

Aplasia medular adquirida, experiencia en un hospital público de referencia

PILAR LEÓN^a, DANIELA CARDEMIL^a, ROCÍO OSORIO^a, CAMILA PEÑA, XIMENA VALLADARES, BÁRBARA PUGA, MARÍA ELENA CABRERA

Acquired aplastic anemia. Experience in a public hospital

Background: The first line treatment for patients < 40 years old with aplastic anemia (AA) is allogeneic HLA-identical sibling donor transplantation (SCT). Immunosuppressive therapy (IST) with a combination of Thymoglobuline (ATG) and cyclosporine is used for older patients or those without a donor. Five year overall survival (OS) for both therapies is > 70%. **Aim:** To report the experience with SCT and ATG for AA in a public hospital. **Patients and Methods:** AA was diagnosed in 42 patients between 1998 and 2016, according to Camitta criteria. Thirty eight (90%) received treatment, 7 (18%) under 40 years old received SCT, and 31 (82%) IST. The rest were not treated. OS was calculated from date of diagnosis until last control, death or loss from follow up. **Results:** Complete or partial hematologic response, was obtained in 71% and 58% of cases with SCT and IS, respectively. Five year OS was 71% and 55% with SCT and IST, respectively. No difference in response was observed between horse and rabbit ATG. **Conclusions:** SCT from an HLA-identical sibling donor had a high response rate and survival. IST instead, had a lower response and survival, due to an initial high mortality rate.

(Rev Med Chile 2018; 146: 175-182)

Key words: Anemia; Aplastic; Homologous; Immunosuppression; Stem Cell Transplantation; Transplantation.

La anemia aplásica (AA) o aplasia medular adquirida es una patología infrecuente y potencialmente mortal. La incidencia en países occidentales es 2 casos por millón de habitantes¹, con un *peak* entre 15-25 años y otro entre 65-69 años². Se caracteriza por una disminución o ausencia de precursores hematopoyéticos en la médula ósea, que se expresa con distintos grados de citopenias en sangre periférica. Para su diagnóstico se requiere disminución de al menos dos series en sangre periférica, asociada a hipocelularidad persistente en médula ósea (< 25%)².

Se ha identificado una amplia variedad de drogas, químicos, virus, enfermedades autoinmunes o embarazo como agentes etiológicos. Sin embargo, 70% de los casos son idiopáticos. Fisiopatológicamente se postula que linfocitos T (LT)

citotóxicos autoreactivos, mediante interferón γ y factor de necrosis tumoral (TNF) α , inhiben la hematopoyesis y favorecen la apoptosis de células madres hematopoyéticas CD34+^{1,3}. Las manifestaciones clínicas están asociadas a las citopenias. El diagnóstico es de exclusión, por lo que se debe descartar falla medular congénita, síndrome mielodisplásico (SMD) hipoplásico y hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Alrededor de 40-50% de los pacientes con AA presentan al diagnóstico pequeños clones hematopoyéticos con ausencia de glicosilfosfatidilinositol (GPI) aunque su evolución a HPN manifiesta es infrecuente⁴.

El tratamiento de elección en menores de 40 años es el TPH alogénico con donante familiar idéntico (DFI), con tasa de curación superior a 70%⁴⁻⁸. El registro del Grupo Europeo de Tras-

Unidad Hematología, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

^aBecadas de Hematología Universidad de Chile, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

Recibido el 21 de junio de 2017, aceptado el 19 de enero de 2018.

Trabajo no recibió financiamiento.

Autores declararan no tener conflictos de interés.

Correspondencia a:

Pilar León Maldonado, Francisco Sosa

Cousiño 610, departamento 805, Concón, Valparaíso, Chile.

pilarleonm@gmail.com

plante muestra sobrevida a 10 años de 86%, 76% y 55%, en < 20 años, 21-40 años y > 40 años, respectivamente⁴. Las principales causas de morbilidad asociadas a TPH son infecciosas, enfermedad injerto vs huésped (EICH) y en 5%-15% el fallo de implante, que requiere rescate con un segundo TPH^{4,9}.

En pacientes sin DFI o mayores de 40 años, el tratamiento inmunosupresor (TIS) con globulina antitimocítica (GAT) de caballo combinado con ciclosporina A, logra respuesta hematológica (RH) entre 45% y 75% a los seis meses^{3,10,11}. La sobrevida a 5 años alcanza 64%-76%^{10,12}. El registro Europeo de Trasplante también muestra que la edad es un factor pronóstico, con sobrevida a 10 años de 82%, 69% y 58% en < 20 años, 21-40 años y > 40 años, respectivamente⁴. Sin embargo, el TIS, puede no ser curativo, existe riesgo de recaída, falta de respuesta y evolución clonal tardía. La recaída a 5 años varía entre 30%-35% asociada generalmente a discontinuación de ciclosporina^{9,13}. El riesgo de desarrollo de SMD varía entre 15%-20% a 20 años y menos frecuente, leucemia mielóide aguda¹³.

Scheinberg, et al¹⁴, en un estudio randomizado, mostró superioridad de GAT de caballo en comparación con GAT de conejo en primera línea, con RH a 6 meses de 68% vs 37% y sobrevida a 3 años de 96% versus 76%, respectivamente. Sin embargo, esta diferencia no ha sido corroborada por otros estudios^{4,10,11,14}.

En caso de fracaso o recaída post GAT de caballo, se puede utilizar un segundo curso de inmunosupresión con Ig de conejo, o viceversa, con respuestas cercanas a 30% en fracaso a primera línea^{15,16} y 50%-60% en recaída⁴.

Hay escasa información en la literatura nacional sobre AA en adultos, sólo reporte de casos^{17,18,19}.

El objetivo del presente trabajo fue describir las características epidemiológicas, clínicas, respuesta a tratamiento y sobrevida, de pacientes con diagnóstico de aplasia medular severa (AMS) y aplasia medular muy severa (AMMS) tratados en el Hospital del Salvador.

Materiales y Métodos

Pacientes

Estudio descriptivo de una serie de pacientes mayores de 15 años, con AMS y AMMS, diagnóstico realizado entre enero de 1998 y diciembre de 2016, en el Servicio de Medicina, Sección He-

matología del Hospital del Salvador (Centro de Referencia de la I, II y III Regiones y Área Oriente de la Región Metropolitana).

Epidemiología, clínica y laboratorio

Se revisaron fichas clínicas y se registraron antecedentes clínicos y de laboratorio como edad al diagnóstico, género, comorbilidades, sintomatología, hemograma, antígeno de superficie para virus hepatitis B (VHB), anticuerpo antihepatitis C, antígeno virus de inmunodeficiencia humana (VIH), serología para citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (VEB), parvovirus B-19, autoanticuerpos, citometría de flujo para descartar hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), mielograma, cariograma, biopsia de médula ósea y estudio HLA de los hermanos, en < 40 años.

Severidad de la aplasia

Se documentó la severidad de la enfermedad, clasificando los pacientes como AMS con dos de los siguientes criterios (Criterios de Camitta^{20,21}): 1) recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500/ul, 2) recuento de plaquetas < 20.000/ul y recuento de reticulocitos corregido < 1%. Se usó la definición de AMMS si el RAN fue < 200/ul².

Tratamiento

Los pacientes < 40 años con DFI recibieron TPH con acondicionamiento inmunosupresor con GAT de caballo o conejo, según disponibilidad del fármaco en nuestro país y ciclofosfamida 50 mg/kg por 4 días. Para prevenir el rechazo de injerto contra huésped (EICH), se utilizó ciclosporina en dosis de 5 mg/kg/día oral, ajustado para mantener nivel entre 200-350 ng/ml. La ciclosporina se mantuvo al menos 12 meses y luego se redujo lentamente para evitar el rechazo.

Los > 40 años y menores sin DFI, recibieron TIS con GAT de caballo (Merieux) hasta 2007, 15 mg/kg/d infusión intravenoso (iv) en 12-18 h por 5 días y desde 2008 (ATGAM, Pfizer) 40 mg/Kg iv por 4 días, o de conejo (Timoglobulina, Genzyme) 3,5 mg/kg infusión iv por 5 días, según disponibilidad, asociado a ciclosporina en dosis de 5 mg/kg/día oral (200-400 mg/día) ajustado para mantener nivel entre 200-350 ng/ml. La ciclosporina se mantuvo al menos 12 meses y luego se redujo lentamente para evitar recaídas.

Todos los pacientes recibieron transfusión profiláctica de plaquetas para mantener recuento

plaquetario > 10.000/ul (o > 20.000/ul en presencia de fiebre), transfusión de glóbulos rojos para mantener hemoglobina > 7 g/dl y tratamiento antibiótico con evidencia de fiebre y/o signos de infección.

Respuesta

La respuesta se evaluó a los 6 meses y se consideró completa (RC) si: Hb >10 gr/dl, RAN > 1.500/ul y plaquetas > 100.000/ul; parcial (RP) si: RAN > 500/ul y plaquetas > 20.000/ul y refractaria (R) con valores menores^{4,20}. Los pacientes refractarios fueron sometidos a un segundo curso de inmunosupresión.

Análisis estadístico

La sobrevida global (SG) se calculó desde la fecha de diagnóstico hasta el último control, abandono o muerte, usando el método de Kaplan-Meier y las comparaciones a través del test *long-rank*.

El estudio contó con aprobación por el Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Oriente.

Resultados

Cuarenta y siete pacientes cumplieron criterio diagnóstico de AA severa o muy severa y se excluyó cinco por falta de datos.

Las características clínicas de los 42 pacientes evaluados se presentan en la Tabla 1. La mediana de edad al diagnóstico fue 30 años (rango 15-84), con un *peak* de incidencia entre 15-20 años. El 40% (17/42) fue mayor de 40 años; relación hombre/mujer: 1/1,5.

Dos tercios se presentaron como AMS y un tercio como AMMS. Cinco pacientes contaban con antecedente de exposición a tóxicos (pesticidas 2 casos), y drogas de uso recreativo (pasta base de cocaína 2 casos y cocaína 1 caso), tres con antecedente de hepatitis seronegativa previa al diagnóstico, dos embarazo/puerperio, dos fármacos (dipirona y fenitoína) y uno enfermedad autoinmune. En 29 pacientes (69%) no se encontró causa, siendo catalogados como AA idiopática. La serología para VIH y VHB fue negativa en todos los pacientes y positiva para VHC en un paciente. En 53% (18/34) de los casos estudiados se detectó un clon pequeño de HPN por citometría de flujo al diagnóstico. En 1/22 casos con estudio citogenético, se detectó una alteración constitucional (Síndrome de Klinefelter)

y en el resto fue normal. La biopsia de médula ósea (MO) mostró una celularidad < 25% en todos los pacientes.

De los 42 casos evaluables, tres recibieron ciclosporina solamente, por falta de GAT, uno de los cuales obtuvo respuesta completa después de un año. El otro no recibió tratamiento por fallecimiento por infección al mes del diagnóstico.

De los 38 pacientes que recibieron tratamiento según protocolo, en 7 (18%) se realizó TPH con DFI y en 31 (82%) se administró TIS con GAT de caballo o conejo.

En el grupo sometido a TPH con DFI, 5/7 (71%) pacientes presentaron respuesta hematológica a los 6 meses (4 RC y 1 RP), un paciente falleció por una hemorragia intracerebral al segundo mes del trasplante y otro presentó una pérdida del injerto al cuarto mes, requiriendo un segundo trasplante y falleciendo por EICH agudo.

En el grupo sometido a TIS, 16/31 (51,6%) pacientes presentaron respuesta hematológica (7 RC y 9 RP), 9/31 (29%) fueron refractarios y 6/31 (19%) fallecieron antes de documentar la respuesta, cinco por infección y uno por hemorragia.

De los 9 pacientes refractarios, cuatro recibieron una segunda dosis de GAT (dos con respuesta hematológica y dos fallecieron sin respuesta), dos

Tabla 1. Características clínicas de pacientes adultos (n = 42) con aplasia medular adquirida, Hospital del Salvador, Chile

Variables	n (%)
Edad (años), mediana (rango)	30 (15-84)
≤ 40 años	25 (60%)
> 40 años	17 (40%)
Sexo (hombre/mujer)	17/25
Severidad AMS/AMMS	28 (67%)/14 (33%)
Sangrado muco-cutáneo al ingreso	37 (88%)
Sind. anémico al ingreso	31 (74%)
Infección al ingreso	12 (29%)
Hemoglobina (gr/dl)	5,7 (3,0-10,8)
Neutrófilos (ul)	500 (7-4.500)
Plaquetas (ul)	7.000 (1.700-38.000)
Idiopática	29 (69%)
Pequeño clon HPN	18/34 (53%)
Citogenética normal	21/22 (95%)

AMS= Aplasia medular severa; AMMS= aplasia medular muy severa; HPN= Hemoglobinuria paroxística nocturna.

Tabla 2. Características y resultados de pacientes adultos (n = 38) con aplasia medular adquirida, tratados en Hospital del Salvador, Chile

Sexo/edad	Tratamiento	RH 6 meses	Resultado/tiempo seguimiento
1.- H/32	TPH	RHC	Vivo, abandona controles 12 meses
2.- M/19	TPH	RHC	Vivo, en remisión / 80 meses
3.- M/17	TPH	RHC	Vivo, en remisión / 58 meses
4.- M/20	TPH	RHC	Vivo, en remisión / 83 meses
5.- M/24	TPH	REF	Fallece, EICH agudo 2do TPH / 9 meses
6.- M/16	TPH	RHP	Vivo, en remisión/ 32 meses
7.- M/15	TPH	Fallece	Fallece, hemorragia intracerebral / 5 meses
8.- H/19	TIS Caballo	REF	Vivo, logra RHP, en remisión / 139 meses
9.- M/49	TIS Conejo	RHC	Vivo, en remisión / 89 meses
10.- H/29	TIS Conejo	RHC	Vivo, en remisión / 118 meses
11.- H/23	TIS Conejo	REF	Fallece, rechaza 2da dosis TIS / 56 meses
12.- M/42	TIS Caballo	REF	Fallece, abandona controles / 32 meses
13.- H/51	TIS Conejo	RHP	Fallece, recaída 2do TIS / 17 meses
14.- M/54	TIS Conejo	REF	Vivo, 2do TIS, RHP / 40 meses
15.- M/31	TIS Conejo	RHP	Vivo, en remisión/ 39 meses
16.- H/28	TIS Conejo	REF	Fallece, 2do TIS, TPH DFI / 137 meses
17.- H/15	TIS Conejo	REF	Fallece, 2do TIS / 21 meses
18.- M/15	TIS Caballo	RHP	Vivo, en remisión/ 54 meses
19.- M/68	TIS Conejo	REF	Fallece, pancreatitis aguda / 13 meses
20.- H/23	TIS Conejo	REF	Vivo, 2do TIS, TPH DFI, en remisión / 90 meses
21.- M/60	TIS Conejo	RHP	Vivo, en remisión / 123 meses
22.- M/48	TIS Conejo	RHC	Vivo, abandona controles / 3 meses
23.- M/63	TIS Conejo	RHP	Vivo, recaída 2do TIS, en remisión / 106 meses
24.- M/50	TIS Conejo	RHP	Vivo, en remisión / 36 meses
25.- M/17	TIS Caballo	REF	Vivo, esperando 2do TIS / 15 meses
26.- M/41	TIS Caballo	Fallece	Fallece, abandona controles / 3 meses
27.- M/26	TIS Caballo	REF	Vivo, logra RHP / 25 meses
28.- M/37	TIS Caballo	RHC	Vivo, en remisión / 22 meses
29.- M/21	TIS Caballo	Fallece	Fallece / 2 meses
30.- H/20	TIS Caballo	RHC	Vivo, abandona controles / 3 meses
31.- H/27	TIS Caballo	RHC	Vivo, en remisión / 15 meses
32.- M/44	TIS Conejo	Fallece	Fallece / 6 meses
33.- M/67	TIS Conejo	Fallece	Fallece / 1 mes
34.- H/43	TIS Caballo	RHC	Vivo, en remisión/ 6 meses
35.- H/65	TIS Caballo	REF	Fallece / 7 meses
36.- H/56	TIS Conejo	Fallece	Fallece / 2 meses
37.- H/62	TIS Caballo	RHP	Vivo, 2do TIS, en remisión / 228 meses
38.- H/17	TIS Conejo	Fallece	Fallece / 5 meses

TPH= Trasplante de progenitores hematopoyéticos; TIS= Tratamiento inmunosupresor; RH= Respuesta hematológica; RHC= Respuesta hematológica completa; RHP= Respuesta hematológica parcial; REF= Refractario.

abandonaron control, dos fallecieron antes de recibir la segunda dosis y uno se encuentra en espera de recibirlo. En suma, 18/31 (58%) pacientes respondió al TIS, 16 con la primera infusión y dos en una segunda oportunidad.

Al analizar el grupo tratado con inmunosupresión, 18/31 (58%) recibió GAT de conejo y el resto de caballo, según disponibilidad del fármaco. De los pacientes que recibieron globulina de conejo, 8/18 (44%) presentaron respuesta hematológica (RC/RP) a los 6 meses, 6/18 (33%) fueron refractarios y 4/18 (22%) fallecieron antes de documentar respuesta. De los pacientes que recibieron globu-

lina de caballo, 6/13 (46%) presentaron RC/RP a los 6 meses, 5/13 (39%) fueron refractarios y 2/13 (15%) falleció antes de documentar respuesta.

La mediana de seguimiento fue 24 meses (rango 1-228). La SG a 5 años del grupo tratado con TPH DFI fue 71% y del grupo tratado con TIS fue 53% ($p = 0,57$), Figura 1. La SG a 5 años de los pacientes que recibieron GAT de conejo fue 50% y de caballo 56% ($p = 0,49$). Respecto a la severidad de la aplasia, la SG a 5 años en AAMS fue 59% y en AMS 55% ($p = 0,73$), y respecto a la edad, la sobrevida en ≤ 40 y > 40 años, fue 65% y 44%, respectivamente ($p = 0,19$), Figura 2.

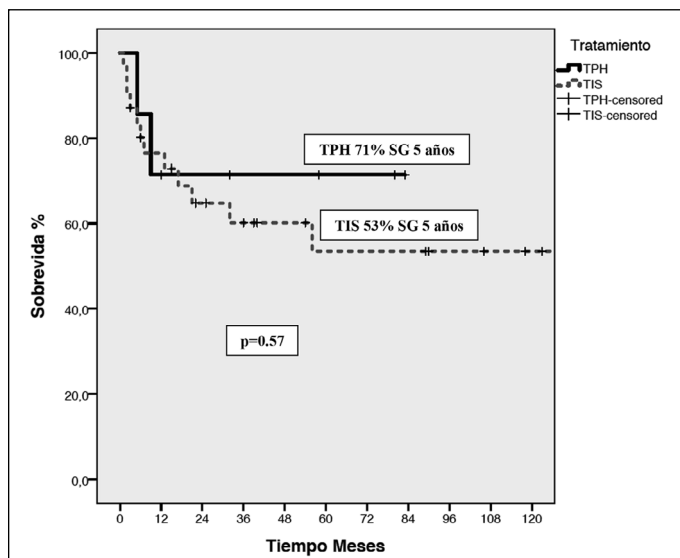


Figura 1. Sobrevida de pacientes con aplasia medular adquirida, según tipo de tratamiento. Curva de Kaplan Meier.

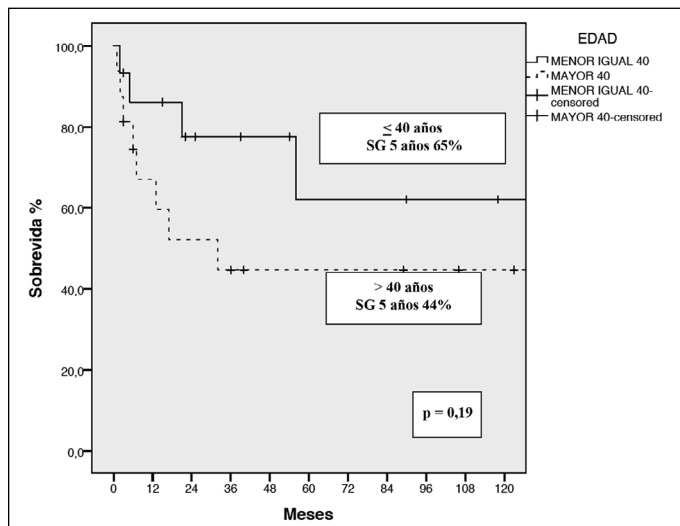


Figura 2. Sobrevida de pacientes con aplasia medular adquirida, tratados con TIS, según grupo etario. Curva de Kaplan Meier.

Discusión

Se presenta una serie de pacientes adultos chilenos con diagnóstico de AAS o AAMS, tratados en el Hospital del Salvador.

Los resultados son similares a la literatura respecto a aquellos que recibieron TPH con DFI, con SG > 70% a 5 años. No es posible evaluar la mortalidad relacionada a trasplante, por el bajo número de casos. Los resultados con TIS fueron inferiores a lo reportado, con rangos que varían en RH entre 60%-70% y SG a 10 años entre 58%-82%, según el grupo etario, en comparación con RH de 58% y SG a 5 años de 53%, observada en nuestra casuística. Una explicación a esta diferencia, con el TIS, se debe probablemente a la elevada mortalidad en los primeros 6 meses (19%) por infecciones, antes de lograr la recuperación hematológica y a pesar del apoyo de antimicrobianos. El uso de una segunda dosis de inmunosupresión se justifica, ya que la mitad de ellos respondió y debiera indicarse precozmente, si no se observa recuperación hematológica a los 3 meses. A nivel nacional, destacan dos publicaciones de series de casos en pacientes pediátricos^{23,24}. Tordecilla et al y Barriga et al., con 7 y 25 niños, respectivamente, 8 casos tratados con TPH y 22 casos con TIS. La sobrevida a 5 años descrita para los pacientes que recibieron TPH fue 71% y 79%, respectivamente, similar a lo descrito en estudios pediátricos internacionales. La RH al tratamiento inmunosupresor también fue baja, 50%, probablemente relacionado a la administración más tardía de tratamiento inmunosupresor, por la dificultad de acceso que ha existido de estos medicamentos. Cabrera et al¹⁷ publicó un reporte de dos adultos tratados en el Hospital del Salvador con TIS, alcanzando ambos respuesta hematológica completa y sobrevida mayor a 10 años.

El *peak* de incidencia se observó en pacientes jóvenes, tal como está descrito.

Igualmente, en la mayoría de los casos, dos tercios, fueron catalogados de causa idiopática²². En nuestra serie, dentro de las causas probables más frecuentes se encontraron las drogas recreativas, como pasta base de cocaína y cocaína, especialmente en jóvenes. Se ha descrito reporte de casos de AAMS con el uso de éxtasis (metanfetamina sintética)²⁵, pero el uso de pasta base de cocaína que contiene solventes orgánicos como querosene y además sustancias alquilantes, monóxido de

carbono, ácido sulfúrico entre otros²⁶ es una droga utilizada en países latinoamericanos por su bajo costo, no ha sido reportada como causa de AA. En la mitad de nuestros casos, se detectó un clon de HPN, cifra concordante con la literatura²⁷⁻³⁰. Estos clones son pequeños y no producen sintomatología específica. En cuanto a su significado pronóstico, algunos estudios³⁰ sugieren que estos pacientes responderían mejor al tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, no hay consenso al respecto.

El estudio citogenético es de utilidad para descartar alteraciones clonales, como mielodisplasia variante hipocelular. Generalmente es normal, pero puede haber anomalías citogenéticas en 6%-10% de los casos³¹. En nuestro estudio, la cifra fue menor, 4,5% y solo una alteración constitucional. Una razón podría estar en la dificultad de obtener metafases en muestras con escasa celularidad.

No hay duda de que, el TPH DFI es el tratamiento de elección en primera línea para pacientes menores de 40 años, con excelente expectativa de vida^{4,5}. Sin embargo, menos de un tercio de pacientes tiene un DFI⁸. Las últimas guías del Grupo Europeo de Trasplante recomiendan una primera dosis de TIS como primera línea en caso de pacientes mayores de 40 años, o que no cuenten con DFI. De no observarse respuesta a los 6 meses se debiera proceder a un trasplante con donante alternativo, que puede ser un donante no relacionado o de cordón umbilical⁴. La sobrevida con estos trasplantes ha mejorado, llegando a cifras comparables a las de un DFI, aunque con mayor riesgo de EICH. El trasplante con donante haploidéntico, se considera aún experimental³².

En cuanto al tratamiento inmunosupresor, ha habido discontinuidad de abastecimiento en nuestro país. Por varios años se dispuso sólo GAT de conejo o sólo de caballo y en los últimos 8 años, de ambos. Esta dificultad, el retraso en el inicio de la terapia, podría explicar en parte los bajos resultados observados en este grupo de pacientes (SG a 5 años 53%).

Uno de los desafíos actuales es garantizar el acceso inmediato a TIS y el uso de una segunda dosis a los 3 a 6 meses en caso de refractariedad, de la otra variedad de GAT.

La optimización de las medidas de soporte durante el período de aplasia, es otro punto importante a considerar, como la hospitalización en

unidades de aislamiento con personal especializado, el soporte antibiótico y transfusional. Es muy probable que los primeros pacientes tratados con TIS de nuestra serie, recibieron un menor soporte que los más recientes, como el ingreso a unidades de aislamiento, o de paciente crítico, apoyo infectológico, entre otras medidas de apoyo. Estas falencias podrían explicar la mortalidad observada. Además, en 2014 se aprobó el uso de Eltrombopag, agonista sintético del receptor de trombopoyetina, en pacientes refractarios³³ que mejora la trombocitopenia y actualmente se evalúa su utilidad en primera línea asociado a TIS⁴.

Conclusión

Los resultados observados en nuestro estudio en AA del adulto que reciben tratamiento con TPH son comparables a la literatura, no así en el grupo tratado con inmunosupresión. Esperamos que un tratamiento inmunosupresor oportuno, y las medidas de soporte estandarizadas, en uso actualmente en nuestro hospital, permitan mejorar los resultados en el grupo de pacientes que no tienen acceso a TPH en primera línea.

Referencias

1. Young N, Calado R, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006; 108: 2509-19.
2. Brodsky R, Jones R. Aplastic anaemia. *Lancet* 2005; 365: 1647-56.
3. Young N. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Educational Program American Society of Hematology 2016.
4. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood* 2017; 129 (11): 1428-36.
5. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2009; 147: 43-70.
6. Storb R, Blume KG, O'Donnell MR, Chauncey T, Forman SF, Deeg HJ, et al. Cyclophosphamide and Antithymocyte Globulin to Condition Patients With Aplastic Anemia for Allogeneic Marrow Transplantations: The Experience in Four Centers. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2001; 7: 39-44.
7. Armand P, Antin JH. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2007; 13: 505-16.
8. DeZern AE and Guinan EC. Therapy for Aplastic Anemia. *American Society of Hematology* 2011, pag 82-3.
9. Peffault de Latour R. Transplantation for bone marrow failure: current issues. Education Program American Society of Hematology 2016.
10. Afable MG, Shaik M, Sugimoto Y, Elson P, Clemente M, Makishima H, et al. Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin in severe aplastic anemia. *Haematologica* 2011; 96 (9): 1269-75.
11. Vallejo C, Montesinos P, Polo M, Cuevas B, Morado M, Rosell A, et al. Bone Marrow Failure Spanish Study Group (Pethema-GETH). Rabbit antithymocyte globulin versus horse antithymocyte globulin for treatment of acquired aplastic anemia: a retrospective analysis. *Ann Hematol* 2015; 94 (6): 947-54.
12. Vaht K, Göransson M, Carlson K, Isaksson C, Lenhoff S, Sandstedt A, et al. Incidence and Outcome in Aplastic Anemia Diagnosed 2000-2011. A Nationwide Swedish Registry Study. *Blood* 2016; 128: 3905.
13. Townsley D, Winkler T. Non-transplant therapy for bone marrow failure. Education Program American Society of Hematology 2016.
14. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 2011; 365 (5): 430-8.
15. Scheinberg P, Nunez O, Young NS. Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2006; 133 (6): 622-7.
16. Scheinberg P, Townsley D, Dumitriu B, et al. Horse antithymocyte globulin as salvage therapy after rabbit antithymocyte globulin for severe aplastic anemia. *Am J Hematol* 2014; 89: 467-9.
17. Cabrera ME, Pinto D. Anemia aplásica adquirida del adulto. Su tratamiento a propósito de dos casos. *Rev Med Chile* 2003; 131: 1439-43.
18. Soto A, Lavados M, Araya F. Rash y anemia aplásica inducidos por fenitoína: caso clínico. *Rev Chil Neuro-psiquiatr* 2011; 49: 171-6.
19. Ruiz C, Monroy T, Montaña N, Lora P, Lamich R, Valderrama A. Aplasia medular asociada al uso de ticlopidina: Report of one case. *Rev Med Chile* 2002; 130: 798-802.
20. Camitta BM, Storb R, Thomas ED. Aplastic anemia (first of two parts): pathogenesis, diagnosis, treatment, and prognosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 645-52.
21. Camitta BM, Storb R, Thomas ED. Aplastic anemia (second of two parts): pathogenesis, diagnosis, treatment, and prognosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 712-8.

22. Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood* 2012; 120: 1185-96.
23. Tordecilla J, Campbell M, Joannon P, Ávila R, Soto V, Rizzardini C. Anemia Aplástica: Experiencia con 7 casos. *Rev Chil Pediatr* 2003; 74: 179-86.
24. Barriga F, Wietstruck A, Becker A, Zúñiga P, Besa de la CP, Álvarez M, et al. Tratamiento de anemia aplásica severa adquirida en pacientes pediátricos con inmunosupresión y trasplante alogénico de precursores hematopoiéticos. *Rev Med Chile* 2007; 135: 1421-8.
25. Clark AD, Butt N. Ecstasy-induced very severe aplastic anaemia complicated by invasive pulmonary mucormycosis treated with allogeneic peripheral blood progenitor cell transplant. *Clinical and Laboratory Haematology* 1997; 19: 279-81.
26. www.senda.gob.cl. Prevención, tratamiento y rehabilitación. Pasta base.
27. Schrezenmeier H, Hertenstein B, Wagner B, Raghavachar A, Heimpel H. A pathogenetic link between aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is suggested by a high frequency of aplastic anemia patients with a deficiency of phosphatidylinositol glycan anchored proteins. *Exp Hematol* 1995; 23: 81-7.
28. Scheinberg P, Marte M, Nunez O, Young NS. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in severe aplastic anemia patients treated with horse anti-thymocyte globulin plus cyclosporine. *Haematologica* 2000; 95: 1075-80.
29. Sugimori C, Chuhjo T, Feng X, et al. Minor population of CD55-CD59-blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. *Blood* 2006; 107: 1308-14.
30. Kulagin A, Lisukov I, Ivanova M, et al. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: results of two-centre prospective study. *Br J Haematol* 2014; 164: 546-54.
31. Keung YK, Pettenati MJ, Cruz JM, Powell BL, Woodruff RD, Buss DH. Bone marrow cytogenetic abnormalities of aplastic anemia. *Am J Hematol*. 2001; 66 (3): 167-71.
32. Bacigalupo A, Sica S. Alternative donor transplants for severe aplastic anemia: current experience. *Seminars Hematol* 2016; 53 (2): 115-9.
33. Lengline E, Drenou B, Peterlin P, Tournilhac O, Abraham J, Berceanu A, et al. Nationwide Survey on the Use of Eltrombopag in Patients with Severe Aplastic Anemia: Report on Behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *Blood* 2016; 128: 2684.