

# **Evaluación del Tratamiento de la Anemia Aplásica Adquirida**

*(VERSION ESPAÑOL – TRADUCIDA DEL INGLÉS)*

## 1. Introducción

La anemia aplásica (AA) es una enfermedad infrecuente que afecta la célula progenitora hematopoyética y se caracteriza clínicamente por pancitopenia, con médula ósea hipocelular y ausencia de infiltración celular anómala o reticulina aumentada en la biopsia de medula ósea (MARSH et al., 2009). Es posible que sea hereditaria, siendo parte de un espectro de manifestaciones clínicas presentes en varios síndromes genéticos, tales como la anemia Fanconi, disqueratosis congénita, síndrome de Schwachman-Diamond y anemia Diamond-Blackfan; o que sea una patología adquirida (SHIMAMURA, 2009).

La última tiene una incidencia de dos millones/personas/año en Europa (YOUNG; CALADO; SCHEINBERG, 2006) y es dos a tres veces más alta en Asia (ISSARAGRISIL et al., 2006). Sin embargo, la incidencia es más baja en Latinoamérica, afectando a 1,6 millones/personas/año (MALUF et al., 2009).

En AA, son atacadas y destruidas las células precursoras hematopoyéticas que expresan el marcador de superficie CD34, o son pocas o ausentes (YOUNG; SCHEINBERG; CALADO, 2008). Aunque está asociada con varios factores causales, tales como drogas y agentes químicos, infecciones virales (ISSARAGRISIL et al., 2006), el embarazo y la fascitis eosinofílica (YOUNG et al., 2008), en la mayoría de los casos no se ha identificado un agente etiológico. La evidencia clínica y de laboratorio apoya la hipótesis que el ataque que sufren las células progenitoras hematopoyéticas se debe en gran parte a una etiología autoinmune (YOUNG, 2002;2006; YOUNG; BACIGALUPO; MARSH, 2010; YOUNG; KAUFMAN, 2008; YOUNG et al., 2008).

El trasplante alogénico de médula ósea (TAMO) suprime el proceso inmunológico a través de altas dosis de quimioterapia citotóxica y proporciona precursores hematopoyéticos

sanos (BRODSKY; JONES, 2005). Por lo tanto, en los pacientes jóvenes (principalmente menores de 40 años) y con enfermedad severa (AAS), definida por la presencia de al menos dos de las tres siguientes características: reticulocitos  $<1\%$  o  $<60 \times 10^9/L$ , plaquetas  $<20 \times 10^9/L$ , neutrófilos  $<0,5 \times 10^9/L$  (CAMITTA et al., 1975); o muy severo (AAMS), definido por neutrófilos  $<0,2 \times 10^9/L$ ; el trasplante de donante familiar idéntico es el tratamiento estándar específico (BACIGALUPO; PASSWEG, 2009; BRODSKY; JONES, 2005; MARSH, 2007; MARSH et al., 2009; SCHEINBERG, 2012; SCHEINBERG; YOUNG, 2012; YOUNG et al., 2010; YOUNG et al., 2006). Sin embargo, solo alrededor de 30 % de estos pacientes tienen un donante que satisface esta condición (BRODSKY; JONES, 2005; YOUNG, 2002).

Para los pacientes con AA adquirida que no son candidatos para trasplante alogénico, se debe usar la inmunosupresión con globulina antitimocítica (ATG, por su sigla en inglés) asociada a la ciclosporina (CSA) (MARSH, 2007; MARSH et al., 2009; YOUNG et al., 2006). La ATG de origen equino demostró tasas de respuesta y supervivencia global más altas comparado con la ATG de origen de conejo en un estudio prospectivo y aleatorio (SCHEINBERG et al., 2011) y por lo tanto es el tratamiento de elección para estos pacientes (DUFOR; SVAHN; BACIGALUPO, 2013; KORTHOFF; BEKASSY; HUSSEIN, 2013; SCHEINBERG, 2012; SCHEINBERG; YOUNG, 2012; SHIN; LEE, 2013). Un estudio retrospectivo brasileño confirmó la superioridad de la ATG de origen equino en relación con la de conejo, en términos de respuesta hematológica (59,5 % x 34,5 %) y supervivencia global de 2 años (78,4 % x 55,4 %) (ATTA et al., 2010; CLE et al., 2018).

Sin embargo, cabe señalar que la ATG de origen equino fue retirada del mercado Brasileiro en 2007 (DUFOR et al., 2011) y desde entonces, varios países dentro de Sudamérica

(entre ellos Brasil), Europa y Asia (ATTA et al., 2010), utilizan la ATG de conejo en el tratamiento de AA a pesar de existir datos que demuestran su inferioridad.

Los pacientes con AA recaída o refractaria a menudo son tratados con ciclos adicionales de ATG (BACIGALUPO; PASSWEG, 2009; BRODSKY; JONES, 2005; MARSH, 2007; MARSH et al., 2009; SCHEINBERG, 2012; SCHEINBERG; YOUNG, 2012; YOUNG et al., 2010; YOUNG et al., 2006). Otros agentes inmunosupresores, como alemtuzumab, por ejemplo, no demostró mejores respuestas hematológicas comparado con ATG (SCHEINBERG et al., 2012). En los pacientes que fracasaron en el tratamiento con la ATG equina de primera línea, la tasa de respuesta al tratamiento de segunda línea, esta vez con ATG de conejo, es solamente de 30 %, mientras que en los pacientes en recaída que recibieron ATG equina, esta tasa aumenta a 65 % (SCHEINBERG; NUNEZ; YOUNG, 2006). Los estudios que examinan el retratamiento con ATG equina son escasos, con un pequeño grupo informando una respuesta de 64 %.

Para los pacientes que fracasaron en el ciclo inicial con ATG de conejo, la respuesta a un segundo ciclo con ATG equino es de sólo 21 % (SCHEINBERG et al., 2014) o alemtuzumab (SCHEINBERG et al., 2012), y la respuesta a un segundo ciclo de ATG de conejo es baja (CLE et al., 2015).

## **2. Justificación del estudio**

En gran parte de los países de Latinoamérica, se llevó a cabo el tratamiento para AA en primeras y segundas líneas con ATG equina hasta mediados del año 2007 cuando fue reemplazado por la ATG de conejo. Además, la disponibilidad de la ATG de conejo es díspar entre países de latinoamérica. Al considerar la inferioridad de ésta en primera línea de

tratamiento, se hace necesario saber el perfil del paciente, los tratamientos disponibles en los diferentes países como también su respuesta, supervivencia y complicaciones.

### **3. Objetivos:**

- **Primarios:** Evaluar el perfil demográfico de los pacientes con anemia aplásica en Latinoamérica; evaluar las características del diagnóstico, implementación de parámetros y disponibilidad de pruebas de laboratorio complementarias; evaluar los tratamientos disponibles y sus respectivas respuestas, tasas de mortalidad y morbilidad.
- **Secundarios:** Evaluar la tasa de respuesta hematológica a los 3 y 6 meses después de los primeros y segundos tratamientos; evaluar el tiempo entre el diagnóstico y el primer tratamiento; evaluar la disponibilidad y el acceso al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; evaluar la supervivencia global, tasa de recaída después de tratamiento, incidencia de infecciones y evolución clonal en pacientes tratados, en primera y segunda líneas.

### **4. Materiales y métodos**

Se incluirá en el estudio a todos los pacientes diagnosticados con AA tratados retrospectivamente en los últimos tres años en varias instituciones latinoamericanas, o en primera o segunda línea, independientemente de la edad, género o etnicidad.

El diagnóstico de AA será revisado y confirmado por la presencia de médula ósea hipocelular (<30 %) con ausencia de fibrosis o infiltración celular anormal en una biopsia de

médula ósea, asociado con la presencia de al menos dos de las siguientes citopenias: 1) hemoglobina <10 g/dL; 2) neutrófilos <1,5 x 10<sup>9</sup>/L; y 3) plaquetas < 50 x 10<sup>9</sup>/L.

#### 4.1 Recolección de datos y análisis

El estudio consistirá en un análisis retrospectivo de los registros médicos del paciente, en formato impreso o electrónico, donde los siguientes datos serán recolectados por el investigador principal:

1. Identificación del paciente: Iniciales de Nombre y Apellido
2. Fecha de Nacimiento \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (DD/MM/AAAA)
3. Sexo

<input type="checkbox"/>	Mujer
<input type="checkbox"/>	Hombre

4. Raza (Todos los que se aplican)

<input type="checkbox"/>	Caucásico
<input type="checkbox"/>	Negro/Africano
<input type="checkbox"/>	Asiático
<input type="checkbox"/>	Amerindios
<input type="checkbox"/>	Mestizo
<input type="checkbox"/>	Otro

5. País de Origen

	Argentina
	Bolivia
	Brasil
	Chile
	Colombia
	Costa Rica
	Ecuador
	Paraguay
	Perú
	Uruguay
	Venezuela

6. ¿En qué ciudad vive el paciente? \_\_\_\_\_

7. Fecha de ingreso al estudio \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_ (DD/MM/AAAA)

8. Fecha de diagnóstico \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_(DD/MM/AAAA)

9. Diagnóstico

	Anemia aplásica severa
	Anemia aplásica muy severa
	Anemia aplásica no severa

10. Resultados de laboratorio:

**a. Hemograma**

Fecha de hemograma \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_(DD/MM/AAAA)

Hemograma en el momento del diagnóstico (incluir números absolutos y no porcentajes)

Leucocitos (x 10<sup>9</sup>/L) \_\_\_\_\_

Hemoglobina \_\_\_\_\_

Plaqueta (x 10<sup>9</sup>/L) \_\_\_\_\_

Recuento de Reticulocitos (absoluto) \_\_\_\_\_

Recuento Diferencial

	Porcentaje, si disponible	No disponible
Linfocitos (%)		
Monocitos (%)		
Eosinófilos (%)		
Basófilos (%)		
Promielocitos (%)		
Blastos (%)		
Neutrófilos (%)		

**b. Citometría de Flujo**

Fecha de HPN \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_(DD/MM/AAAA)

Clones de HPN

	Ausente
	Presente
	No estudiado
	Prueba no disponible

Si hay prueba de HPN, % de clones de HPN \_\_\_\_\_



**c. Biopsia de aspirado de médula ósea**

Fecha de biopsia de médula ósea \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_(DD/MM/AAAA)

Biopsia de médula ósea

	Estudiado
	No estudiado
	Prueba no disponible

Celularidad de médula ósea (%) \_\_\_\_\_

**d. Análisis citogenético/FISH**

	Anormal
	Normal
	No estudiado
	Prueba no disponible

Proporcionar tipo de anomalía citogenética \_\_\_\_\_

**e. Análisis de rompimiento cromosómico de sangre periférica (DEB test)**

	Positivo
	Negativo
	No estudiado
	Prueba no disponible

**f. Longitud telómero de linfocitos de sangre circulante (Flow-FISH)**

	Corto
	Normal
	No estudiado
	Prueba no disponible

11. Exposición previa a potenciales agentes tóxicos (marcar los que se aplica):

<input type="checkbox"/>	Ninguno
<input type="checkbox"/>	Se desconoce
<input type="checkbox"/>	Benceno
<input type="checkbox"/>	Radiación
<input type="checkbox"/>	Pesticidas
<input type="checkbox"/>	Alcoholismo
<input type="checkbox"/>	Uso de drogas/dependencia
<input type="checkbox"/>	Otros Químicos (Especificar)

12. Comorbilidades al momento de hacer el diagnóstico:

<input type="checkbox"/>	Sí
<input type="checkbox"/>	No

¿Cuántas? \_\_\_\_\_

13. ¿La paciente está embarazada?

<input type="checkbox"/>	Sí
<input type="checkbox"/>	No

14. ¿Apoyo transfusional anterior al primer tratamiento?

<input type="checkbox"/>	<5 transfusiones
<input type="checkbox"/>	5-10 transfusiones
<input type="checkbox"/>	11-20 transfusiones
<input type="checkbox"/>	>20 transfusiones

15. Fecha de tratamiento de primera línea \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (DD/MM/AAAA)

16. Tratamiento de primera línea

	ATG Conejo-Ciclosporina
	ATG Equino-Ciclosporina
	ATG (Conejo o Equino)- Ciclosporina-Eltrombopag
	Ciclosporina-prednisona
	Ciclosporina sin prednisona
	Danazol
	Alotrasplante hematopoyético de Células Progenitoras (HSCT)
	Otro

En el caso de alotrasplante (HSCT), indicar tipo de donante (seleccionar uno):

	Donante familiar HLA- idéntico
	Donante familiar HLA-haploidentico
	Donante no emparentado HLA-idéntico
	Donante no emparentado HLA-haploidentico
	Donante de cordón
	Haploidentico
	Otro

Fecha del trasplante \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (DD/MM/AAAA)

Nombre del centro en que fue realizado: \_\_\_\_\_

17. Respuesta a tratamiento de primera línea

	Respuesta Completa
	Respuesta Parcial
	No hay Respuesta

18. Fecha de evaluación del primer tratamiento \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_(DD/MM/AAAA)

19. Nivel de ferritina después de 10 o más transfusiones ( $\mu\text{g/L}$ ) \_\_\_\_\_

20. Terapia de Quelación (en cualquier momento)

	Sí
	No

21. Fecha de recaída \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (DD/MM/AAAA)

22. Fecha de tratamiento de segunda línea: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (DD/MM/AAAA)

23. Tratamiento de segunda línea

	ATG Conejo-Ciclosporina
	ATG Equino-Ciclosporina
	ATG (Conejo o Equino)- Ciclosporina-Eltrombopag
	Ciclosporina-prednisona
	Ciclosporina sin prednisona
	Danazol
	Alotrasplante de Células Madre
	Otro

24. Respuesta a tratamiento de segunda línea

	Respuesta Completa
	Respuesta Parcial
	No hay Respuesta

25. Fecha de evaluación de tratamiento de segunda línea: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (DD/MM/AAAA)

26. Estado vital en última consulta

	Vivo, en respuesta completa
	Vivo con respuesta parcial
	Vivo en recaída
	Fallecido

27. ¿El paciente desarrolló evolución clonal?

	Sí
	No

Si la respuesta es "sí", ¿Qué tipo de evolución clonal?

	Anormalidad citogenética
	Síndrome mielodisplásico
	Leucemia mieloide aguda
	HPN

Especifique el tipo de anomalía citogenética (e.g., monosomía 7, trisomía 8, 20q, 13q etc.) \_\_\_\_\_

Fecha de evolución clonal \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (DD/MM/AAAA)

28. Fecha de última consulta o fallecimiento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (DD/MM/AAAA)

29. Causa de fallecimiento

	Infección relacionada con AA
	Sangrado relacionado con AA
	Complicación relacionada con el tratamiento
	Mortalidad relacionada con el trasplante
	Recaída
	Progresión clonal
	Mielodisplasia
	Leucemia
	Otro

Los datos recolectados serán colocados directamente en un archivo digital protegido por contraseña y específico para este proyecto (planilla Excel), que solo puede ser accedido por el investigador principal. Los archivos digitales con los datos del estudio serán almacenados en un computador, equipado con un sistema antirrobo y también protegido por una contraseña conocida solamente por el investigador principal y supervisor, y guardado por 5 años después del término de la investigación, de acuerdo a la resolución CNS 466 del 12 de diciembre de 2012.

#### 4.1. Análisis estadístico

El análisis estadístico se hará utilizando el software de estadísticas STATA, versión 10.1,

comparando las diferentes variables siendo estudiado, entre los diferentes tratamientos o en primera o segunda línea, usando métodos estadísticos paramétricos (t student), para variables con distribución normal, y no-paramétricos (chi cuadrado), para los otros variables. El análisis de supervivencia se hará por Kaplan-Meier.

#### **4.2. Aspectos éticos**

No se hará ninguna intervención con los pacientes en este estudio.

El riesgo principal para los participantes de este estudio será relacionado con su privacidad y la confidencialidad de la información obtenida de sus registros médicos. Para minimizar esto, todos los datos serán almacenados digitalmente y mantenidos en confidencia, siendo accesible solamente al investigador principal, como se describió anteriormente en el punto 4.1, y divulgado sin referirse a la identidad del paciente. Solamente el registro del paciente, no su nombre, será recolectado e ingresado en la planilla digital. En el presente estudio, los pacientes serán identificados por un número específicamente establecido para este protocolo y una tabla que vincula el número del estudio del paciente con su identificación a través del registro de su ingreso en la institución de salud. Esta información se guardará en un archivo digital separado, también con contraseña y acceso solamente para el investigador principal.

No habrá beneficio individual para los participantes del estudio. Sin embargo, se prevé un beneficio colectivo como resultado del análisis respecto a la eficacia y efectos secundarios entre los dos tipos de tratamiento de AA que se estudia, ayudando a tomar mejores decisiones

en cuanto a un mejor tratamiento y la elaboración de normas para el tratamiento de pacientes con AA en países de la región.

El formulario de consentimiento informado (TCLE) podrá encontrarse en el anexo de este proyecto. Sin embargo, será inviable obtener TCLEs de todos los pacientes dado el alto índice de mortalidad entre los pacientes con AA, alcanzando 44 % en 2 años (ATTA et al., 2010), y el hecho que **NOMBRE DE INSTITUCIÓN/HOSPITAL** el servicio de referencia para el tratamiento de AA y esto significa que muchos pacientes hacen seguimiento en otras instituciones después de haber sido tratado con ATG en nuestro servicio. Por lo tanto, el TCLE se aplicará a los pacientes que siguen siendo tratados en nuestra institución y pueden ser contactados.

## 5. Referencias

ATTA, E. H. et al. Comparison between horse and rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment for patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study. **Ann Hematol**, v. 89, n. 9, p. 851-9, Sep 2010.

BACIGALUPO, A. et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party. **Br J Haematol**, v. 70, n. 2, p. 177-82, Oct 1988.

BACIGALUPO, A.; PASSWEG, J. Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia. **Hematol Oncol Clin North Am**, v. 23, n. 2, p. 159-70, Apr 2009.

BRODSKY, R. A.; JONES, R. J. Aplastic anaemia. **Lancet**, v. 365, n. 9471, p. 1647-56, May 7-13 2005.

CAMITTA, B. M. et al. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. **Blood**, v. 45, n. 3, p. 355-63, Mar 1975.

DUFOUR, C. et al. Rabbit ATG for aplastic anaemia treatment: a backward step? **Lancet**, v. 378, n. 9806, p. 1831-3, Nov 26 2011.

DUFOUR, C.; SVAHN, J.; BACIGALUPO, A. Front-line immunosuppressive treatment of acquired aplastic anemia. **Bone Marrow Transplant**, v. 48, n. 2, p. 174-7, Feb 2013.

ISSARAGRISIL, S. et al. The epidemiology of aplastic anemia in Thailand. **Blood**, v. 107, n. 4, p. 1299-307, Feb 15 2006.

KORTHOF, E. T.; BEKASSY, A. N.; HUSSEIN, A. A. Management of acquired aplastic anemia in children. **Bone Marrow Transplant**, v. 48, n. 2, p. 191-5, Feb 2013.

MALUF, E. et al. Incidence and risk factors of aplastic anemia in Latin American countries: the LATIN case-control study. **Haematologica**, v. 94, n. 9, p. 1220-6, Sep 2009.

MARSH, J. C. Treatment of acquired aplastic anemia. **Haematologica**, v. 92, n. 1, p. 2-5, Jan 2007.

MARSH, J. C. et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. **Br J Haematol**, v. 147, n. 1, p. 43-70, Oct 2009.

SCHEINBERG, P. Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, v. 2012, p. 292-300, 2012.



SCHEINBERG, P. et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. **N Engl J Med**, v. 365, n. 5, p. 430-8, Aug 4 2011.

SCHEINBERG, P. et al. Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naive, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia. **Blood**, v. 119, n. 2, p. 345-54, Jan 12 2012.

SCHEINBERG, P.; NUNEZ, O.; YOUNG, N. S. Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia. **Br J Haematol**, v. 133, n. 6, p. 622-7, Jun 2006.

SCHEINBERG, P. et al. Horse antithymocyte globulin as salvage therapy after rabbit antithymocyte globulin for severe aplastic anemia. **Am J Hematol**, v. 89, n. 5, p. 467-9, May 2014.

SCHEINBERG, P.; YOUNG, N. S. How I treat acquired aplastic anemia. **Blood**, v. 120, n. 6, p. 1185-96, Aug 9 2012.

SHIMAMURA, A. Clinical approach to marrow failure. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, p. 329-37, 2009.

SHIN, S. H.; LEE, J. W. The optimal immunosuppressive therapy for aplastic anemia. **Int J Hematol**, v. 97, n. 5, p. 564-72, May 2013.

YOUNG, N. S. Acquired aplastic anemia. **Ann Intern Med**, v. 136, n. 7, p. 534-46, Apr 2 2002.

\_\_\_\_\_. Pathophysiologic mechanisms in acquired aplastic anemia. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, p. 72-7, 2006.

YOUNG, N. S.; BACIGALUPO, A.; MARSH, J. C. Aplastic anemia: pathophysiology and treatment. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 16, n. 1 Suppl, p. S119-25, Jan 2010.

YOUNG, N. S.; CALADO, R. T.; SCHEINBERG, P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. **Blood**, v. 108, n. 8, p. 2509-19, Oct 15 2006.

YOUNG, N. S.; KAUFMAN, D. W. The epidemiology of acquired aplastic anemia. **Haematologica**, v. 93, n. 4, p. 489-92, Apr 2008.

YOUNG, N. S.; SCHEINBERG, P.; CALADO, R. T. Aplastic anemia. **Curr Opin Hematol**, v. 15, n. 3, p. 162-8, May 2008.

**ANEXO I – Formulario de Consentimiento Informado (TCLE) para pacientes que aún se están tratando en [NOMBRE DE INSTITUTO/HOSPITAL]**

## INTRODUCCIÓN

Le invitamos a participar en una investigación en [NOMBRE DE INSTITUTO/HOSPITAL]

Primero, queremos informarle que:

- Su participación en este estudio de [NOMBRE DE INSTITUTO/HOSPITAL] es completamente voluntario.
- Puede elegir no participar en el estudio y si ha acordado participar, puede retirarse en cualquier momento. En este caso, no habrá castigo financiero ni pérdida de ningún beneficio ni servicio que le corresponda en el en [NOMBRE DE INSTITUTO/HOSPITAL]
- No habrá beneficio directo por participar en esta investigación. Este estudio nos ayudará a ampliar nuestros conocimientos sobre el tratamiento para la Anemia Aplásica, permitiéndonos ayudar a otros pacientes en el futuro.

Segundo, es importante recordar que algunas personas puedan tener creencias personales, religiosas o éticas que puedan limitar o prohibir su participación en estudios o investigaciones médicos. Si es su caso, por favor discútalos con su médico antes de acordar participar en el estudio.

Ahora vamos a describir esta investigación. Antes de decidir, por favor tome el tiempo para hacer preguntas y discutir cualquier duda que haya surgido después de hablar con el equipo de investigación de [NOMBRE DE INSTITUTO/HOSPITAL], familia, amigos, su doctor o algún otro profesional de la salud.

### 1. ¿Qué es la Anemia Aplásica?

En la médula ósea, que está ubicada dentro de los huesos más grandes de nuestros cuerpos, hay células madre que producen todas las células en nuestra sangre (glóbulos rojos, blancos y plaquetas). La anemia aplásica es una enfermedad de la médula ósea en que existen pocas células madre y por ende tiene poca producción de células de la sangre y esto produce los síntomas de la enfermedad.

La anemia, por ejemplo, es la disminución en la cantidad de los glóbulos rojos. La disminución de los glóbulos blancos deja a la persona con las defensas bajas y con más riesgo de sufrir infecciones. La disminución de las plaquetas aumenta el riesgo de sangrado.

El tratamiento para la Anemia Aplásica es el trasplante de médula ósea pero solamente 30 % de estos pacientes encuentran donantes de médula ósea compatibles. Se puede tratar con drogas inmunosupresores como la ciclosporina y GAL (globulina anti-linfocito), pero muchos pacientes no responden o la enfermedad vuelve.

## **2. ¿Por qué se está realizando este estudio?**

Para los pacientes con Anemia Aplásica que no encuentran donantes de médula ósea compatibles, el mejor tratamiento es la asociación de GAL (globulina anti-linfocito) con ciclosporina. Hay dos tipos de GAL: una que se produce en caballos que se llama GAL equina y otro que se produce en conejos llamado GAL de conejo. Diferentes investigaciones conducidas en otros países demuestran que la GAL equina tiene buenos resultados en el tratamiento de la Anemia Aplásica y es la que más se utiliza junto con la ciclosporina para tratar esta enfermedad.

## **3. ¿Cómo se realizará el estudio?**

El estudio se realizará al evaluar los datos de sus fichas médicas y los resultados de los exámenes que Ud. ha realizado durante su tratamiento en este hospital. Si acepta participar en este estudio, nos autoriza consultar la información que está guardado en sus registros médicos del hospital. Solamente podrá acceder a esta información el investigador, [NOMBRE], y hará una comparación con otros pacientes.

No se divulgará su nombre ni ninguna otra información que podría identificarle.

## **4. ¿Qué evaluación médica se requiere para participar en el estudio?**

No se realizará ninguna evaluación médica. Sólo le revisaremos sus registros médicos.

## **5. ¿Recibirá algún medicamento en este estudio?**

No. No se administrará ningún medicamento en este estudio. Sólo le revisaremos sus registros médicos.

## **6. ¿Se realizará algún examen adicional?**

No. No se realizará ningún examen adicional en este estudio. Sólo le revisaremos los resultados de los exámenes que se realizaron anteriormente durante su tratamiento en este hospital y que están guardados en su ficha médica.

## 7. ¿Qué riesgos o malestares se puede esperar?

Los riesgos y malestares a que puedan estar expuestos en este estudio están relacionado con su privacidad y la pérdida de confidencialidad de su información médica. Para reducir estos riesgos, solamente el investigador, [NOMBRE], tendrá acceso a sus fichas médicas y toda la información recolectada será almacenada en un computador protegido por una contraseña. Ud. será identificado por un número y no habrá una conexión con su nombre.

## 8. ¿Se le informará los resultados de la investigación?

No, no será informado de los resultados automáticamente, pero si tiene interés en saber los resultados de la investigación, puede contactarse con [NOMBRE(S) DE INVESTIGADORES] de [NOMBRE DE INSTITUCION/HOSPITAL] a [NUMERO TELEFÓNICO].

## 09. ¿Hay algún beneficio al participar en el estudio?

No habrá beneficio individual para los participantes. Este estudio nos permitirá aumentar nuestro conocimiento científico sobre el tratamiento de la Anemia Aplásica y nos puede servir para ayudar a otras personas y pacientes en el futuro.

No habrá costos por participar en este estudio.  
Tampoco recibirá dinero.

## 10. Tomando la decisión

Este documento describe para usted los hechos de esta investigación clínica. Si tiene alguna pregunta, siéntase libre de hacer sus preguntas al investigador para tomar una decisión consciente y bien informado. Recibirá una copia de este documento para su archivo personal.

### OTRA INFORMACIÓN IMPORTANTE

**1. Confidencialidad.** Cuando se publican los resultados de cualquier trabajo de investigación de [NOMBRE DE INSTITUO/HOSPITAL], en revistas médicas o científicas o en congresos médicos, no se identifica a las personas que participaron. [NOMBRE DE INSTITUO/HOSPITAL], no entregará ninguna información sobre su participación en el estudio sin su permiso por escrito.

**2. Preguntas.** Este proyecto de investigación fue aprobado y será supervisado por el [NOMBRE DE COMITÉ DE ÉTICA/IRB], que es la autoridad responsable de evaluar si la investigación es apropiada y ética, aprobando o no su realización. Si haya alguna duda respecto a la ética de esta investigación, puede contactar el Comité Ética en: [DIRECCIÓN, TELÉFONO, CORREO ELECTRÓNICO].



**7. ANEXO II - Justificación para la **eximición** del formulario de consentimiento informado (TCLE) para pacientes que actualmente no están en tratamiento en [NOMBRE DE INSTITUO/HOSPITAL],**

Este estudio es un análisis retrospectivo de los registros médicos y de laboratorio de pacientes con Anemia Aplásica, recibiendo tratamiento inmunosupresor con globulina antitimocítica (ATG) en nuestra institución. No se realizará intervención alguna en nuestros participantes.

Considerando: 1) que la Anemia Aplásica es una enfermedad seria, con una alta tasa de mortalidad, que puede alcanzar cerca al 50 % en 5 años; 2) que de [NOMBRE DE INSTITUO/HOSPITAL], es un servicio nacional de referencia para el tratamiento de AA con muchos pacientes recibiendo tratamiento de seguimiento en otras instituciones después de ser tratado con ATG en nuestro servicio; y 3) que los registros con contactos de parientes de pacientes fallecidos e incluso pacientes y/o parientes de pacientes que ya no reciben tratamiento en nuestro hospital son muchas veces incompletos u obsoletos, se hace impráctico obtener el formulario de consentimiento informado (TCLE) de todos los pacientes tratados con ATG en nuestra institución y consecuentemente, en el estudio.

La Resolución 466/12 es explícita respecto al TCLE, destacando que los derechos de los participantes de investigaciones deben ser protegidos al estar el paciente sujeto a cualquier procedimiento que involucra su participación.

Según esta Resolución, *“En los casos que es impráctico conseguir el Formulario de Consentimiento Informado o que esta adquisición compromete seriamente la privacidad y*

*confidencialidad de los datos del participante o los vínculos de confianza entre el investigador e investigado, la carta de renuncia del TCLE será justificablemente solicitada por el investigador responsable por el Sistem CEP/CONEP para su consideración, sin perjuicio al subsecuente proceso de clarificación." (CNS Resolution 466/12-IV.8).*

Por este motivo, solicitamos formalmente ser eximidos del TCLE para aquellos pacientes fallecidos o que ya no siguen en tratamiento en nuestra institución y no se ha podido contactar a través de la dirección o números de teléfono registrados en los archivos de **[NOMBRE DE INSTITUO/HOSPITAL]**.

Reiteramos que toda la información recolectada será almacenada en forma confidencial de manera electrónica estandarizada y protegida con acceso sólo para el investigador principal, que incluye información sobre diagnóstico, factores de pronóstico, resultados clínicos y de tratamiento; y que no existirá identificación de los sujetos de investigación.