



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Prevalencia y caracterización de clonas de HPN en
pacientes con aplasia medular diagnosticados en el
Hospital Nacional Dos de Mayo entre los años 2012-
2022 y su relación con el grado de severidad al
diagnóstico y respuesta al tratamiento**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en
Hematología

AUTOR

Julio Andres VEGA CORDOVA

ASESOR

Dr. David Alberto DIAZ ROBLES

Lima - Perú

2024



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Vega J. Prevalencia y caracterización de clonas de HPN en pacientes con aplasia medular diagnosticados en el Hospital Nacional Dos de Mayo entre los años 2012-2022 y su relación con el grado de severidad al diagnóstico y respuesta al tratamiento [Proyecto de Investigación de Segunda Especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2024.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	JULIO ANDRES VEGA CORDOVA
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	47448555
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-9644-3986
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	DAVID ALBERTO DIAZ ROBLES
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	29610272
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-3256-1764
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	OSCAR EMILIO RUIZ FRANCO
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07214991
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	CARLOS ALBERTO DELGADO SILVA
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10474237
Datos de investigación	
Línea de investigación	B.1.6.1 Factores de riesgo. Prevención y tratamientos: Neoplasia, Diabetes, Salud Mental, Enfermedades Cardiovasculares.

Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Autofinanciado
Ubicación geográfica de la investigación	País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Cercado de Lima Lugar: Hospital Nacional Dos de Mayo Dirección: Parque "Historia de la Medicina Peruana", S/N, Av. Miguel Grau 13, Lima 15003 Latitud: -12.05651 Longitud: -77.01608
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2012-2022
URL de disciplinas OCDE	Medicina Clínica, Hematología. https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.06



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América



Facultad de Medicina
Vicedecanato de Investigación y Posgrado

PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA HUMANA

INFORME DE CALIFICACIÓN

MÉDICO: VEGA CORDOVA JULIO ANDRES

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

“PREVALENCIA Y CARACTERIZACIÓN DE CLONAS DE HPN EN PACIENTES CON APLASIA MEDULAR DIAGNOSTICADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO ENTRE LOS AÑOS 2012- 2022 Y SU RELACIÓN CON EL GRADO DE SEVERIDAD AL DIAGNÓSTICO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO”

AÑO DE INGRESO: 2020

ESPECIALIDAD: HEMATOLOGIA

SEDE: HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO

Lima 01 de enero de 2024

Doctor

JESÚS MARIO CARRIÓN CHAMBILLA

Coordinador del Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

El comité de la especialidad de HEMATOLOGÍA

ha examinado el Proyecto de Investigación de la referencia, el cual ha sido:

SUSTENTADO Y APROBADO



OBSERVADO



OBSERVACIONES:

REALIZAR Y RESPONDER

NOTA:

20

C.c. UPG

Comité de Especialidad
Interesado

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN MARCOS
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POST GRADO
Programa de Segunda Especialización en Medicina
Dr. OSCAR EMILIO RUIZ FRANCO
CMP 17714 RNE 7951
Presidente de Comité de la Especialidad Hematología

Dr. OSCAR EMILIO RUIZ FRANCO
COMITÉ DE LA ESPECIALIDAD DE
HEMATOLOGIA



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

Universidad del Perú. Decana de América

FACULTAD DE MEDICINA

Vicedecanato de Investigación y Posgrado



CERTIFICADO DE SIMILITUD

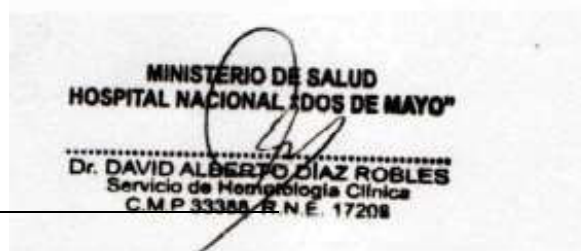
Yo, DAVID ALBERTO DIAZ ROBLES, en mi condición de asesor según consta Dictamen N° 002516-2023-UPG-VDIP-FM/UNMSM de aprobación del proyecto de investigación, cuyo título es “PREVALENCIA Y CARACTERIZACIÓN DE CLONAS DE HPN EN PACIENTES CON APLASIA MEDULAR DIAGNOSTICADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO ENTRE LOS AÑOS 2012-2022 Y SU RELACIÓN CON EL GRADO DE SEVERIDAD AL DIAGNÓSTICO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO”, presentado por el médico JULIO ANDRES VEGA CORDOVA para optar el título de segunda especialidad Profesional en HEMATOLOGÍA CLÍNICA CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud del Proyecto de investigación. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de 10% de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su publicación en el repositorio institucional.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención título de la especialidad correspondiente.

Firma del Asesor _____

DNI: 29610272

Nombres y apellidos del asesor: DAVID ALBERTO DIAZ ROBLES



I. CAPÍTULO I:

DATOS GENERALES

1.1 TÍTULO

“PREVALENCIA Y CARACTERIZACIÓN DE CLONAS DE HPN EN PACIENTES CON APLASIA MEDULAR DIAGNOSTICADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO ENTRE LOS AÑOS 2012-2022 Y SU RELACIÓN CON EL GRADO DE SEVERIDAD AL DIAGNÓSTICO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO ”

1.2 ÁREA DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación se realizará como un estudio descriptivo.

1.3 AUTOR RESPONSABLE DEL PROYECTO

Médico Residente Julio Andres Vega Cordova

1.4 ASESOR

Dr. David Diaz Robles

1.5 INSTITUCIÓN

Hospital Nacional Dos de Mayo – Servicio de Hematología

1.6 ENTIDADES O PERSONAS CON LAS QUE SE COORDINARÁ EL PROYECTO

Dr. Oscar Emilio Ruiz Franco

1.7 DURACIÓN

Tiempo de realización es de 6 meses

1.8 CLAVE DEL PROYECTO

Casística sobre aplasia medular en el Hospital Nacional Dos de Mayo y experiencia en el manejo de la misma.

II. CAPÍTULO II: PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1.1 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

La anemia aplásica es una forma de insuficiencia de la médula ósea que se caracteriza por su alta mortalidad.

Tiene diversas causas, sin embargo, la mayoría de las veces se origina debido a una lesión inmunitaria que conllevaría a la destrucción de las células madre hematopoyéticas multipotentes. Es por esta razón que la mayoría de tratamientos no definitivos están orientados a la inmunosupresión. ¹

Por otro lado, esta afectación de la médula ósea en los casos de aplasia medular, predispone a evolución clonal, sobre todo en aquellos pacientes que han sido tratados previamente con terapia inmunosupresora. ¹⁷

La evolución clonal hacia Leucemia Mieloide Aguda, Síndrome Mielodisplásico o incremento de un clon HPN con evidencia de hemólisis en 5 a 10 años posteriores al diagnóstico, se puede observar hasta en 15% de los pacientes con aplasia medular. Los mecanismos etiológicos que expliquen este suceso aún se encuentran en estudio. ³

Actualmente, no se ha comprobado de que alguno de los agentes que comprenden la terapia de primera línea, incrementen la prevalencia de evolución clonal. Sin embargo, se ha evidenciado que los pacientes más propensos a desarrollar progresión clonal son aquellos que no pudieron lograr remisión completa con la terapia inmunosupresora o que presentan refractariedad a la misma. ⁴

La evolución clonal de HPN en pacientes con aplasia medular se origina por una mutación en el gen PIGA en las stem cells.¹⁶

Las células afectadas por dicha mutación desarrollan una extensión clonal, que en la actualidad no está bien definida. Sin embargo, se conoce que la repercusión clínica más importante de la HPN es la hemólisis inducida por la activación del complemento sobre la membrana de los eritrocitos, debido a que las proteínas reguladoras CD55 y CD59 no se encuentran presentes.³

El cuadro hemolítico puede asociarse a complicaciones trombóticas, las cuales van a representar la principal causa de mortalidad en estos pacientes. El manejo actual de HPN se enfoca en el uso de anticuerpos monoclonales que van a tener como objetivo bloquear la cascada del complemento, sin embargo el uso de estos agentes en pacientes con aplasia medular que desarrollaron clones HPN aún se encuentra en estudio.⁹

Por lo tanto determinar el papel de los clones HPN en la aplasia medular como factor pronóstico del tratamiento inmunosupresor es un tema de debate.

2.1.2 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

2.1.2.1 ANTECEDENTES

Arenas Mantilla (2014) Un estudio descriptivo de 38 pacientes diagnosticados de aplasia medular que fueron estudiados para HPN por citometría de flujo, desarrollado en la Universidad Nacional de Colombia, describió las características de los clones HPN que presentaron estos pacientes. Para ello usaron como herramientas los informes de citometría de flujo para HPN y las historias clínicas y recolectaron datos específicos en fichas.

Los resultados revelaron la presencia de clones HPN en el 60 % de pacientes, siendo los casos de aplasia medular muy severa los más afectados ya que se encontraron hasta en un 75 %. El tamaño de los clones variaba entre 0% a 19% en eritrocitos, 0,1–98%) en monocitos y 0,1–99% en granulocitos.

También evaluaron la respuesta a la terapia inmunosupresora y evidenciaron que aquellos pacientes que no desarrollaron clones HPN presentaban una mayor tasa de respuesta (100%) frente a una tasa de respuesta de 70% que correspondía a aquellos pacientes que presentaban clones de HPN.

Por lo que concluyeron que es frecuente la progresión clonal en pacientes con aplasia medular y esta frecuencia tiene una relación directa con el grado de severidad de la aplasia medular al momento del diagnóstico.

A pesar de encontrar diferentes tasas de respuesta al tratamiento mencionan que los resultados no son concluyentes para valorar la relación entre la respuesta a la terapia inmunosupresora y la presencia de clones HPN.

Zin XHao y col (2015) en un estudio realizado: El papel de los clones de hemoglobinuria paroxística nocturna en respuesta a la terapia inmunosupresora de pacientes con aplasia medular grave. Evaluaron las respuestas hematológicas a la terapia inmunosupresora en pacientes con aplasia medular grave con presencia o no de un clon de HPN. Los resultados fueron: De 97 pacientes con anemia aplásica que recibieron terapia inmunosupresora de primera línea entre enero y diciembre de 2011, 24 % presentaban un clon de HPN antes del tratamiento, con un tamaño de clon medio del 7,82 % (rango 1,19-45,46 %).

Las tasas de respuesta a terapia inmunosupresora para pacientes con o sin un clon de HPN fueron 66,7 y 50,7 % ($P < 0,172$), 79,2 y 57,5 % ($P < 0,057$) y 79,2 y 67,1 % ($P < 0,264$) a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente. La tasa combinada de respuestas parciales completas y buenas difirió entre pacientes con o sin un clon de HPN: de manera insignificante a los 3 meses (41,7 frente a 21,9 %, $P < 0,058$), pero significativamente a los 6 (66,7 frente a 31,5 %, $P < 0,002$) y 12 (75,0 frente a 46,6 %, $P < 0,015$) meses. Además en el análisis se reveló que un recuento de neutrófilos previo al tratamiento de $>0,2 \times 10^9/L$ es indicativo de una mejor respuesta, mientras que la presencia de un clon de HPN predice una tasa combinada más alta de respuestas parciales completas y buenas. Lo que este estudio demostró fue que la presencia de un clon de HPN podría predecir una mejor respuesta hematológica.¹⁸

Phillip Scheinberg y col. (2010): Clones de HPN en pacientes con aplasia medular grave tratados con globulina antitimocítica de caballo más ciclosporina.

Realizaron un análisis retrospectivo de clones de HPN identificados por citometría de flujo en 207 pacientes con aplasia medular grave que recibieron terapia inmunosupresora con un esquema de globulina antitimocítica equina más ciclosporina entre años 2000 y 2008.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes: Se detectaron clones HPN en 83 (40%) pacientes antes del tratamiento, y el tamaño promedio del clon fue del 9,7% (rango 3,5-29). En pacientes sin un tratamiento previo con un clon detectable, la identificación de un clon después de la terapia inmunosupresora fue poco frecuente, y en la mayoría de los pacientes con terapia previa y presencia de clon HPN, el tamaño del clon disminuyó después de la terapia inmunosupresora. Sin embargo, en 30 pacientes se observó un incremento en el tamaño de los clones

posterior a la terapia inmunosupresora. La mayoría de los pacientes con un clon de HPN detectado tras la terapia inmunosupresora no presentaron elevación de lactato deshidrogenasa, tampoco se evidenció cuadros hemolíticos ni trombosis, por lo cual no requirieron anticoagulación y/o eculizumab. 7 pacientes requirieron terapia para los síntomas y signos clínicos de HPN, en estos si se evidenció lactato deshidrogenasa elevada y un tamaño de clon superior al 50%. De todos los pacientes, 18 (8,6%) de ellos tenían un clon superior al 50%. Concluyeron que la presencia de un clon de HPN en la anemia aplásica grave se asocia con una baja morbilidad y mortalidad, y rara vez se requieren terapias dirigidas para tratar la hemoglobinuria paroxística nocturna clínica. ⁴

2.1.3 FUNDAMENTOS

2.1.3.1 MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

La aplasia medular es una entidad que se incluye dentro del grupo de fallas medulares, se caracteriza por una médula ósea con marcada hipocelularidad y afectación de por lo menos 2 linajes celulares. ⁴

ETIOPATOGENIA

Su origen se relaciona principalmente a un mecanismo autoinmune caracterizado por la activación de células T citotóxicas, lo cual conlleva a la destrucción de stem cells. ⁵

Además se vienen estudiando algunas mutaciones que han sido detectadas para poder evaluar su valor pronóstico.

Es importante indagar sobre exposición previa a componentes químicos y uso de fármacos durante los últimos 6 meses.

Algunos agentes relacionados son:

Benceno y derivados (el más asociado), pesticidas agrícolas, lubricantes, algunas drogas recreacionales como anfetaminas y éxtasis.⁶

Fármacos: Antibióticos como cloranfenicol, sulfonamidas, antiinflamatorios no esteroideos, anticonvulsivantes como fenitoína, carbamazepina, antitiroideos como tapasol, antidepresivos como quetiapina, antimaláricos como la cloroquina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

- Palidez severa
- Sangrado piel y mucosas
- Fiebre (infecciones a repetición)
- Ausencia de visceromegalia

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y CLASIFICACIÓN POR SEVERIDAD

TABLA 1			
SERIE	APLASIA NO SEVERA	APLASIA SEVERA	APLASIA MUY SEVERA
ERITROIDE	Hb < 10 gr/dL	reticulocitos < 60000	reticulocitos < 60000
GRANULOCÍTICA	500 - 1500	200-500	<200
PLAQUETARIA	20000 - 50000	<20000	<20000
CELULARIDAD: < 25%			

Los exámenes a realizarse ante la sospecha de aplasia medular incluyen:⁸

- Hemograma completo (incluir reticulocitos y frotis de sangre periférica).

- Bioquímica sérica: urea, creatinina, lactato deshidrogenasa bilirrubina total y fraccionada, función tiroidea, perfil hepático
- Aspirado de médula ósea y biopsia de médula ósea (siendo este el gold estándar)
- Citometría de flujo de sangre periférica: el objetivo es identificar clones HPN
- Citogenética (Cariotipo)
- Serologías virales: debe incluir como mínimo antígeno de superficie de hepatitis B, hepatitis C, VIH, HTLV 1-2
- Estudio de HLA en búsqueda de potenciales donantes si se plantea como posibilidad el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

TRATAMIENTO: ¹⁴

Previo a la introducción del trasplante de células madre hematopoyéticas y la terapia inmunosupresora, el tratamiento de la anemia aplásica se limitaba al uso de andrógenos y al soporte transfusional, debido a ello la mayoría de los pacientes fallecían por cuadros infecciosos o hemorrágico, aproximadamente 1 a 2 años posterior al diagnóstico. Actualmente el tratamiento curativo de la aplasia medular es el trasplante de células madre hematopoyética, sin embargo, el rechazo del injerto, las infecciones y la enfermedad de injerto contra huésped han opacado su tasa de éxito. Por ello en la actualidad la terapia inmunosupresora es la modalidad de tratamiento que más se usa - en todo el mundo y generalmente se utiliza en pacientes no candidatos para el trasplante de células madre hematopoyéticas, ya sea por la edad, presencia de comorbilidades, ausencia de un donante histocompatible, inaccesibilidad al trasplante o decisión personal. Los resultados comparados a largo plazo entre la terapia inmunosupresora y el trasplante de progenitores hematopoyéticos son similares, sin embargo la recaída y refractariedad en algunos pacientes ensombrece el éxito de la terapia inmunosupresora.

TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMOPOYÉTICAS

El trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico completo (10/10) es la terapia de elección en niños o adultos jóvenes menores de 40 años en cuadros severos y muy severos.

En ausencia de respuesta a terapia inmunosupresora y no disponibilidad de donante histocompatible, se puede pensar en realizar un trasplante haploidéntico.

TERAPIA INMUNOSUPRESORA

Indicada en adultos de más de 40 años o que no tengan un donante alogénico completo.

Históricamente esta terapia incluye la combinación de globulina antitimocítica, ciclosporina y prednisona.¹⁴

1. Globulina antitimocítica: equina o derivada de conejo.

Dosis: 3,75 mg/kg/día por 5 días.

La infusión debe realizarse entre 8-12 horas, a través de una vía central, con medicación previa intensa para reducir las reacciones.¹¹

2. Metilprednisona: 2 mg/kg/día desde el día 1 a 5 de globulina antitimocítica, de 1 mg/kg/día del día 6 al 11 y luego iniciar tapering hasta suspender el corticoide en el día 21.

3. Ciclosporina: 5 mg/kg/día Vía oral cada 12 horas, de preferencia iniciar el mismo día que la globulina antitimocítica. Debe mantenerse su nivel sérico entre 150-250 µg/L.

Si bien es cierto debe iniciarse el tratamiento inmunosupresor de forma precoz, si el paciente presenta infecciones severas es preferible tratar y controlar las mismas previamente al inicio de la terapia inmunosupresora.

4. Eltrombopag: es un agonista del receptor de trombopoyetina de bajo peso molecular, es un fármaco de administración oral que cuenta con aprobación desde el año 2019 para su uso como terapia inicial asociada a ciclosporina y globulina antitimocítica. Dosis: 150 mg/día, de preferencia alejado de comidas. Se administra por 6 meses.¹¹

PROGRESIÓN CLONAL

Es la adquisición de una alteración citogenética no identificada previamente o la aparición de un neoplasma mielóide, que suele estar asociada a la terapia inmunosupresora, aunque esto es tema controversial. Esto ocurre hasta en un 15% de los pacientes diagnosticados de aplasia medular.¹³

Según estudios se ha evidenciado que los más propensos a evolución clonal son aquellos pacientes que no pudieron obtener respuesta completa o que presentan refractariedad a la terapia inmunosupresora, así como los adultos de más de 50 años, incluso se reportan tasas de hasta 17%.¹²

En los pacientes en los que se detecta clonas de HPN asociada a hemoglobinuria franca se puede optar por terapia específica dirigida a Hemoglobinuria Paroxística Nocturna tal es el caso del Eculizumab.¹⁶

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La respuesta se puede valorar entre el tercer y cuarto mes posterior al inicio de la terapia. Sin embargo, se ha encontrado una mayor tasa de respuesta posterior a los 6 meses de iniciada la terapia.⁹

TIPOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

- **Respuesta completa:** no dependencia transfusional, con cuentas celulares:
 - Hemoglobina > 11 g/dL
 - Plaquetas > 100000
 - Neutrófilos > 1500
- **Respuesta parcial:** no dependencia transfusional, no logra las cuentas de respuesta completa. Se debe valorar las cuentas en 2 hemogramas sucesivos, con una separación de 4 semanas.¹⁶
- **No respondedores:** Dependencia transfusional. Esta se valora posterior a los 6 meses de iniciada la terapia inmunosupresora

2.1.4 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles es el porcentaje de pacientes con diagnóstico de aplasia medular del Hospital Nacional Dos de Mayo entre los años 2012 y 2022, que presentan clonas de HPN y cuáles son las características de dichas clonas, así como su asociación al grado de severidad al diagnóstico y respuesta a tratamiento?

2.2 HIPÓTESIS

La presencia y las características de las clonas de HPN incrementan las manifestaciones clínicas, el grado de severidad al diagnóstico y la respuesta a la terapia en pacientes diagnosticados de aplasia medular en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2012-2022.

2.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

2.3.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar el porcentaje de pacientes con aplasia medular diagnosticados en el Hospital Nacional Dos de Mayo entre los años 2012 y 2022 que presentan clonas de HPN.

2.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características de las clonas de HPN identificadas en estos pacientes, así como su asociación a grado de severidad al diagnóstico y respuesta a tratamiento
- Determinar el tamaño del clon HPN en la línea granulocítica de acuerdo a la severidad de la aplasia medular.
- Determinar la relación entre la respuesta a la terapia inmunosupresora para aplasia medular severa y la presencia y el tamaño de los clones HPN.
-

2.4 EVALUACIÓN DEL PROBLEMA

En la actualidad internacionalmente sí se ha enfocado la importancia de definir el papel de las clonas de HPN en pacientes con diagnóstico de aplasia medular, sin embargo en nuestro país no se cuenta con dicho enfoque y las bases de datos al respecto se encuentran limitadas. Una de las limitaciones del presente estudio es que los reporte emitidos por Citometría de Flujo del Instituto Nacional de

Enfermedades Neoplásicas solo identifican clonas HPN en granulocitos y neutrófilos, más no en eritrocitos, por lo que se sugiere que en próximos estudios se tomen base de datos de pacientes que cuenten con el reporte completo de todas las series celulares.

2.5 JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

2.5.1 JUSTIFICACIÓN TEÓRICA-CIENTÍFICA

La incidencia de aplasia medular es aproximadamente de 2 a 6 casos por cada millón de habitantes. La edad al diagnóstico oscila entre los 20 y 25 años. Se describe principalmente que la aplasia medular clásica es diagnosticada con mayor frecuencia en adultos jóvenes, sin embargo existe otro pico de incidencia en pacientes de más de 60 años. No se ha observado diferencia significativa en cuanto al sexo.

17

Los clones HPN son frecuentes en pacientes que cursen con insuficiencia medular. Específicamente en la aplasia medular, la presencia de clones HPN oscila entre 20 a 60 %. Sin embargo, no se ha definido una relación causal propiamente dicha entre estas dos entidades. ⁷

2.5.2 JUSTIFICACIÓN PRÁCTICA

Actualmente en el Perú no se cuenta con registros completos sobre la presencia de clones de HPN en pacientes con diagnóstico de aplasia medular, por ende no se ha valorado de forma adecuada la repercusión de la presencia de clones de HPN sobre la evolución clínica de la aplasia medular. Asimismo, la respuesta a la terapia inmunosupresora no ha sido completamente esclarecida.

Es por ello, que se considera importante registrar de forma detallada las características de los pacientes diagnosticados de aplasia medular en la población peruana, así como la incidencia de la misma.

Además, es relevante valorar cuan frecuente es encontrar clonas HPN en pacientes con aplasia medular y las características de las mismas en estos pacientes, así como la repercusión de estas clonas en el curso clínico de la enfermedad y en la respuesta a la terapia inmunosupresora.

III. CAPITULO III METODOLOGÍA

3.1 TIPO DE ESTUDIO

El enfoque del estudio es cuantitativo, basado en el análisis de datos obtenidos en informes de citometría de flujo.

Se revisarán las historias clínicas para corroborar el diagnóstico de aplasia medular, clasificar según severidad al diagnóstico, registrar la terapéutica recibida y evolución.

Cabe resaltar que en este estudio no se realizará intervenciones sobre los pacientes incluidos en el mismo.

3.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Estudio descriptivo, retrospectivo. Se utilizó los reportes emitidos por Citometría de Flujo del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de los pacientes diagnosticados de anemia aplásica derivados para estudio de HPN.

3.3 UNIVERSO DE PACIENTES QUE ACUDEN A LA INSTITUCIÓN

Pacientes diagnosticados de Aplasia Medular.

3.4 POBLACIÓN A ESTUDIAR

Pacientes diagnosticados de Aplasia Medular que cuentan con Citometría de Flujo para identificación de clonas de HPN, en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de mayo en el periodo 2012 – 2022.

3.5 MUESTRA DE ESTUDIO O TAMAÑO MUESTRAL

El estudio incluyó 31 pacientes. El tipo de muestreo empleado fue censal, se trabajó con todos los pacientes diagnosticados de aplasia medular que fueron derivados al área de Citometría de Flujo del Instituto Nacional Dos de Mayo para el estudio de HPN.

3.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

3.6.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Cumplir criterios de aplasia medular: pancitopenia, médula ósea con hipocelularidad marcada, ausencia de infiltrado anormal o mielofibrosis.
- Citometría de flujo para identificación de clonas HPN.

3.6.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Diagnóstico de neoplasia previo o actual.
- Citometría de flujo por seguimiento de HPN anteriormente diagnosticado.

3.7 VARIABLE DE ESTUDIO

3.7.1 INDEPENDIENTE

- **Resultado HPN**

3.7.2 DEPENDIENTE:

- **Severidad de aplasia medular**
- **Hemólisis**
- **Trombosis**
- **Inmunosupresión**
- **Tipo de inmunosupresión**
- **Respuesta a inmunosupresión**
- **Porcentaje monocitos HPN**
- **Porcentaje granulocitos HPN.**

3.8 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	INSTRUMENTO
Resultado HPN	Identifica si el paciente es positivo o negativo para clonas de HPN	Cualitativa	Nominal dicotómica	(0) Negativo; (1) Positivo.	Reporte de Citometría de flujo
Severidad de aplasia medular	Clasificación de aplasia medular por grado de severidad	Cualitativa	Ordinal	(1) No severa; (2) Severa; (3) Muy severa.	Revisión de historia clínica
Hemólisis	Identifica si el paciente cursó con hemólisis o no de desde el diagnóstico hasta la actualidad Valorar incremento de DHL por encima de 1.5 veces el valor normal.	Cualitativa	Nominal dicotómica.	(0) No; (1) Si.	Revisión de historia clínica
Trombosis	Identifica si el paciente cursó con eventos trombóticos o no de desde el diagnóstico hasta la actualidad según la historia clínica.	Cualitativa	Nominal dicotómica.	(0) No; (1) Si.	Revisión de historia clínica
Inmunosupresión	Determina si el paciente fue tratado con terapia inmunosupresora.	Cualitativa	Nominal dicotómica	(0) No; (1) Si.	Revisión de historia clínica
Tipo de inmunosupresión	Determina que esquema de terapia inmunosupresora recibió el paciente.	Cualitativa	Nominal dicotómica	(1) ATG; (2) Ciclosporina.	Revisión de historia clínica
Respuesta a inmunosupresión	Clasificación de la respuesta a la terapia inmunosupresora, según los criterios establecidos	Cualitativa	Ordinal	(0) Ninguna; (1) Parcial; (2) Completa.	Revisión de historia clínica

Porcentaje monocitos HPN	Porcentaje de monocitos con deficiencia de CD14 según el informe de citometría de flujo del INEN	Cuantitativa	Continua	%	Reporte de Citometría de flujo
Porcentaje granulocitos HPN	Porcentaje de granulocitos con deficiencia de CD16 según el informe de citometría de flujo del INEN	Cuantitativa	Continua	%	Reporte de Citometría de flujo

3.9 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Paso 1: Selección de los pacientes con diagnóstico de aplasia medular que cuenten con informe de citometría de flujo para HPN.

Paso 2: Revisión de historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio para confirmación de criterios diagnósticos de aplasia medular.

Paso 3: Grado de severidad de aplasia medular según valores clínicos y laboratoriales disponibles.

Paso 4: Búsqueda en los registros de las historias clínicas de la presentación de hemólisis y/o eventos trombóticos.

Paso 5: Revisión de las terapéuticas que recibieron los pacientes, ya sea con Globulinas Antitimocítica y/o ciclosporina, y valoración de la respuesta al tratamiento recibido.

Paso 6: Revisión de informes de citometría de flujo para HPN de los pacientes incluidos.

3.10 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Posterior a la recolección de datos se realizará la descripción de los resultados de citometría de flujo, se clasificará a los pacientes con clones HPN según la presentación clínica y grado de severidad al diagnóstico.

Se elaboró como instrumento de recolección de datos, dos fichas (Anexo A y B), para facilitar la tabulación de los mismos.

El registro de los datos obtenidos en los respectivas fichas de recolección (Anexos A y B) se realizará a través de tablas elaboradas con el software Microsoft Excel 2016 ; los resultados serán expresados como media \pm DS y serán comparados con resultados obtenidos en otros estudios tanto a nivel nacional como internacional.

IV. CAPÍTULO : ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1 PLAN DE ACCIONES

Elaborar una base de datos sobre los pacientes con diagnóstico de aplasia medular estudiados por citometría de flujo para HPN, a través de recolección de información directamente de la historia clínica del paciente y de los reportes de citometría de flujo, para lo cual se contará con recursos humanos asignados tal como el investigador, analista estadístico y el personal de archivo del Hospital Nacional Dos de Mayo, este último facilitará la ubicación de la historia clínica en físico para su posterior revisión. Con estos datos obtendremos un mejor panorama actual de nuestra población con diagnóstico de aplasia medular y su asociación con la evolución clonal a HPN. Este estudio tiene una proyección de aproximadamente 14 meses desde que se planteó la idea inicial en el mes de noviembre del 2022.

4.2 ASIGNACIÓN DE RECURSOS

4.2.1 RECURSOS HUMANOS

- Investigador Julio Andrés Vega Cordova
- Analista Estadístico.
- Personal de archivo

4.2.2 RECURSOS MATERIALES

- Materiales de escritorio: lapiceros, hojas bond, corrector, borrador, resaltador, etc.
- Computadora o laptop + Impresora.
- Internet

4.3 PRESUPUESTO O COSTO DEL PROYECTO

RECURSOS		PRESUPUESTO
HUMANOS	INVESTIGADOR	-----
	ESTADÍSTICO	S/. 600
	PERSONAL DE ARCHIVO	S/. 50
MATERIALES	MATERIAL DE ESCRITORIO	S/. 200
	IMPRESORA	S/. 500
	COMPUTADORA	S/. 1500
	INTERNET	S/. 100
TOTAL		S/. 2950

4.3 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2022		2023												2024	RESPONSABLE	
	11	12	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	01		
ELABORACIÓN DEL PROYECTO	X	X															JULIO ANDRES VEGA CORDOVA
APROBACIÓN DEL PROYECTO			X														JULIO ANDRES VEGA CORDOVA
VALIDACIÓN DE INSTITUCIÓN				X													JULIO ANDRES VEGA CORDOVA
RECOLECCIÓN DE DATOS					X	X	X	X	X								JULIO ANDRES VEGA CORDOVA
ANÁLISIS ESTADÍSTICO										X	X						JULIO ANDRES VEGA CORDOVA Y ESTADÍSTICO
REDACCIÓN DE INFORME FINAL												X	X				JULIO ANDRES VEGA CORDOVA
SUSTENTACIÓN DE TESIS														X			JULIO ANDRES VEGA CORDOVA
PUBLICACIÓN															X		JULIO ANDRES VEGA CORDOVA

V. CAPÍTULO:

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. León, P., Cardemil, D., Osorio, R., Peña, C., Valladares, X., Puga, B., & Cabrera, M. E. (2018). Aplasia medular adquirida, experiencia en un hospital público de referencia. *Revista médica de Chile*, *146*(2), 175-182. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000200175>
2. Salido Fierrez, E., Cabañas Perianes, V., & Moraleta Jiménez, J. (2016). Anemia aplásica. Hemoglobinuria paroxística nocturna. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, *12*(20), 1159–1169. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.10.004>
3. Sociedad Argentina de Hematología. (2021). *Síndromes de Fallo Medular*. <http://sah.org.ar/docs/guias/2021/Sindromes-de-fallo-medular-Guia-2021-Libro.pdf>
4. Scheinberg, P., Marte, M., Núñez, O., & Young, N. S. (2010). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in severe aplastic anemia patients treated with horse anti-thymocyte globulin plus cyclosporine. *Haematologica*, *95*(7), 1075-1080. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.017889>
5. DeZern, A. E., & Churpek, J. E. (2021). Approach to the diagnosis of aplastic anemia. *Blood Advances*, *5*(12), 2660-2671. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004345>
6. Fattizzo, B., Ireland, R., Dunlop, A., Yallop, D., Kassam, S., Large, J., Gandhi, S., Muus, P., Manogaran, C., Sanchez, K., Consonni, D., Barcellini, W., Mufti, G. J., Marsh, J., & Kulasekararaj, A. (2021). Clinical and prognostic significance of small paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

clones in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia. *Leukemia*, 35(11), 3223-3231. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01190-9>

7. Fierrez, E. S., Perianes, V. C., & Jiménez, J. M. (2016). Anemia aplásica. hemoglobinuria paroxística nocturna. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(20), 1159-1169. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.10.004>

8. Furlong, E., & Carter, T. (2020). Aplastic Anaemia: Current concepts in Diagnosis and management. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 56(7), 1023-1028. <https://doi.org/10.1111/jpc.14996>

9. García-Suárez, J., & Royo, D. C. (2020). Anemias por fallo medular. anemia aplásica adquirida. hemoglobinuria paroxística nocturna. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. <https://doi.org/10.1016/j.med.2020.11.011>

10. Killick, S., Bown, N., Cavenagh, J., Dokal, I., Foukaneli, T., Hill, A., Hillmen, P., Ireland, R., Kulasekararaj, A., Mufti, G. J., Snowden, J. A., Samarasinghe, S., Wood, A. K. W., & Marsh, J. (2015). Guidelines for the Diagnosis and Management of Adult Aplastic Anaemia. *British Journal of Haematology*, 172(2), 187-207. <https://doi.org/10.1111/bjh.13853>

11. Montaña-Figueroa, E. H., & Gómez-Almaguer, D. (2023). Anemia Aplásica. *Gaceta Medica De Mexico*, 157(93). <https://doi.org/10.24875/gmm.m21000472>

12. Oviedo, C. A. O., Grings, C. O., Zuckemann, J., Reichert, A., Da Silva, P. O., Della Costa Rigoni, L., Dalmolin, G., Jochims, A. M. K., & Daudt, L. E. (2017). Identificación de las necesidades de atención de pacientes en un programa de trasplante de células tronco

- hematopoyéticas. *Revista colombiana de hematología y oncología*, 4(2), 36. <https://doi.org/10.51643/22562915.228>
13. Schoettler, M. L., & Nathan, D. G. (2018). The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 32(4), 581-594. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.03.001>
14. Ulloa, V., & Musayon, C. (2013). Aplasia medular. *Revista Médica Herediana*, 4(3). <https://doi.org/10.20453/rmh.v4i3.417>
15. Yoshida, N., & Kojima, S. (2018). Updated guidelines for the treatment of acquired aplastic anemia in children. *Current Oncology Reports*, 20(9). <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0716-8>
16. Yoshizato, T., Dumitriu, B., Hosokawa, K., Makishima, H., Yoshida, K., Townsley, D. M., Sato-Otsubo, A., Sato, Y., Liu, D., Suzuki, H., Wu, C. O., Shiraishi, Y., Clemente, M. J., Kataoka, K., Shiozawa, Y., Okuno, Y., Chiba, K., Tanaka, H., Nagata, Y., . . . Ogawa, S. (2015). Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia. *The New England Journal of Medicine*, 373(1), 35-47. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1414799>
17. Young, N. S. (2013). Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Hematology*, 2013(1), 76-81. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.76>
18. Zhao, X., Zhang, L., Jing, L., Zhou, K., Li, Y., Peng, G., Ye, L., Li, Y., Li, J., Fan, H., Song, L., Yang, W., & Zhang, F. (2015). The role of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in response to immunosuppressive therapy of patients with severe aplastic anemia. *Annals of Hematology*, 94(7), 1105-1110. <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2348-5>

VI CAPÍTULO VI: ANEXOS

6.1 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

PANCITOPENIA: disminución severa de las 3 líneas celulares

HPN: Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

Clonas HPN: Porcentaje de células que se encuentran afectadas por una mutación del gen PIG-A. Estas células carecen de las proteínas denominadas proteínas de anclaje al GPI.

Hemólisis: Liberación de la hemoglobina al plasma por destrucción de los eritrocitos.

Trombosis: Formación de coágulos que obstruyen el lumen de los vasos sanguíneos.

Hemoglobinuria: Excreción de hemoglobina por la orina cuando esta se libera de los eritrocitos en una cantidad que supera la capacidad de transporte de la haptoglobina.

6.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Al ser un estudio descriptivo en el cual no habrá contacto entre los investigadores y los sujetos participantes y en el que solo nos limitaremos a la revisión de historias clínicas y reportes de citometría de flujo, el presente estudio no requiere del consentimiento informado.

6.3 MATRIZ DE CONSISTENCIA

PREVALENCIA Y CARACTERIZACIÓN DE CLONAS DE HPN EN PACIENTES CON APLASIA MEDULAR DIAGNOSTICADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO ENTRE LOS AÑOS 2012-2022 Y SU RELACIÓN CON EL GRADO DE SEVERIDAD AL DIAGNÓSTICO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS GENERAL	VARIABLES	INDICADORES
¿Cuáles es el porcentaje de pacientes con diagnóstico de aplasia medular del Hospital Nacional Dos de Mayo entre los años 2012 y 2022, que presentan clonas de HPN y cuáles son las características de dichas clonas, así como su asociación al grado de severidad al diagnóstico y respuesta a tratamiento?	<p>General: Determinar el porcentaje de pacientes con aplasia medular diagnosticados en el Hospital Nacional Dos de Mayo entre los años 2012 y 2022 que presentan clonas de HPN.</p> <p>Específicos: Describir las características de las clonas de HPN identificadas en estos pacientes, así como su asociación a grado de severidad al diagnóstico y respuesta a tratamiento.</p>	La presencia y las características de las clonas de HPN están relacionadas con las manifestaciones clínicas, grado de severidad y respuesta al tratamiento en pacientes diagnosticados de aplasia medular en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2012-2022	<p>Variable independiente: Resultado de citometría de flujo para HPN.</p> <p>Variables dependientes: - Grado de severidad - Hemólisis - Trombosis - Inmunosupresión - Tipo de inmunosupresión - Respuesta a la inmunosupresión</p>	<p>(0) Negativo; (1) Positivo. (1) No severa; (2) Severa; (3) Muy severa. (0) No; (1) Si. (0) No; (1) Si. (0) No; (1) Si. (1) ATG; (2) Ciclosporina. (0) Ninguna; (1) Parcial; (2) Completa.</p>

6.4

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

A. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE HISTORIA CLÍNICA

PREVALENCIA Y CARACTERIZACIÓN DE CLONAS DE HPN EN PACIENTES CON APLASIA MEDULAR

Fecha de llenado(día/mes/año): ____/____/_____

1. Edad: _____ años

2. Sexo: Femenino ____ Masculino ____

3. Fecha de diagnóstico de aplasia medular

____/____/_____

4. Grado de severidad al diagnóstico:

() No severa; () Severa; () Muy severa.

5. Cuadro Hemolítico

Si ____ No ____ Sin datos ____

6. Evento trombótico:

Si ____ No ____ Sin datos ____

7. Terapia inmunosupresora:

Si ____ No ____ Sin datos ____

Si respondió SI a la pregunta 7, continuar con las siguientes preguntas:

8. Esquema de inmunosupresión:

Globulina Antitimocítica (con o sin ciclosporina) ____

Ciclosporina (sin Globulina Antitimocítica) ____

Otro ____¿Cuál?_____

9. Respuesta a la terapia inmunosupresora:

No respuesta ____ Parcial ____ Completa ____

B. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE CITOMETRÍA DE FLUJO

PREVALENCIA Y CARACTERIZACIÓN DE CLONAS DE HPN EN PACIENTES CON APLASIA MEDULAR

Fecha de llenado ____/____/_____

1. Fecha de citometría de flujo para HPN ____/____/_____

2. Porcentaje eritrocitos HPN: _____%

3. Porcentaje monocitos HPN: _____%

4. Porcentaje granulocitos HPN: _____%

5. Resultado HPN: Positivo ____ Negativo ____