the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Blood*. 1987;70(6):1718-1721. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3676511>
- Issaragrisil S, Kaufman DW, Anderson T.** The epidemiology of aplastic anemia in Thailand. *Blood*. 2006;107(4):1299-1307. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1895423/>
- Young NS, Kaufman DW.** The epidemiology of acquired aplastic anemia. *Haematologica* April 2008;93:489-492. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18379007>
- Young NS, Calado RT, Scheinberg P.** Current concepts in pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006;108(8):2508-2519. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16778145>
- Marsh JC, Ball SE, Darbyshire P, Gordon-Smith EC, Keidan AJ, Martin A, McCann SR, Mercieca J, Oscier D, Roques AW, Yin JA.** Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. *British journal of haematology*. 2003;123(5):782-801. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14632769>
- Young N, Scheinberg P, Calado R.** Aplastic anemia . Current opinion in *Hematology* 2008;15(3):162-168. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18391779>
- Ulloa V. y col.** Globulina antilinfocítica en el tratamiento de la anemia aplásica severa. *Rev. Med. Hered.* 1999;10(4):132-136. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v10n4/v10n4a01.pdf>
- Issaragrisil S, Leaverton PE, Chansung K, et al.** Regional patterns in the incidence of aplastic anemia in Thailand. *Am J Hematol*. 1999;61:164-168. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10398308>
- Maluf EM, Pasquini R, Eluf JN, Kelly J, Kaufman DW.** Aplastic anemia in Brazil: incidence and risk factors. *American journal of hematology*. 2002;71(4):268-274. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12447955>
- Ehsan A, Shah SA, Ibrahim T.** Epidemiology of acquired aplastic anaemia in Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2011;23(1):102-105. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22830160>
- Scheinberg P, Young NS.** How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2012;120(6):1185-1196. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3418715/>
- Passweg JR, Marsh JC.** Aplastic anemia: first-line treatment by immunosuppression and sibling marrow transplantation. *ASH Education Program Book*. 2010;2010(1):36-42. <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2010/1/36.full>
- Chen C1, Xue HM, Xu HG, Li Y, Huang K, Zhou DH, Guo HX, Fang JP, Huang SL.** Rabbit-antithymocyte globulin combined with cyclosporin A as a first-line therapy: improved, effective, and safe for children with acquired severe aplastic anemia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138(7):1105-1111. <https://rd.springer.com/article/10.1007%2Fs00432-012-1184-4>
- Zhu XF, He HL, Wang SQ, et al.** Current Treatment Patterns of Aplastic Anemia in China: A Prospective Cohort Registry Study. *Acta Haematol*. 2015;1-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31091521>
- Contejean A, Resche-Rigon M, Tamburini , Alcántara M, Jardin F, Lengliné E, Adès L, Bouscary D, Marçais A, Lebon D, Chabrot C, Terriou L, Barraco F, Banos A, Bussot L, Cahn JY, Hirsch P, Maillard N, Simon L, Fornecker LM, Socié G, de Latour R, de Fontbrune FS, Contejean A, Resche-Rigon M, Tamburini J, et al.** Aplastic anemia in the elderly: a nationwide survey on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *Haematologica*. 2019;104(2):256-262. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30262561>
- Zhang F, Zhang L, Jing L, Zhou K, Wang H, Peng G, Li Y, Li Y, Li J, Ye L, Shi L, Fan H, Zhao X, Chu Y, Hao Y, Wang J.** High-dose cyclophosphamide compared with antithymocyte globulin for treatment of acquired severe aplastic anemia *Exp Hematol*. 2013;41(4):328-334. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23313080>
- Agarwal MB, Jijina F, Shah S, Malhotra P, Damodar S, Ross C.** Safety and Efficacy of Indigenous Equine Antithymocyte Globulin Along with Cyclosporine in Subjects with Acquired Aplastic Anemia *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2015 ;31(2):174-179. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4375142/>
- Marsh JC1, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, Tichelli A, Risitano AM, Passweg JR, Killick SB, Warren AJ, Foukaneli T, Aljurf M, Al-Zahrani HA, Höchsmann B, Schaffhausen P, Roth A, Franzke A, Brummendorf TH, Dufour C, Oneto R, Sedgwick P, Barrois A, Kordasti S, Elebute MO, Mufti GJ, Socié G.** European Blood and Marrow Transplant Group Severe Aplastic Anaemia Working Party. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood*. 2012 ;119(23):5391-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22544699>

Contribución de autoría: ALTM y GUVS trabajaron en el diseño del estudio, contribuyeron a la interpretación de los resultados, revisaron críticamente y aprobaron el manuscrito final; CCTT y EPGC revisaron críticamente el documento y aprobaron el manuscrito final; FJMS contribuyó con la interpretación de los resultados, revisó críticamente el documento y aprobó el manuscrito final; CAMS conceptualizó el estudio, revisó el análisis estadístico, revisó críticamente el documento y aprobó el manuscrito final.

Conflicto de interés: ALTM, GUVS, CCTT, EPGC recibieron apoyo financiero de Sanofi Aventis del Perú para la recolección de datos del estudio. FJMS trabaja en PRA Health Sciences y CAMS trabaja en Sanofi Aventis del Perú.

Financiamiento: Investigación financiada por Sanofi Aventis del Perú.

Citar como: La Torre-Matuk A y cols. Estudio observacional, multicéntrico de la incidencia y patrones de tratamiento de anemia aplásica adquirida en cuatro hospitales de referencia nacional en Perú. Diagnóstico(Lima). 2021;60(4):189-195.

DOI: 10.33734/diagnostico.v60i4.322

Correspondencia: Alejandra La Torre; Avenida Alfonso Ugarte 848, Lima.

Correo electrónico: latorrematuk@gmail.com **Teléfono:** 998581382

DIAGNÓSTICO

Revista Médica de la Fundación Instituto Hipólito Unanue

Toda la información médica que ofrece la



FUNDACIÓN
INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE
está en Internet

- Versión en línea de la revista
 - Buscador Temático dentro de la revista
 - Noticias Médicas
 - Informaciones sobre la Fundación
-
- Premio Medalla de Oro Hipólito Unanue
 - Premio Hipólito Unanue a los Mejores Trabajos de Investigación en las Ciencias de la Salud
 - Premio Hipólito Unanue a la Mejor Edición Científica sobre Ciencias de la Salud
 - Apoyo Económico a la Investigación Científica
 - Becas de Honor
 - Actividades Científicas en Provincias - Cursos Multidisciplinarios

www.fihu.org.pe