



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Efectividad y seguridad de los regímenes de
tratamiento que incluyen inmunoglobulina
antitimocítica comparados con
ciclofosfamida, ciclosporina, danazol y
terapia de soporte**

Reporte N° 136

Diciembre de 2014

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Damián Martínez Soto (MD). MSc. en Ciencias Clínicas Universidad de Antioquia. Clínica Las Américas

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV). Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd(c) en Ingeniería. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Adriana Linares. Asociación Colombiana de Hemato – Oncología Pediátrica

Virginia Abello. Asociación Colombiana de Hemato – Oncología

Jheremy Reyes. Instituto Nacional de Cancerología

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a Luis Hernando Tocaruncho Ariza por sus comentarios al documento.

Revisión por pares

Ángela Viviana Pérez Gómez. (AP). Medica Cirujana. Especialista en Gestión de Salud Pública y Seguridad Social, Especialista en Epidemiología General, MSc. en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Entidad que solicitó la evaluación de tecnología

Esta evaluación de tecnología se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Fuentes de financiación

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Conflictos de interés

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Martínez D, Vanegas E, Linares A, Abello V, Reyes J. Efectividad y seguridad de los regímenes de tratamiento que incluyen inmunoglobulina antitímocítica comparados con ciclofosfamida, ciclosporina, danazol y terapia de soporte. Reporte N° 136. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.



Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

Contenido

Introducción	8
1. Condición de salud y tecnologías de interés	10
1.1. Condición de salud de interés.....	10
1.2. Tecnologías en salud de interés	11
2. Preguntas de evaluación.....	14
2.1. Formulación de las preguntas de evaluación.....	14
2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación.....	14
2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	15
3. Métodos.....	15
3.1. Criterios de elegibilidad.....	15
3.2. Búsqueda de evidencia	16
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios.....	18
3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia	18
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	18
4. Resultados	18
4.1. Búsqueda de evidencia	19
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios.....	19
4.3. Calidad de la evidencia	19
4.4. Síntesis de la evidencia	19
4.5. Descripción de los estudios.....	20
4.6. Efectividad y seguridad.....	20
5. Discusión.....	21
6. Conclusiones.....	22
Referencias bibliográficas.....	22
Anexos.....	23
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.....	23
Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	25
Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.	26
Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda de novo).....	60
Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.	61
Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.	62
Anexo 7. Calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane).	65
Anexo 8. Calidad de los estudios de cohortes analíticas incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane).....	66
Anexo 9. Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la síntesis de evidencia.....	67
Anexo 10. Características de los estudios de cohortes analíticas incluidos en la síntesis de evidencia.....	69

Lista de abreviaturas y siglas

ATGr	Inmunoglobulina antitimocítica de conejo
ATGh	Inmunoglobulina antitimocítica equina
ATGp	Inmunoglobulina antitimocítica porcina
AA	Anemia aplásica
AAS	Anemia aplásica severa
AAMS	Anemia aplásica muy severa
AANS	Anemia aplásica no severa
CsA	Ciclosporina
CTX	Altas dosis de Ciclofosfamida

Resumen ejecutivo

Introducción: La anemia aplásica es una enfermedad poco común que afecta a 2 de cada 1'000.000 de personas anualmente con igual distribución en hombres y mujeres. Se caracteriza por la sustitución del tejido hematopoyético de la medula ósea por grasa causando una pancitopenia periférica, con diferentes niveles de gravedad, originando un síndrome anémico, hemorragias e infecciones graves que pueden llevar a desenlaces fatales de no recibir tratamiento oportuno. La primera opción de tratamiento en pacientes no compatibles para trasplante de progenitores hematopoyéticos es la terapia inmunosupresora. La evidencia actual sugiere la efectividad del tratamiento con inmunoglobulina antitimocítica en los esquemas de tratamiento.

Objetivo: Examinar los beneficios y riesgos del uso de la inmunoglobulina antitimocítica en pacientes con anemia aplásica no hereditaria severa a muy severa

Metodología: Se realizó una búsqueda sistemática de estudios clínicos incluyendo utilizando las bases de datos MEDLINE (In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update) EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE, LILACS y la revisión de publicaciones obtenidas por otros medios comparando el uso de inmunoglobulina antitimocítica en pacientes con anemia aplásica no hereditaria, no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos con otros tratamientos inmunosupresores, considerando los resultados en cuanto a tasa de respuesta, sobrevida, recaída y transformación clonal.

Resultados: Se obtuvieron 103 publicaciones, 24 fueron tamizadas para valoración de los criterios de inclusión. Tres cumplieron con estos y se evaluaron con las herramientas de la colaboración Cochrane. Todas las referencias reportaron alto riesgo de sesgo. Un ensayo clínico controlado no reportó diferencias significativas para ninguno de los desenlaces evaluados comparando CTX más CsA frente a ATGr más CsA. Uno de los estudios de cohorte reportó una efectividad de 77.8% y sobrevida a 5 años fue de 74.1%. La segunda cohorte reportó respuesta completa (17.7%), respuesta parcial (37.9%) y tasa de respuesta global (55.6%). La recaída fue de 3.2%, la transformación clonal 0.8% y la sobrevida a 5 años fue 74.7%.

Conclusiones: La evidencia sobre la efectividad y seguridad de la inmunoglobulina antitimocítica es limitada y de baja calidad. Con los hallazgos obtenidos en esta revisión no es posible determinar la superioridad de esta tecnología frente a otras opciones de tratamiento disponibles.

Introducción

La anemia aplásica es una enfermedad poco común que afecta a 2 de cada 1'000.000 de personas anualmente con igual distribución en hombres y mujeres. Se caracteriza por la sustitución del tejido hematopoyético de la médula ósea por grasa causando una pancitopenia periférica originando un síndrome anémico, hemorragias e infecciones graves que pueden llevar a desenlaces fatales en caso de no recibir tratamiento oportuno. La anemia aplásica tiene dos picos de incidencia respecto a la edad; un primer pico de incidencia aparece entre los 10 y los 25 años y un segundo pico en mayores de 60 años. La anemia aplásica puede ser hereditaria o adquirida, siendo la primera muy rara, producto de una reacción inmune mediada por linfocitos T, la segunda, es causada frecuentemente por factores externos y se cree que causan destrucción de las células hematopoyéticas de la médula ósea mediada por células T. Algunos medicamentos han sido asociados a la aparición de anemia aplásica tales como Carbamazepina, cloroquina, diclofenaco, naproxeno, Fenitoína, antibióticos tipo sulfa y tiuracilo, además factores medio ambientales como pesticidas y bencenos. El éxtasis, una droga recreacional, también ha sido asociada al desarrollo de anemia aplásica. Algunas infecciones tales como mononucleosis y hepatitis se han asociados también en su aparición (1).

De acuerdo al estudio internacional de agranulocitosis y anemia aplásica, la anemia aplásica está definida por al menos dos de las siguientes: 1) Hemoglobina $< 10\text{gr/dL}$, 2) $< 50 \times 10^9/\text{L}$, 3) neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/\text{L}$. La anemia aplásica puede ser dividida en no severa, severa y muy severa. La muy severa está definida por una celularidad $< 25\%$ o 25% a 50% con células hematopoyéticas residuales $> 30\%$ y dos de los siguientes: 1) neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$, 2) plaquetas $< 20 \times 10^9/\text{L}$, 3) reticulocitos $< 20 \times 10^9/\text{L}$. Para el diagnóstico de anemia aplásica muy severa, se debe cumplir los mismos criterios excepto que los neutrófilos son $< 0.2 \times 10^9/\text{L}$. La no grave no cumple ninguno de los criterios anteriores (2). Es importante definir esta clasificación ya que la inmunoglobulina antitímocítica solo ha mostrado efectividad en las formas severa y muy severa de la enfermedad.

Las alternativas terapéuticas para los pacientes con anemia aplásica dependen directamente de la compatibilidad de un donante para el trasplante de progenitores hematopoyéticos y de la gravedad de la enfermedad. En los pacientes inmuno histológicamente compatibles, el trasplante es la primera opción de tratamiento, estos están fuera del alcance de esta revisión.

En los pacientes no compatibles, la gravedad de la enfermedad definirá el tratamiento de primera línea con terapia de inmunosupresión. La evidencia actual sugiere efectividad en el tratamiento con inmunoglobulina antitímocítica asociada a ciclosporina y corticoesteroides. A la fecha, existen dos tipos de inmunoglobulina; una sintetizada a partir de un suero hiperinmune obtenido de caballos inmunizados con linfocitos humanos del timo y otra obtenida de la inmunización de conejos con timocitos humanos. Aunque se desconoce el mecanismo de acción exacto, los estudios han mostrado que esta, promueve el crecimiento

y la diferenciación de las células hematopoyéticas y puede influir en la supresión medular mediada por células T (1).

Pese a que la evidencia sugiere mayor efectividad de la inmunoglobulina antitimocítica equina sobre la leporina (de conejo), la disponibilidad de estas es variable, por lo cual debe realizarse una comparación de efectividad y seguridad de ambas contra las otras opciones terapéuticas existentes.

Esta evaluación de tecnología tiene como objetivo examinar los beneficios y riesgos del uso de la inmunoglobulina antitimocítica en pacientes con anemia aplásica no hereditaria severa a muy severa, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización integral para el año 2015.

1. Condición de salud y tecnologías de interés

1.1. Condición de salud de interés

Los síndromes de insuficiencia de la médula ósea (SIMO) son un grupo de trastornos hematológicos que se caracterizan por la hematopoyesis deteriorada y citopenia periférica posterior. La anemia aplásica es el ejemplo más típico de SIMO; el tejido hematopoyético normal está completamente ausente en la médula ósea, lo que ocasiona la pancitopenia subsiguiente. La anemia aplásica puede ser primaria o secundaria (a tumores malignos o iatrogénica), así como heredada o adquirida; Este reporte se enfoca en las formas adquiridas principales de la anemia aplásica, también conocida como anemia aplásica idiopática (3).

La anemia aplásica idiopática es considerada una enfermedad auto inmune, con base en gran cantidad de datos experimentales. Las Células T juegan un papel fundamental en la fisiopatología de la enfermedad, lo que representa el daño de los progenitores hematopoyéticos de la médula ósea, a través de la interacción celular y citoquinas inhibitoras, tales como el interferón γ , factor de necrosis tumoral (TNF) α factor de crecimiento transformante β . Sin embargo, hay que señalar que incluso la anemia aplásica aparentemente típica adquirida puede raramente esconder anomalías heredadas, siendo en realidad formas crípticas de anemia aplásica constitucional. Además, se cree que mecanismos auto inmunes similares a los involucrados en la fisiopatología de diferentes SIMO, como la aplasia selectiva pura de células rojas o blancas (APCR o PWCA), o algunos síndromes mielodisplásicos (MDS)]. Así, el sistema inmune, y especialmente las células T, son un objetivo concebible para la intervención terapéutica en la anemia aplásica y trastornos relacionados; de hecho, en las tres décadas pasadas, el tratamiento inmunosupresor (TIS) ha sido una opción de tratamiento clave para los pacientes con anemia aplásica, ya que es la única alternativa para trasplante progenitores hematopoyéticos de la médula ósea (3).

Afecta a 2 de cada 1'000.000 de personas anualmente con igual distribución en hombres y mujeres con dos picos de incidencia respecto a la edad; un primer pico de incidencia aparece entre los 10 y los 25 años y un segundo pico en mayores de 60 años. La anemia aplásica puede ser hereditaria o adquirida, siendo la primera muy rara, producto de una reacción inmune mediada por linfocitos T, la segunda, es causada frecuentemente por factores externos y se cree que causan destrucción de las células hematopoyéticas de la médula ósea mediada por células T. Algunos medicamentos han sido asociados a la aparición de anemia aplásica tales como Carbamazepina, cloroquina, diclofenaco, naproxeno, Fenitoína, antibióticos tipo sulfa y tiuracilo, además factores medio ambientales como pesticidas y bencenos. El éxtasis, una droga recreacional, también ha sido asociada al desarrollo de anemia aplásica. Algunas infecciones tales como mononucleosis y hepatitis se han asociados también en su aparición (1).

De acuerdo al estudio internacional de agranulocitosis y anemia aplásica, la anemia aplásica está definida por al menos dos de las siguientes: 1) Hemoglobina $< 10\text{gr/dL}$, 2) $< 50 \times 10^9/\text{L}$,

3) neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/L$. La anemia aplásica puede ser dividida en no severa, severa y muy severa. La muy severa está definida por una celularidad $< 25\%$ o 25% a 50% con células hematopoyéticas residuales $> 30\%$ y dos de los siguientes: 1) neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/L$, 2) plaquetas $< 20 \times 10^9/L$, 3) reticulocitos $< 20 \times 10^9/L$. Para el diagnóstico de anemia aplásica muy severa, se debe cumplir los mismos criterios excepto que los neutrófilos son $< 0.2 \times 10^9/L$. La no grave no cumple ninguno de los criterios anteriores (2). Es importante definir esta clasificación ya que la inmunoglobulina antitimocítica solo ha mostrado efectividad en las formas severa y muy severa de la enfermedad.

Los pacientes con anemia aplásica consultan con síntomas de anemia o síntomas hemorrágicos en la piel o las mucosas o trastornos visuales debido a hemorragia en la retina. De forma menos frecuente se presentan con infección. No hay linfadenopatía o hepatoesplenomegalia (en ausencia de infección) y estos hallazgos sugieren fuertemente un diagnóstico diferente. En niños y adultos jóvenes, los hallazgos de baja estatura, manchas con leche y anomalías esqueléticas deben alertar al clínico sobre la posibilidad de una forma congénita de la anemia aplásica, anemia de Fanconi, aunque la anemia de Fanconi algunas veces puede presentarse en ausencia signos clínicos. Los pacientes con anemia de Fanconi más comúnmente presentes entre las edades de 3 y 14 años, pero en ocasiones puede presentar más tarde en sus 30 años (2).

En Colombia, según el reporte SISPRO, en el periodo comprendido entre 2009 y 2013, 2.467.689 nuevos casos sospechosos de anemia aplásica fueron reportados. El grupo de edad con mayor incidencia de anemia aplásica estuvo entre los 27 y 44 años con 104.005 casos en igual periodo de tiempo. El año con mayor incidencia fue 2009 con 645.379 nuevo casos.

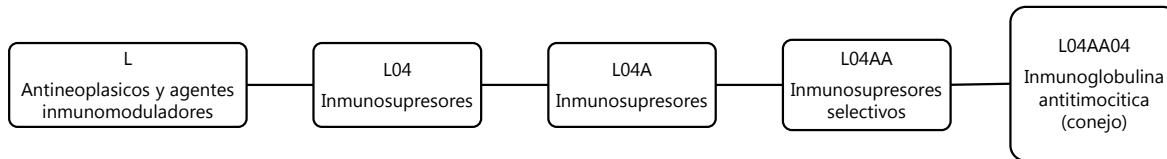
1.2. Tecnologías en salud de interés

La timoglobulina o inmunoglobulina de origen de conejo es un anticuerpo policlonal frente a linfocitos humanos obtenido a partir de purificar suero de conejos adecuadamente inmunizados. Se utiliza fundamentalmente en la inducción de la inmunosupresión (4).

1.2.1 Clasificación ATC

Inmunoglobulina antitimocítica, pertenece al grupo de antineoplásicos y agentes inmunomoduladores, específicamente a inmunosupresores selectivos. En figura 1, se observa esta tecnología y los comparadores seleccionados para el desarrollo de la ETE.

Figura 1. Estructura del grupo de y sus comparadores



Fuente: construcción propia (5)

1.2.2 Información acerca del medicamento

Mecanismo de acción: el mecanismo por el cual la inmunoglobulina antitumoral (conejo) anula la respuesta inmune no se conoce totalmente. Se cree que uno de los mecanismos de acción incluye aclaramiento de las células T de la circulación y la supresión de la activación de células T, homing y actividades citotóxicas. La globulina antitumoral (conejo) contiene anticuerpos contra marcadores de células T tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, CD44, CD45, HLA-DR, HLA Clase I cadenas pesadas, y beta 2 micro-globulina (4, 5).

Dosificación y forma de administración: se recomienda administrar 3,75 mg/Kg/día durante 5 días consecutivos con premedicación con esteroides a dosis bajas. Se debe administrar junto a ciclosporina, en una dosis de 5 mg/Kg/día, durante 4 a 6 meses, reduciéndola gradualmente en los pacientes que alcancen la respuesta adecuada (4).

Precauciones: monitorear al paciente durante la administración; puede causar sobre-inmunosupresión resultante en infecciones graves, puede aumentar la incidencia de linfoma o enfermedad linfoproliferativa postrasplante u otros tumores malignos, anafilaxia (4,5).

Contraindicaciones: enfermedad viral aguda; antecedentes de alergia o anafilaxia a las proteínas de conejo (4,5).

Reacciones adversas: Dolor abdominal, náusea, diarrea, mialgia, dolor de cabeza, fiebre, disnea, hipertensión, temblores, edema periférico, taquicardia, hipercalcemia, leucopenia, trombocitopenia, falla renal aguda (4,5).

Consideraciones de manejo y ámbito de uso: Sólo será prescrito por médicos con experiencia en el uso de tratamientos inmunosupresores; debe administrarse siempre bajo la supervisión médica cualificada. Se recomienda monitoreo y seguimiento. Es de uso intrahospitalario(4,5).

1.2.3 Información de la agencia sanitaria - INVIMA

Al realizar la búsqueda en la base de datos SIVICOS de INVIMA, se evidencia un registro sanitario vigente, para polvo liofilizado, con aprobación en la indicación establecida como intervención de la ETE (6).

Indicación aprobada: está indicado para prevención y tratamiento del rechazo en trasplantes de riñón, corazón, páncreas, hígado. Tratamiento de aplasia medular. La prevención de la enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica luego de trasplante de células madre hematopoyéticas. EL tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped aguda corticorresistente (6).

1.2.4 Otras fuentes de información

Se realizó una búsqueda en diferentes agencias sanitarias respecto a la información acerca de la vigilancia postcomercialización (Cuadro 1).

Cuadro 1. Información relacionada con vigilancia postcomercialización para inmunoglobulina de conejo

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
FDA		No se evidenció información al respecto	http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm
INVIMA		No se evidenció información al respecto	https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Consolidado%20alertas_2012.pdf
EMA		No se evidenció información al respecto	
MHRA		No se evidenció información al respecto	http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm

Fuente: Construcción propia con base en (7-9)

2. Preguntas de evaluación

2.1. Formulación de las preguntas de evaluación

Cuadro 2. Pregunta de evaluación en estructura PICOT.

P	Pacientes con anemia aplásica no hereditaria severa y muy severa sin indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos
I	Inmunoglobulina antitimocítica (equina y conejo) dentro de un esquema inmunosupresor con ciclosporina y metiprednisolona.
C	Terapia de soporte (terapia transfusional) Ciclofosfamida Ciclosporina Danazol
O	Respuesta completa Respuesta parcial Supervivencia global a los 5 años Recaída a los 3 años Muerte por infección Muerte por hemorragia Mortalidad a un año asociada al tratamiento Transformación maligna (transformación clonal, mielodisplasia, LMA, hemoglobinuria)
T	Cinco años para la evaluación de sobrevida y 3 años para la recaída

2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación

Para la formulación de la pregunta inicial, fueron consultadas Guías de práctica clínica que establecían recomendaciones en cuanto al tratamiento de la anemia aplásica adquirida y revisiones narrativas abordando el tema en cuestión (1). Se consultó la Guía Británica para el diagnóstico y tratamiento de la anemia aplásica publicada en 2009 (2) y la Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Falla Medular en edad pediátrica en tercer nivel de atención de la secretaria de salud de México de 2009 (4).

Inicialmente, la pregunta formulada fue:

¿Es efectivo el tratamiento con inmunoglobulina antitimocítica equina en pacientes con pruebas de histocompatibilidad negativas con anemia aplásica grave no hereditaria?

Posteriormente, en una reunión con tres expertos académicos en el tema, se realizó el refinamiento de la pregunta incluyendo además de efectividad, desenlaces relacionados con seguridad y ampliando tanto la intervención como los comparadores; la intervención a

evaluar no se restringió a Inmunoglobulina antitimocítica equina (ATGh), fue incluida la presentación realizada a partir del suero de conejo (ATGr), quedando como producto la siguiente pregunta.

¿En pacientes con anemia aplásica no hereditaria severa y muy severa sin indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos el tratamiento con inmunoglobulina antitimocítica (equina y conejo) dentro de un esquema inmunosupresor con ciclosporina y metiprednisolona es mas efectivo y seguro comparado con terapia de soporte/ciclofosfamida/ciclosporina/danazol?

Antes de iniciar la revisión, se realizó previamente un protocolo por el grupo desarrollador el cual fue publicado en en sitio we del Instituto de evaluación tecnológica en salud (IETS), para que los interesador dieran aportes y este fuera modificado con base en estos.

2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces

Tres expertos temáticos evaluaron de manera independiente ocho desenlaces de interés surtidos. Los desenlaces y su calificación se encuentran en el anexo 2.

3. Métodos

3.1. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Población

Pacientes con anemia aplásica no hereditaria severa y muy severa sin indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos

Subgrupos

No aplica.

Tecnología de interés

Inmunoglobulina antitimocítica.

Comparadores

- Terapia de soporte (terapia trasfusional)
- Ciclofosfamida

- Ciclosporina
- Danazol

Desenlaces

- Respuesta completa
- Respuesta parcial
- Supervivencia global a los 5 años
- Recaída a los 3 años
- Muerte por infección
- Muerte por hemorragia
- Mortalidad a un año asociada al tratamiento
- Transformación maligna (transformación clonal, mielodisplasia, LMA, hemoglobinuria)

Tiempo

Se definió un tiempo de al menos 5 años para sobrevida global y 3 años para recaída.

Estudios

Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no serán considerados.

Idioma de publicación: inglés o español.

Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

Fecha de publicación: Se tendrán en cuenta las publicaciones realizadas en los últimos cinco años.

Diseño

Revisiones sistemáticas panorámicas, comparaciones indirectas o múltiples, ensayos clínicos controlados con asignación aleatorio o estudios de cohortes analíticas

3.1.1. Criterios de exclusión

Comparaciones entre medicamentos diferentes a los considerados dentro de la pregunta PICOT

3.2. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane.

3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

La estrategia de búsqueda incluyó la revisión de las siguientes bases de datos:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE (plataforma Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

Para la identificación de ensayos clínicos se consultaron además:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Ovid).
- WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal.

La estrategia de búsqueda genérica se realizó con base en los términos clave "no inherited aplastic anemia", "antithymocyte globulin", "survival", "response rate", "myelodysplastic syndromes", "relapse", "inmunossupresion therapy". La estrategia de búsqueda estuvo compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas y estudios primarios. Esta estrategia fue validada mediante una consulta con expertos temáticos.

3.2.2. Otros métodos de búsqueda

El listado de los estudios seleccionados se envió al grupo de expertos temáticos, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplieran los criterios de elegibilidad descritos en el protocolo de la evaluación. Los expertos temáticos enviaron información narrativa de contexto sin aportar revisiones sistemáticas y/o ensayos clínicos adicionales. A través de la página web del IETS se recibió evidencia por parte de los productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas.

A partir de los estudios seleccionados se realizó una búsqueda en bola de nieve que consistió en la revisión de los listados de referencias bibliográficas y una búsqueda de artículos similares empleando la herramienta "Related citations in PubMed".

Se llevó a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) - Colombia
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)
- European Medicines Agency (EMA)
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) - Brasil
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency - Reino Unido
- Food and Drug Administration (FDA) - Estados Unidos

3.2.3. Gestión documental

Al final del documento, se cuenta con una tabla para cada una de las bases de datos mencionadas con cada una de las búsquedas, estas contienen las bases de datos y la plataforma utilizada, restricciones de idioma, año de publicación, estrategia de búsqueda y otros límites utilizados en caso de ser necesario, además del listado de referencias encontrado en cada una de las búsquedas. Todas las referencias encontradas se almacenaron en el software para la referenciación bibliográfica Mendeley®.

3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

Se realizó la tamización de las referencias bibliográficas iniciales por dos revisores de manera independiente mediante la lectura de los títulos y resúmenes de cada referencia. Posteriormente se revisó el texto completo de los artículos elegidos y se realizó la calificación a los artículos elegidos de manera definitiva.

3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada por un experto metodólogo, de acuerdo con las herramientas para evaluación de ECA y Cohortes analíticas; para los ensayos clínicos se utilizó la herramienta Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 que evalúa el riesgo de sesgo y para los estudios de cohortes analíticas se utilizó la herramienta de Cochrane diseñada para este fin. Ambas evaluaciones pueden encontrarse en los anexos 7 y 8.

3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Dos revisores independientes realizaron la extracción de los datos. Al tratarse de estudios primarios con diferentes diseños, los resultados fueron presentados sin modificación tal y como fueron provistos por los autores.

4. Resultados

4.1. Búsqueda de evidencia

Los resultados de la búsqueda de la evidencia se presentan en diagrama PRISMA en el anexo 4. Las características y los resultados de la búsqueda en cada una de las bases de datos se especifican en detalle en el anexo 3. Ante la ausencia de identificación de revisiones sistemáticas, en la búsqueda general inicial, se tomó la decisión de realizar búsquedas específicas para cada comparador y cada desenlace.

4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Se presentan los resultados de la tamización así como las razones de exclusión de los estudios en el anexo 4. El listado de los estudios incluidos y excluidos se presenta en el anexo 5 y 6 respectivamente.

4.3. Calidad de la evidencia

En los anexos 7 y 8 se presenta la evaluación de la calidad de la evidencia del ensayo clínico y las dos cohortes analíticas incluidas para evaluación. Todos los estudios reportaron alto riesgo de sesgo.

4.4. Síntesis de la evidencia

Los hallazgos de esta revisión se basan en tres estudios:

1. Un ensayo clínico controlado con alto riesgo de sesgo

- Zhang F, Zhang L, Jing L, Zhou K, Wang H, Peng G, et al. High-dose cyclophosphamide compared with antithymocyte globulin for treatment of acquired severe aplastic anemia. *Exp Hematol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Nov 25];41(4):328–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23313080>

2. Dos cohortes analíticas con alto riesgo de sesgo

- Wang W, Wang X, Xu X, Lin G. Diagnosis and treatment of acquired aplastic anaemia in adults: 142 cases from a multicentre, prospective cohort study in Shanghai, China. *J Int Med Res* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Nov 25];39(5):1994–2005. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22118004>
- CJ L, YJ G, JY T, XH Z, HL X, FJ L, et al. ATG-Fresenius S combined with cyclosporine a: an effective immunosuppressive therapy for children with aplastic anemia. *J Pediatr*

Hematol Oncol [Internet]. 2014;36 (5):374–8. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0000000000000170>

No se encontraron ensayos clínicos en la estrategia de búsqueda para CENTRAL realizada a través de la plataforma OVID ni para WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal.

4.5. Descripción de los estudios

Las características de los estudios incluidos se encuentran en los anexos 9 y 10. El listado de artículos excluidos y sus razones de exclusión se encuentran en los anexos 5 y 6.

4.6. Efectividad y seguridad

El primer estudio incluido en la evaluación de eficacia y seguridad fue un ensayo clínico controlado sin asignación aleatoria, ocultamiento de la secuencia ni cegamiento calificado con alto riesgo de sesgo a partir del formato diseñado para tal fin (5) (anexo7). Un total de 121 pacientes mayores de 18 años fueron sometidos a tratamiento con altas dosis de ciclofosfamida y ciclosporina (CTX más CsA) o Inmunoglobulina antitimocítica leporina más ciclosporina (ATGr más CsA). En el grupo de CTX más CsA, 48 pacientes recibieron el tratamiento mientras que 73 pacientes lo hicieron en el grupo de ATGr más CsA. La tasa de mortalidad temprana fue del 4,2% en el grupo CTX y el 8,2% en el grupo de ATG, sin mostrar diferencias significativas ($p = 0,312$). La tasa de respuesta total en los grupos CTX y ATG fue 54,2% y 57,5% a los 3 meses, el 64,6% y el 72,6% a los 6 meses y el 72,9% y el 78,1% a los 12 meses, respectivamente ($p > 0,05$). Cuando se evaluó por separado la respuesta total, es decir, respuesta completa, buena respuesta parcial o respuesta parcial, tampoco hubo diferencias significativas en las evaluaciones a los tres, seis y doce meses. La tasa general de supervivencia a 5 años fue de 81,2% y 80,7%, y la tasa de supervivencia libre de eventos fue del 68,2% y del 67,3% en los grupos CTX y ATG, respectivamente ($p = 0,909$).

Para los desenlaces de seguridad, el estudio no reportó valores de p , no obstante las diferencias entre los grupos de tratamiento no parecen ser significativas; la recaída después de la respuesta fue de 5.7% para el grupo de CTX + CsA frente a 5.2% para ATGr + CsA, en cuanto a la transformación clonal CTX + CsA: 6.25% frente a ATGr + CsA: 5.4%.

El segundo estudio se trató de una cohorte analítica de 142 pacientes en total, de los cuales solo 75 pacientes tenían anemia aplásica severa (AAS) y 67 pacientes anemia aplásica no severa (6) (AANS). En el grupo de AAS un total de 9 pacientes (12%) recibieron tratamiento con Inmunoglobulina antitimocítica porcina más ciclosporina (ATGp + CsA), 34 pacientes (45.3%) CsA + andrógeno, 20 pacientes (26.7%) monoterapia con andrógeno y 12 pacientes (16%) medicina tradicional china o ningún tratamiento. Siendo la población de interés para la evaluación, solo pacientes con AAS, los resultados del estudio para esta población fueron, para el grupo ATGp + CsA, se reportó una efectividad de 77.8% (7/9) definida como

respuesta completa o respuesta parcial en 6 y 1 paciente respectivamente. Para el régimen CsA + andrógeno la efectividad fue de 58.5% (20/34) con respuesta completa en 7 pacientes y parcial en 13 pacientes, por último en el grupo de monoterapia con andrógeno la efectividad fue de 25% (5/20), ningún paciente logró respuesta. La Sobrevida a 5 años fue de 74.1% en el grupo ATGp + CsA y 76.8% para CsA + andrógeno, dejando claro que fue la principal opción de tratamiento en AANS. Este estudio no realizó comparaciones entre los grupos de tratamiento y su calificación fue alta en cuanto al riesgo de sesgo.

Por último, Jiang H, Luo C, Ye Q, CJ L y cols. en 2014 publicaron un estudio analizando una cohorte retrospectiva de 124 pacientes menores de 16 años con anemia aplásica grave. El objetivo de este estudio fue evaluar los desenlaces asociados al tratamiento con ATG fresenius mas CsA. A pesar del diseño, este estudio incluyó pacientes con diferentes niveles de gravedad de AA; se obtuvo respuesta completa en 22 pacientes (17.7%), respuesta parcial en 47 pacientes (37.9%) para una tasa de respuesta global en 69/124 pacientes (55.6%). Una vez se analizaron los resultados dependiendo de la gravedad de AA, la tasa de respuesta para AAS fue 54.3%, para anemia aplásica muy severa (AAMS) 57.2% y en AANS 57.9%. En los desenlaces de seguridad, la recaída estuvo presente en 3.2% de los pacientes, la transformación clonal en 0.8% y la sobrevida a 5 años fue 74.7%. el riesgo de sesgo de este estudio fue alto.

5. Discusión

La ausencia de evidencia de alta calidad es el común denominador en las revisiones narrativas realizadas al respecto, tal como pudo evidenciarse en esta evaluación. La evidencia es insuficiente para sugerir la superioridad de ATG sobre las opciones de tratamiento sobre las cuales se realizaron comparaciones.

La revisión narrativa de Risitano y cols (12) realizada en 2011, deja clara la heterogeneidad de las intervenciones y la falta de estandarización de los protocolos de tratamiento inmunosupresor con ATG además de la baja calidad de la evidencia de los estudios disponibles; ocho estudios fueron incluidos en esta revisión, donde la heterogeneidad de estos, las deficiencias en los diseños metodológicos y la comparaciones indirectas no permiten hacer un juicio objetivo de la efectividad y seguridad de ATG.

Para el siguiente año, la actualización de la revisión anterior incluyó estudios con diferentes tipos de terapia inmunosupresiva incluyendo un total de 14 artículos de los cuales, nueve evaluaron regímenes de tratamiento que incluyeron ATG (3). Las tasas de respuesta variaron desde 0% hasta 83% dependiendo del tipo de inmunoglobulina y la población en la cual se realizó el estudio, para recaída, la proporción fue de 5% a 74%, transformación clonal 0% a 14% a los tres años y sobrevida a los 5 años se reportó en dos de los estudios incluidos con 64% y 65%, similar a los hallazgos de esta revisión.

La más reciente revisión realizada en 2014, confirma la ausencia de estandarización en el tratamiento de la anemia aplásica (1). Los desenlaces de los estudios incluidos en esta revisión evidencian tasas de respuesta hematológica entre 58% y 68% y supervivencia global desde 55% a 70%, sin diferir con los hallazgos de esta revisión.

La evidencia disponible a la fecha es de baja calidad, son necesarios estudios controlados con asignación aleatoria que evalúen los desenlaces de interés en el tratamiento de AA con ATG que proporcionen evidencia fuerte a favor de la intervención y que permitan elaborar recomendaciones con miras a estandarizar el manejo de esta condición clínica.

6. Conclusiones

La evidencia sobre la efectividad y seguridad de la inmunoglobulina antitimocítica es limitada y de baja calidad. Con los hallazgos obtenidos en esta revisión no es posible determinar la superioridad de esta tecnología frente a otras opciones de tratamiento disponibles.

Referencias bibliográficas

1. Willis L, Rexwinkle A, Bryan J, Kadia TM. Recent Developments in Drug Therapy for Aplastic Anemia. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2014 Sep 2 [cited 2014 Sep 27]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25184310>
2. Marsh JCW, 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* [Internet]. 2009 Oct [cited 2014 Jul 30];147(1):43–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19673883>
3. Risitano AM. Immunosuppressive therapies in the management of acquired immune-mediated marrow failures. *Curr Opin Hematol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Nov 25];19(1):3–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22143074>
4. Salud MS de. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Falla Medular en Edad Pediátrica en Tercer Nivel de Atención. 2009.
5. Zhang F, Zhang L, Jing L, Zhou K, Wang H, Peng G, et al. High-dose cyclophosphamide compared with antithymocyte globulin for treatment of acquired severe aplastic anemia. *Exp Hematol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Nov 25];41(4):328–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23313080>
6. Wang W, Wang X, Xu X, Lin G. Diagnosis and treatment of acquired aplastic anaemia in adults: 142 cases from a multicentre, prospective cohort study in Shanghai, China. *J Int Med Res* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Nov 25];39(5):1994–2005. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22118004>
7. Risitano AM. Immunosuppressive therapies in the management of immune-mediated marrow failures in adults: where we stand and where we are going. *Br J*

- Haematol [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Nov 25];152(2):127–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21118194>
8. Jiang H, Luo C, Ye Q, CJ L, YJ G, JY T, et al. ATG-Fresenius S combined with cyclosporine a: an effective immunosuppressive therapy for children with aplastic anemia. J Pediatr Hematol Oncol [Internet]. 2014;36(5):374–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0000000000000170>

Anexos

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés

Registro Sanitario	Nombre comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación de acuerdo a la condición de salud evaluada	Titular del registro
INVIMA 2005M- 002028 R1	TIMOGLOBULINA	Forma farmacéutica: PL – Polvo liofilizado Concentración: 25mg Vía de administración: Intravenoso Presentación: Frasco de vidrio tipo I con tapón elastómero con 25mg de liofilizado de inmunoglobulina de conejo	Prevención y tratamiento del rechazo en trasplantes de riñón, corazón, páncreas, hígado. Tratamiento de aplasia medular. La prevención de la enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica luego de trasplante de células madre hematopoyéticas. El tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped aguda corticorresistente.	ENZYME EUROPE B.V.



Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.

Desenlace	Puntuación media del grupo
Respuesta completa	8,6
Respuesta parcial	8
Supervivencia global a 5 años	8
Recaída a los 3 años	8
Muerte por infección	5
Muerte por hemorragia	5
Mortalidad a un año asociada al tratamiento	6,6
Transformación maligna	7

Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica No. #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Clinical Trial, Meta-Analysis, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Reviews, Humans
Estrategia de búsqueda (resultados)	((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy)) OR (((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy[MeSH Terms]))) AND antithymocyte globulin[Other Term])) OR (((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy)) OR (((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy[MeSH Terms]))) AND antithymocyte globulin))) AND immunosuppressive therapy)))) AND cyclosporine)) AND overall survival
Referencias identificadas	#12
Referencias sin duplicados	#12

Reporte de búsqueda electrónica No. #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Clinical Trial, Meta-Analysis, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Reviews, Humans
Estrategia de búsqueda (resultados)	((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])))) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy)) OR (((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])))) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy[MeSH Terms]))) AND antithymocyte globulin[Other Term])) OR (((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])))) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy)) OR (((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])))) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy[MeSH Terms]))) AND antithymocyte globulin))) AND immunosuppressive therapy)))) AND cyclosporine)) AND relapse
Referencias identificadas	#3
Referencias sin duplicados	#3

Reporte de búsqueda electrónica No. #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Clinical Trial, Meta-Analysis, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Reviews, Humans
Estrategia de búsqueda (resultados)	((((((((((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy)) OR (((((((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy[MeSH Terms]))) AND antithymocyte globulin[Other Term])) OR (((((((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy)) OR (((((((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy[MeSH Terms]))) AND antithymocyte globulin))) AND immunosuppressive therapy)))) AND cyclosporine)) AND response rate
Referencias identificadas	#18
Referencias sin duplicados	#17

Reporte de búsqueda electrónica No. #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Clinical Trial, Meta-Analysis, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Reviews, Humans
Estrategia de búsqueda (resultados)	((((((((((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy)) OR (((((((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy[MeSH Terms]))) AND antithymocyte globulin[Other Term])) OR (((((((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy)) OR (((((((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy[MeSH Terms]))) AND antithymocyte globulin))) AND immunosuppressive therapy)))) AND cyclosporine)) AND Myelodysplastic Syndromes[MeSH Terms]
Referencias identificadas	#6
Referencias sin duplicados	#6

30

Reporte de búsqueda electrónica No. #6	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Clinical Trial, Meta-Analysis, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Reviews, Humans
Estrategia de búsqueda (resultados)	((((((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy)) OR (((((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy[MeSH Terms]))) AND antithymocyte globulin[Other Term])) OR (((((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy)) OR (((((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy[MeSH Terms]))) AND antithymocyte globulin))) AND immunosuppressive therapy)))) AND relapse
Referencias identificadas	#4
Referencias sin duplicados	#4

Reporte de búsqueda electrónica No. #7	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Clinical Trial, Meta-Analysis, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Reviews, Humans
Estrategia de búsqueda (resultados)	((((((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy)) OR (((((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy[MeSH Terms]))) AND antithymocyte globulin[Other Term])) OR (((((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy)) OR (((((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy[MeSH Terms]))) AND antithymocyte globulin))) AND immunosuppressive therapy)) AND overall survival)) AND response rates
Referencias identificadas	#6
Referencias sin duplicados	#6

Reporte de búsqueda electrónica No. #8	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Clinical Trial, Meta-Analysis, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Reviews, Humans
Estrategia de búsqueda (resultados)	((((((((((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy)) OR (((((((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy[MeSH Terms]))) AND antithymocyte globulin[Other Term])) OR (((((((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy)) OR (((((((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy[MeSH Terms]))) AND antithymocyte globulin))) AND immunosuppressive therapy)))))) AND CYCLOPHOSPHAMIDE)) AND syndrome, myelodysplastic.
Referencias identificadas	#1
Referencias sin duplicados	#1

Reporte de búsqueda electrónica No. #9	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Clinical Trial, Meta-Analysis, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Reviews, Humans
Estrategia de búsqueda (resultados)	((((((((((((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])))) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy)) OR (((((((((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])))) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy[MeSH Terms]))) AND antithymocyte globulin[Other Term])) OR (((((((((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])))) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy)) OR (((((((((((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])))) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy[MeSH Terms]))) AND antithymocyte globulin))) AND immunosuppressive therapy)))))) AND DANAZOL
Referencias identificadas	#0
Referencias sin duplicados	#0

Reporte de búsqueda electrónica No. #10	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Clinical Trial, Meta-Analysis, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Reviews, Humans
Estrategia de búsqueda (resultados)	((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])))) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy)) OR (((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])))) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy[MeSH Terms]))) AND antithymocyte globulin[Other Term])) OR (((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])))) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy)) OR (((((((((((((((((((anemia, aplastic[MeSH Terms]) OR anemias, aplastic[MeSH Terms]) OR aplastic anemias[MeSH Terms]) OR aplasia[MeSH Terms])))) OR aplastic anemia)) NOT inherited)) NOT hereditary)) NOT inheritance)) NOT heritable)) NOT stem cell transplantation)) NOT stem cell transplantation[MeSH Terms])) AND immunosuppressive therapy[MeSH Terms]))) AND antithymocyte globulin)))) AND immunosuppressive therapy)))))) AND blood transfusion[MeSH Terms]))
Referencias identificadas	#1
Referencias sin duplicados	#1

Reporte de búsqueda electrónica No. #11	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Database: The Embase: Excerpta Medica (EMED) database has been reloaded (November 17, 2014), The Embase Classic (EMCL) database has been reloaded (November 17, 2014) Books@Ovid <November 25, 2014>, Journals@Ovid Full Text <November 25, 2014>, Your Journals@Ovid, EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to November 2014>, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - Health Technology Assessment <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <4th Quarter 2014>, Global Health <1973 to 2014 Week 46>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 19, 2014>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Humans, clinical trial or comparative study or meta-analysis or multicenter study or randomized controlled trial
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. (Aplastic anemia not herited not hereditary not heritable not stem cell transplantation).af. (12910) 2. (inmunosupresive therapy or antithymocyte globulin).af. (13940) 3. cyclosporine.af. (125813) 4. survival.af. (1997432) 5. 1 and 2 (912) 6. 3 and 5 (495) 7. 4 and 6 (253) 8. limit 7 to english language [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE; records were retained] (246) 9. limit 8 to yr="2009 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained] (84) 10. limit 9 to humans [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CCTR,CDSR,CLCMR,DARE,Global Health; records were retained] (81) 11. limit 10 to (clinical trial or comparative study or meta analysis or multicenter study or randomized controlled trial) [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal

Reporte de búsqueda electrónica No. #11	
	Club,CDSR,CLCMR,DARE,CLHTA,CLEED,Global Health; records were retained] (68) 12. limit 11 to yr="2009 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained] (68) 13. limit 12 to last 5 years (68)
Referencias identificadas	#68
Referencias sin duplicados	#68

Reporte de búsqueda electrónica No. #12	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Database: The Embase: Excerpta Medica (EMED) database has been reloaded (November 17, 2014), The Embase Classic (EMCL) database has been reloaded (November 17, 2014) Books@Ovid <November 25, 2014>, Journals@Ovid Full Text <November 25, 2014>, Your Journals@Ovid, EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to November 2014>, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - Health Technology Assessment <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <4th Quarter 2014>, Global Health <1973 to 2014 Week 46>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 19, 2014>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Humans, clinical trial or comparative study or meta-analysis or multicenter study or randomized controlled trial
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. (aplastic anemia not herited not hereditary not heritable not stem cell transplantation).af. (12910) 2. (inmunosupresive therapy or antithymocyte globulin).af. (13940) 3. 1 and 2 (912) 4. RESPONSE RATES.af. (111039) 5. cyclosporine.af. (125813) 6. 3 and 4 (79)

Reporte de búsqueda electrónica No. #12	
	<p>7. 5 and 6 (63)</p> <p>8. limit 7 to english language [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE; records were retained] (58)</p> <p>9. limit 8 to (clinical trial or controlled clinical trial or meta analysis or multicenter study or randomized controlled trial) [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE,CLHTA,CLEED,Global Health; records were retained] (53)</p> <p>10. limit 9 to yr="2009 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained] (22)</p>
Referencias identificadas	#22
Referencias sin duplicados	#22

Reporte de búsqueda electrónica No. #13	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Database: The Embase: Excerpta Medica (EMED) database has been reloaded (November 17, 2014), The Embase Classic (EMCL) database has been reloaded (November 17, 2014) Books@Ovid <November 25, 2014>, Journals@Ovid Full Text <November 25, 2014>, Your Journals@Ovid, EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to November 2014>, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - Health Technology Assessment <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <4th Quarter 2014>, Global Health <1973 to 2014 Week 46>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 19, 2014>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Humans, clinical trial or comparative study or meta-analysis or multicenter study or randomized controlled trial
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. (Aplastic anemia not herited not hereditary not heritable not stem cell transplantation).af. (12914) 2. (inmunosupresive therapy or antithymocyte globulin).af. (13943) 3. 1 and 2 (914) 4. myelodysplastic syndromes.af. (23225) 5. complications.af. (3512168) 6. 4 or 5 (3530330) 7. 3 and 6 (383) 8. cyclosporine.af. (125834) 9. 7 and 8 (254) 10. limit 9 to humans [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CCTR,CDSR,CLCMR,DARE,Global Health; records were retained] (254) 11. limit 10 to english language [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE; records were retained] (248) 12. limit 11 to (clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or meta analysis or multicenter study or randomized controlled trial) [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal

Reporte de búsqueda electrónica No. #13	
	Club, CDSR, CLCMR, DARE, CLHTA, CLEED, Global Health; records were retained] (219) 13. limit 12 to yr="2009 - 2014" [Limit not valid in DARE; records were retained] (51)
Referencias identificadas	#51
Referencias sin duplicados	#51

Reporte de búsqueda electrónica No. #14	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Database: The Embase: Excerpta Medica (EMED) database has been reloaded (November 17, 2014), The Embase Classic (EMCL) database has been reloaded (November 17, 2014 Books@Ovid <November 25, 2014>, Journals@Ovid Full Text <November 25, 2014>, Your Journals@Ovid, EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to November 2014>, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - Health Technology Assessment <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <4th Quarter 2014>, Global Health <1973 to 2014 Week 46>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 19, 2014>, Ovid OLD MEDLINE(R) <1946 to 1965>
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Humans, clinical trial or comparative study or meta-analysis or multicenter study or randomized controlled trial
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 (aplastic anemia not herited not hereditary not heritable not stem cell transplantation).af. (12910) 2 (inmunosupresive therapy or antithymocyte globulin).af. (13940) 3 cyclosporine.af. (125813) 4 survival.af. (1997432)

Reporte de búsqueda electrónica No. #14	
5	1 and 2 (912)
6	3 and 5 (495)
7	4 and 6 (253)
8	limit 7 to english language [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE; records were retained] (246)
9	limit 8 to yr="2009 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained] (84)
10	limit 9 to humans [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CCTR,CDSR,CLCMR,DARE,Global Health; records were retained] (81)
11	limit 10 to (clinical trial or comparative study or meta analysis or multicenter study or randomized controlled trial) [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE,CLHTA,CLEED,Global Health; records were retained] (68)
12	limit 11 to yr="2009 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained] (68)
13	limit 12 to last 5 years (68)
14	from 13 keep 1-68 (68)
15	(aplastic anemia not herited not hereditary not heritable not stem cell transplantation).af. (12910)
16	(inmunosupresive therapy or antithymocyte globulin).af. (13940)
17	15 and 16 (912)
18	relapse.af. (309810)
19	cyclosporine.af. (125813)
20	17 and 18 (178)
21	19 and 20 (140)
22	limit 21 to english language [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE; records were retained] (138)

Reporte de búsqueda electrónica No. #14	
	<p>23 limit 22 to (clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or meta analysis or multicenter study or randomized controlled trial) [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE,CLHTA,CLEED,Global Health; records were retained] (131)</p> <p>24 limit 23 to yr="2009 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained] (29)</p>
Referencias identificadas	#29
Referencias sin duplicados	#29

Reporte de búsqueda electrónica No. #15	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Database: The Embase: Excerpta Medica (EMED) database has been reloaded (November 17, 2014), The Embase Classic (EMCL) database has been reloaded (November 17, 2014) Books@Ovid <November 25, 2014>, Journals@Ovid Full Text <November 25, 2014>, Your Journals@Ovid, EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to November 2014>, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - Health Technology Assessment <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <4th Quarter 2014>, Global Health <1973 to 2014 Week 46>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 19, 2014>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Humans, clinical trial or comparative study or meta-analysis or multicenter study or randomized controlled trial
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>1. (Aplastic anemia not herited not hereditary not heritable not stem cell transplantation).af. (12912)</p> <p>2. (immunosupresive therapy or antithymocyte globulin).af. (13942)</p>

Reporte de búsqueda electrónica No. #15	
	<p>3. 1 and 2 (914)</p> <p>4. cyclophosphamide.af. (149070)</p> <p>5. survival.af. (1997570)</p> <p>6. 3 and 4 (230)</p> <p>7. 5 and 6 (133)</p> <p>8. limit 7 to humans [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CCTR,CDSR,CLCMR,DARE,Global Health; records were retained] (133)</p> <p>9. limit 8 to english language [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE; records were retained] (132)</p> <p>10. limit 9 to (clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or meta analysis or multicenter study or randomized controlled trial) [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE,CLHTA,CLEED,Global Health; records were retained] (119)</p> <p>11. limit 10 to yr="2009 - 2014" [Limit not valid in DARE; records were retained] (18)</p>
Referencias identificadas	#18
Referencias sin duplicados	#18

Reporte de búsqueda electrónica No. #16	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Database: The Embase: Excerpta Medica (EMED) database has been reloaded (November 17, 2014), The Embase Classic (EMCL) database has been reloaded (November 17, 2014) Books@Ovid <November 25, 2014>, Journals@Ovid Full Text <November 25, 2014>, Your Journals@Ovid, EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to November 2014>, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - Health Technology Assessment <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <4th Quarter 2014>, Global Health <1973 to 2014 Week 46>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 19, 2014>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	17/11/2014

Reporte de búsqueda electrónica No. #16	
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Humans, clinical trial or comparative study or meta-analysis or multicenter study or randomized controlled trial
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. (Aplastic anemia not herited not hereditary not heritable not stem cell transplantation).af. (12912) 2. (inmunosupresive therapy or antithymocyte globulin).af. (13942) 3. 1 and 2 (914) 4. cyclophosphamide.af. (149070) 5. 3 and 4 (230) 6. response rates.af. (111041) 7. 5 and 6 (22) 8. limit 7 to humans [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CCTR,CDSR,CLCMR,DARE,Global Health; records were retained] (22) 9. limit 8 to english language [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE; records were retained] (22) 10. limit 9 to (clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or meta analysis or multicenter study or randomized controlled trial) [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE,CLHTA,CLEED,Global Health; records were retained] (22) 11. limit 10 to yr="2009 - 2014" [Limit not valid in DARE; records were retained] (5)
Referencias identificadas	#5
Referencias sin duplicados	#5

Reporte de búsqueda electrónica No. #17	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Database: The Embase: Excerpta Medica (EMED) database has been reloaded (November 17, 2014), The Embase Classic (EMCL) database has been reloaded (November 17, 2014) Books@Ovid <November 25, 2014>, Journals@Ovid Full Text <November 25, 2014>, Your Journals@Ovid, EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to November 2014>, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <4th

Reporte de búsqueda electrónica No. #17	
	Quarter 2014>, EBM Reviews - Health Technology Assessment <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <4th Quarter 2014>, Global Health <1973 to 2014 Week 46>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 19, 2014>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Humans, clinical trial or comparative study or meta-analysis or multicenter study or randomized controlled trial
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aplastic anemia not herited not hereditary not heritable not stem cell transplantation).af. (12914) 2. (inmunosupresive therapy or antithymocyte globulin).af. (13943) 3. 1 and 2 (914) 4. cyclophosphamide.af. (149097) 5. 3 and 4 (230) 6. Myelodysplastic syndromes.af. (23225) 7. complications.af. (3512168) 8. 6 or 7 (3530330) 9. 5 and 8 (126) 10. limit 9 to humans [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CCTR,CDSR,CLCMR,DARE,Global Health; records were retained] (126) 11. limit 10 to english language [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE; records were retained] (123) 12. limit 11 to (clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or meta analysis or multicenter study or randomized controlled trial) [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE,CLHTA,CLEED,Global Health; records were retained] (111) 13. limit 12 to yr="2009 - 2014" [Limit not valid in DARE; records were retained] (15)
Referencias identificadas	#15
Referencias sin duplicados	#15

Reporte de búsqueda electrónica No. #18	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Database: The Embase: Excerpta Medica (EMED) database has been reloaded (November 17, 2014), The Embase Classic (EMCL) database has been reloaded (November 17, 2014) Books@Ovid <November 25, 2014>, Journals@Ovid Full Text <November 25, 2014>, Your Journals@Ovid, EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to November 2014>, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - Health Technology Assessment <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <4th Quarter 2014>, Global Health <1973 to 2014 Week 46>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 19, 2014>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Humans, clinical trial or comparative study or meta-analysis or multicenter study or randomized controlled trial
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. (aplastic anemia not herited not hereditary not heritable not stem cell transplantation).af. (12912) 2. (inmunosupresive therapy or antithymocyte globulin).af. (13942) 3. 1 and 2 (914) 4. danazol.af. (7948) 5. 3 and 4 (34) 6. relapse.af. (309819) 7. 5 and 6 (14) 8. limit 7 to humans [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CCTR,CDSR,CLCMR,DARE,Global Health; records were retained] (14) 9. limit 8 to english language [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE; records were retained] (13) 10. limit 9 to (clinical trial or comparative study or meta analysis or multicenter study or randomized controlled trial) [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE,CLHTA,CLEED,Global Health; records were retained] (13)

Reporte de búsqueda electrónica No. #18	
	11. limit 10 to yr="2009 - 2014" [Limit not valid in DARE; records were retained] (3)
Referencias identificadas	#3
Referencias sin duplicados	#3

Reporte de búsqueda electrónica No. #19	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Database: The Embase: Excerpta Medica (EMED) database has been reloaded (November 17, 2014), The Embase Classic (EMCL) database has been reloaded (November 17, 2014) Books@Ovid <November 25, 2014>, Journals@Ovid Full Text <November 25, 2014>, Your Journals@Ovid, EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to November 2014>, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - Health Technology Assessment <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <4th Quarter 2014>, Global Health <1973 to 2014 Week 46>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 19, 2014>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Humans, clinical trial or comparative study or meta-analysis or multicenter study or randomized controlled trial
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. (aplastic anemia not herited not hereditary not heritable not stem cell transplantation).af. (12912) 2. (inmunosupresive therapy or antithymocyte globulin).af. (13942) 3. 1 and 2 (914) 4. danazol.af. (7948) 5. survival.af. (1997570) 6. 3 and 4 (34) 7. 5 and 6 (18)

Reporte de búsqueda electrónica No. #19	
	<p>8. limit 7 to humans [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CCTR,CDSR,CLCMR,DARE,Global Health; records were retained] (18)</p> <p>9. limit 8 to english language [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE; records were retained] (16)</p> <p>10. limit 9 to (clinical trial or comparative study or meta analysis or multicenter study or randomized controlled trial) [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE,CLHTA,CLEED,Global Health; records were retained] (16)</p> <p>11. limit 10 to yr="2009 - 2014" [Limit not valid in DARE; records were retained] (4)</p>
Referencias identificadas	#4
Referencias sin duplicados	#4

Reporte de búsqueda electrónica No. #20	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Database: The Embase: Excerpta Medica (EMED) database has been reloaded (November 17, 2014), The Embase Classic (EMCL) database has been reloaded (November 17, 2014) Books@Ovid <November 25, 2014>, Journals@Ovid Full Text <November 25, 2014>, Your Journals@Ovid, EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to November 2014>, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - Health Technology Assessment <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <4th Quarter 2014>, Global Health <1973 to 2014 Week 46>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 19, 2014>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español

Reporte de búsqueda electrónica No. #20	
Otros límites	Humans, clinical trial or comparative study or meta-analysis or multicenter study or randomized controlled trial
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. (aplastic anemia not herited not hereditary not heritable not stem cell transplantation).af. (12912) 2. (immunosupresive therapy or antithymocyte globulin).af. (13942) 3. 1 and 2 (914) 4. danazol.af. (7948) 5. 3 and 4 (34) 6. response rates.af. (111041) 7. 5 and 6 (7) 8. limit 7 to humans [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CCTR,CDSR,CLCMR,DARE,Global Health; records were retained] (7) 9. limit 8 to english language [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE; records were retained] (7) 10. limit 9 to (clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or meta analysis or multicenter study or randomized controlled trial) [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE,CLHTA,CLEED,Global Health; records were retained] (7) 11. limit 10 to yr="2009 - 2014" [Limit not valid in DARE; records were retained] (4)
Referencias identificadas	#4
Referencias sin duplicados	#4

Reporte de búsqueda electrónica No. #21	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Database: The Embase: Excerpta Medica (EMED) database has been reloaded (November 17, 2014), The Embase Classic (EMCL) database has been reloaded (November 17, 2014 Books@Ovid <November 25, 2014>, Journals@Ovid Full Text <November 25, 2014>, Your Journals@Ovid, EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to November 2014>, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - Health Technology Assessment <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <4th Quarter 2014>, Global Health <1973 to 2014 Week 46>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>, Ovid

Reporte de búsqueda electrónica No. #21	
	MEDLINE(R) Daily Update <November 19, 2014>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Humans, clinical trial or comparative study or meta-analysis or multicenter study or randomized controlled trial
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. (aplastic anemia not herited not hereditary not heritable not stem cell transplantation).af. (12912) 2. (inmunosupresive therapy or antithymocyte globulin).af. (13942) 3. 1 and 2 (914) 4. myelodysplastic syndromes.af. (23221) 5. complications.af. (3511846) 6. 4 or 5 (3530004) 7. 3 and 6 (383) 8. danazol.af. (7948) 9. 7 and 8 (19) 10. limit 9 to humans [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CCTR,CDSR,CLCMR,DARE,Global Health; records were retained] (19) 11. limit 10 to english language [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE; records were retained] (18) 12. limit 11 to (clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or meta analysis or multicenter study or randomized controlled trial) [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE,CLHTA,CLEED,Global Health; records were retained] (16) 13. limit 12 to yr="2009 - 2014" [Limit not valid in DARE; records were retained] (1)
Referencias identificadas	#1
Referencias sin duplicados	#1

Reporte de búsqueda electrónica No. #22	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Database: The Embase: Excerpta Medica (EMED) database has been reloaded (November 17, 2014), The Embase Classic (EMCL) database has been reloaded (November 17, 2014) Books@Ovid <November 25, 2014>, Journals@Ovid Full Text <November 25, 2014>, Your Journals@Ovid, EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to November 2014>, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - Health Technology Assessment <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <4th Quarter 2014>, Global Health <1973 to 2014 Week 46>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 19, 2014>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Humans, clinical trial or comparative study or meta-analysis or multicenter study or randomized controlled trial
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. (aplastic anemia not herited not hereditary not heritable not stem cell transplantation).af. (12914) 2. (inmunosupresive therapy or antithymocyte globulin).af. (13943) 3. 1 and 2 (914) 4. relapse.af. (309883) 5. blood transfusion.af. (172816) 6. 3 and 4 and 5 (13) 7. limit 6 to humans [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CCTR,CDSR,CLCMR,DARE,Global Health; records were retained] (13) 8. limit 7 to english language [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE; records were retained] (13) 9. limit 8 to (clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or meta analysis or multicenter study or randomized controlled trial) [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE,CLHTA,CLEED,Global Health; records were retained] (13) 10. limit 9 to yr="2009 - 2014" [Limit not valid in DARE; records were retained] (5)

Reporte de búsqueda electrónica No. #22	
Referencias identificadas	#5
Referencias sin duplicados	#5

Reporte de búsqueda electrónica No. #23	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Database: The Embase: Excerpta Medica (EMED) database has been reloaded (November 17, 2014), The Embase Classic (EMCL) database has been reloaded (November 17, 2014 Books@Ovid <November 25, 2014>, Journals@Ovid Full Text <November 25, 2014>, Your Journals@Ovid, EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to November 2014>, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - Health Technology Assessment <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <4th Quarter 2014>, Global Health <1973 to 2014 Week 46>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 19, 2014>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Humans, clinical trial or comparative study or meta-analysis or multicenter study or randomized controlled trial
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1 (aplastic anemia not herited not hereditary not heritable not stem cell transplantation).af. (12912) 2 (inmunosupresive therapy or antithymocyte globulin).af. (13942) 3 1 and 2 (914) 4 survival.af. (1997570) 5 Blood transfusion.af. (172794) 6 3 and 4 (381) 7 5 and 6 (38) 8 limit 7 to humans [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CCTR,CDSR,CLCMR,DARE,Global Health; records were retained] (37)

Reporte de búsqueda electrónica No. #23	
	<p>9 limit 8 to english language [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE; records were retained] (37)</p> <p>10 limit 9 to (clinical trial or comparative study or meta analysis or multicenter study or randomized controlled trial) [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE,CLHTA,CLEED,Global Health; records were retained] (35)</p> <p>11 limit 10 to yr="2009 - 2014" [Limit not valid in DARE; records were retained] (8)</p>
Referencias identificadas	#8
Referencias sin duplicados	#8

Reporte de búsqueda electrónica No. #24	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Database: The Embase: Excerpta Medica (EMED) database has been reloaded (November 17, 2014), The Embase Classic (EMCL) database has been reloaded (November 17, 2014) Books@Ovid <November 25, 2014>, Journals@Ovid Full Text <November 25, 2014>, Your Journals@Ovid, EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to November 2014>, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - Health Technology Assessment <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <4th Quarter 2014>, Global Health <1973 to 2014 Week 46>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 19, 2014>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Humans, clinical trial or comparative study or meta-analysis or multicenter study or randomized controlled trial
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>1 (aplastic anemia not herited not hereditary not heritable not stem cell transplantation).af. (12912)</p> <p>2 (inmunosupresive therapy or antithymocyte globulin).af. (13942)</p>

Reporte de búsqueda electrónica No. #24	
	<p>3 1 and 2 (914)</p> <p>4 RESPONSE RATES.af. (111041)</p> <p>5 3 and 4 (79)</p> <p>6 Blood transfusion.af. (172794)</p> <p>7 5 and 6 (10)</p> <p>8 limit 7 to humans [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CCTR,CDSR,CLCMR,DARE,Global Health; records were retained] (9)</p> <p>9 limit 8 to english language [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE; records were retained] (7)</p> <p>10 limit 9 to (clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or meta analysis or multicenter study or randomized controlled trial) [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE,CLHTA,CLEED,Global Health; records were retained] (7)</p> <p>11 limit 10 to yr="2009 - 2014" [Limit not valid in DARE; records were retained] (4)</p>
Referencias identificadas	#4
Referencias sin duplicados	#4

Reporte de búsqueda electrónica No. #25	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Database: The Embase: Excerpta Medica (EMED) database has been reloaded (November 17, 2014), The Embase Classic (EMCL) database has been reloaded (November 17, 2014) Books@Ovid <November 25, 2014>, Journals@Ovid Full Text <November 25, 2014>, Your Journals@Ovid, EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to November 2014>, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - Health Technology Assessment <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <4th Quarter 2014>, Global Health <1973 to 2014 Week 46>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 19, 2014>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	17/11/2014

Reporte de búsqueda electrónica No. #25	
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Humans, clinical trial or comparative study or meta-analysis or multicenter study or randomized controlled trial
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 (aplastic anemia not herited not hereditary not heritable not stem cell transplantation).af. (12912) 2 (inmunosupresive therapy or antithymocyte globulin).af. (13942) 3 1 and 2 (914) 4 myelodysplastic syndromes.af. (23221) 5 complications.af. (3511846) 6 4 or 5 (3530004) 7 3 and 6 (383) 8 Blood transfusion.af. (172794) 9 7 and 8 (42) 10 limit 9 to humans [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CCTR,CDSR,CLCMR,DARE,Global Health; records were retained] (42) 11 limit 10 to english language [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE; records were retained] (41) 12 limit 11 to (clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or meta analysis or multicenter study or randomized controlled trial) [Limit not valid in Books@Ovid,Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,ACP Journal Club,CDSR,CLCMR,DARE,CLHTA,CLEED,Global Health; records were retained] (37) 13 limit 12 to yr="2009 - 2014" [Limit not valid in DARE; records were retained] (9)
Referencias identificadas	#9
Referencias sin duplicados	#9

Reporte de búsqueda electrónica No. #26	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Portal de Pesquisa da BVS Informação e Conhecimento para a Saúde
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014

Reporte de búsqueda electrónica No. #26	
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Humans, clinical trial or comparative study or meta-analysis or multicenter study or randomized controlled trial
Estrategia de búsqueda (resultados)	tw:((tw:("aplastic anemia")) NOT (tw:(inherited)) NOT (tw:(hereditary)) NOT (tw:(heritable)) NOT (tw:("stem cell transplatation"))) AND (tw:("antithymocyte globulin")) AND (tw:(cyclophosphamide)) AND (tw:(relapse))) AND (instance:"regional") AND (year_cluster:("2011" OR "2014"))
Referencias identificadas	#2
Referencias sin duplicados	#2

Reporte de búsqueda electrónica No. #27	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	LILACS
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Humans, clinical trial or comparative study or meta-analysis or multicenter study or randomized controlled trial
Estrategia de búsqueda (resultados)	tw:(tw:("aplastic anemia")) NOT (tw:(inherited)) NOT (tw:(hereditary)) NOT (tw:(heritable)) NOT (tw:("stem cell transplatation"))) AND (tw:("antithymocyte globulin")) AND (tw:(cyclophosphamide)) AND (tw:(survival))) AND (instance:"regional") AND (year_cluster:("2010" OR "2012" OR "2009" OR "2013" OR "2014"))
Referencias identificadas	#18
Referencias sin duplicados	#18

Reporte de búsqueda electrónica No. #28	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Portal de Pesquisa da BVS Informação e Conhecimento para a Saúde
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Humans, clinical trial or comparative study or meta-analysis or multicenter study or randomized controlled trial
Estrategia de búsqueda (resultados)	tw:(tw:("aplastic anemia")) NOT (tw:(inherited)) NOT (tw:(hereditary)) NOT (tw:(heritable)) NOT (tw:("stem cell transplatation")) AND (tw:("antithymocyte globulin")) AND (tw:(cyclophosphamide)) AND (tw:(response rates))) AND (instance:"regional")
Referencias identificadas	#3
Referencias sin duplicados	#2

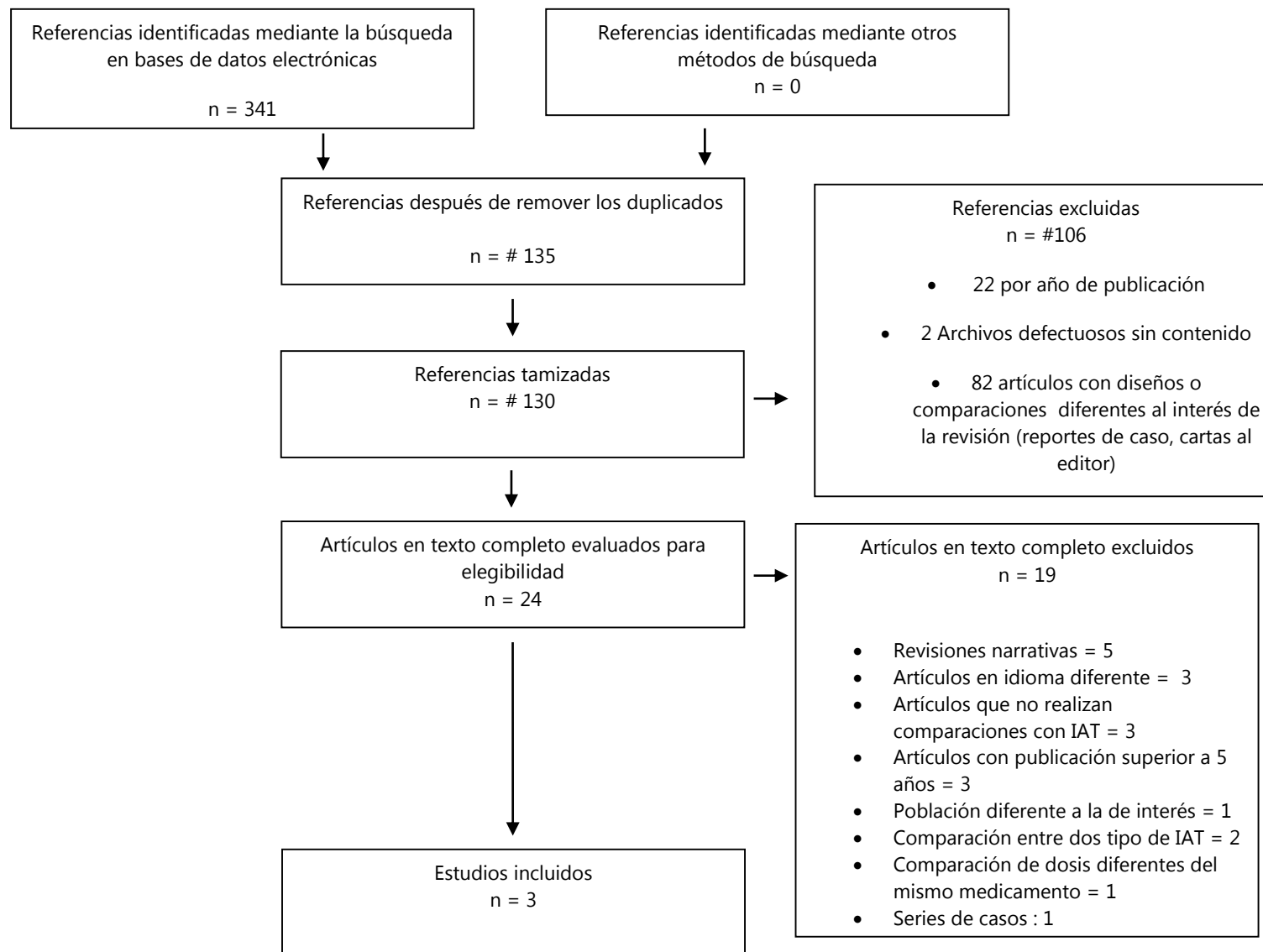
Reporte de búsqueda electrónica No. #29	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Portal de Pesquisa da BVS Informação e Conhecimento para a Saúde
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Humans, clinical trial or comparative study or meta-analysis or multicenter study or randomized controlled trial
Estrategia de búsqueda (resultados)	tw:(tw:("aplastic anemia")) NOT (tw:(inherited)) NOT (tw:(hereditary)) NOT (tw:(heritable)) NOT (tw:("stem cell transplatation")) AND (tw:("antithymocyte globulin")) AND (tw:(cyclophosphamide)) AND (tw:(myelodysplastic syndromes))) AND (instance:"regional")

Reporte de búsqueda electrónica No. #29	
Referencias identificadas	#3
Referencias sin duplicados	#2

Reporte de búsqueda electrónica No. #30	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE
Fecha de búsqueda	17/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2010-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [metaanalysis]/lim)
Estrategia de búsqueda (resultados)	<div>#14. 'mortality' OR survival OR relapse OR 'response rate' OR (myelodysplastic AND syndromes) AND ('aplastic anemia'/exp OR 'aplastic anemia') AND 'thymocyte antibody' AND [2010-2014]/py AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) 18 20 Jan 2015</div> <div>#13. 'mortality' OR survival OR relapse OR 'response rate' OR (myelodysplastic AND syndromes) AND ('aplastic anemia'/exp OR 'aplastic anemia') AND 'thymocyte antibody' AND [2010-2014]/py AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim 488 20 Jan 2015</div> <div>#12. 'mortality' OR survival OR relapse OR 'response rate' OR (myelodysplastic AND syndromes) AND ('aplastic anemia'/exp OR 'aplastic anemia') AND 'thymocyte antibody' AND [2010-2014]/py AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) 488 20 Jan 2015</div> <div>#11. 'mortality' OR survival OR relapse OR 'response rate' OR (myelodysplastic AND syndromes) AND ('aplastic anemia'/exp OR 'aplastic anemia') AND 'thymocyte antibody' AND [2010-2014]/py 497 20 Jan 2015</div>

Reporte de búsqueda electrónica No. #30		
	#10. 'mortality' OR survival OR relapse OR 'response rate' OR (myelodysplastic AND syndromes) AND ('aplastic anemia'/exp OR 'aplastic anemia') AND 'thymocyte antibody'	1,093 20 Jan 2015
	#9. 'aplastic anemia'/exp OR 'aplastic anemia' AND 'thymocyte antibody'	2,374 20 Jan 2015
	#8. 'mortality' OR survival OR relapse OR 'response rate' OR (myelodysplastic AND syndromes)	1,926,552 20 Jan 2015
	#7. myelodysplastic AND syndromes	9,129 20 Jan 2015
	#6. 'response rate'	83,992 20 Jan 2015
	#5. relapse	145,556 20 Jan 2015
	#4. survival	1,032,175 20 Jan 2015
	#3. 'mortality'	932,388 20 Jan 2015
	#2. 'thymocyte antibody'	20,492 20 Jan 2015
	#1. 'aplastic anemia'/exp OR 'aplastic anemia'	33,580 20 Jan 2015
Referencias identificadas	#18	
Referencias sin duplicados	#18	

Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda *de novo*).



Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

1. Wang W, Wang X, Xu X, Lin G. Diagnosis and treatment of acquired aplastic anaemia in adults: 142 cases from a multicentre, prospective cohort study in Shanghai, China. *J Int Med Res* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Nov 25];39(5):1994–2005. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22118004>
2. Zhang F, Zhang L, Jing L, Zhou K, Wang H, Peng G, et al. High-dose cyclophosphamide compared with antithymocyte globulin for treatment of acquired severe aplastic anemia. *Exp Hematol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Nov 25];41(4):328–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23313080>
3. CJ L, YJ G, JY T, XH Z, HL X, FJ L, et al. ATG-Fresenius S combined with cyclosporine a: an effective immunosuppressive therapy for children with aplastic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2014;36 (5):374–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0000000000000170>

Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.

Artículo excluido	Razones para su exclusión
1. SJ R, Kimball J, Vining D, NS Y. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. [Internet]. Available from: http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/CN-00114327	Artículo publicado en 1995
2. 1. Tisdale JF, Maciejewski JP, Nun O, Rosenfeld SJ, Young NS. Brief report Late complications following treatment for severe aplastic anemia (SAA) with high-dose cyclophosphamide (Cy): follow-up of a randomized trial. 2002;100(13):4668–70.	Artículo publicado en 2002
3. 1. Heart N, Branch H. Long-Term Outcome of Pediatric Patients with Severe Aplastic Anemia Treated with Antithymocyte Globulin and Cyclosporine. 2008;	Artículo publicado en 2008
4. LY L, HJ W, Zhang L, LP J, Zhou K, DL Y, et al. [Combination of rabbit antithymocyte globulin plus cyclosporin A as first-line immunosuppressive therapy for the childhood with severe aplastic anemia.]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi [Internet]. 30(11):749–53. Available from: http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-20137310	Artículo publicado en China
5. LY L, Zhang L, LP J, Zhou K, XD W, Li Y, et al. [Effects of concentration of cyclosporine A on the early response to immunosuppressive therapy in severe aplastic anemia]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi [Internet]. 32(11):766–71. Available from: http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-22339914	Artículo publicado en China
6. Mrcic M, RS S, Labar B, Bogdanic V, Nemet D, Durakovic N, et al. [Twenty years of severe aplastic anemia treatment at Department of Hematology, University Department of Medicine, Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia]. Acta Med Croat [Internet]. 63(3):209–14. Available from: http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-19827347	Artículo publicado en Croata
7. Kojima S, Matsumoto K, Kato K, Matsuyama T, Sugihara T, Minami S, et al. [Treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin, Lymphoser Berna]. Rinsho Ketsueki [Internet]. 34(7):815–20. Available from: http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-8360986	Artículo publicado en Japonés
8. Li X, Shi J, Ge M, Shao Y, Huang J, Huang Z, et al. Outcomes of optimized over standard protocol of rabbit antithymocyte globulin for severe aplastic anemia: a single-center experience. PLoS One [Internet]. United States: Severe Aplastic Anemia Studying Program, State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Tianjin, PR China.; 2013 Jan [cited 2014 Nov 25];8(3):e56648. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3598903&tool=pmcentrez&rendertype=abstract	Comparación de dosis diferente de la misma inmunoglobulina
9. Sakamoto T, Obara N, Kurita N, Sakata-Yanagimoto M, Nishikii H, Yokoyama Y, et al. Effectiveness and safety of rabbit anti-thymocyte	Comparación entre ambas

Artículo excluido	Razones para su exclusión
<p>globulin in Japanese patients with aplastic anemia. Int J Hematol [Internet]. Japan: Department of Hematology, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan.; 2013;98(3):319–22. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=23963878</p>	<p>inmunoglobulinas. (ATGh vs ATGr)</p>
<p>10. 1. 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 [Internet]. 2011 Sep [cited 2014 Nov 25];96(9):1269–75. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3166096&tool=pmcentrez&rendertype=abstract</p>	<p>Comparación entre ambas inmunoglobulinas. (ATGh vs ATGr)</p>
<p>11. Dissemination C for R and. ATG plus cyclosporine reduces all-cause mortality in patients with severe aplastic anemia: systematic review and meta-analysis (Structured abstract). [Internet]. Database of Abstracts of Reviews of Effects. NHS Centre for Reviews and Dissemination. University of York, York, U.K.; 2014. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=dare&NEWS=N&AN=00125498-100000000-22179</p>	<p>Protocolo de revisión de una RSL</p>
<p>12. Kamio T, Ito E, Ohara A, Kosaka Y, Tsuchida M, Yagasaki H, et al. Relapse of aplastic anemia in children after immunosuppressive therapy: a report from the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Haematologica [Internet]. 2011 Jun [cited 2014 Dec 8];96 (6):814–9. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3105642&tool=pmcentrez&rendertype=abstract</p>	<p>Población diferente a la de interés</p>
<p>13. Brodsky R a, Chen AR, Dorr D, Fuchs EJ, Huff CA, Luznik L, et al. High-dose cyclophosphamide for severe aplastic anemia: long-term follow-up. Blood [Internet]. 2010 Mar 18 [cited 2014 Nov 25];115(11):2136–41. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844020/?tool=pubmed</p>	<p>Evaluación de medicamentos diferentes a inmunoglobulina</p>
<p>14. Tichelli A, Socie G, Marsh J, Bacigalupo A, Duhrsen U, Franzke A, Hallek M, Thiel E, Wilhelm M, Hochsmann B, Barrois A, Champion K, Passweg JR SH, Tichelli A, Schrezenmeier H, Socié G, Marsh J, Bacigalupo A, et al. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood [Internet]. 2011 Apr 28 [cited 2014 Nov 25];117(17):4434. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN-00785258</p>	<p>Evaluación de medicamentos diferentes a inmunoglobulina</p>
<p>15. Al-Ghazaly J, Al-Dubai W, Al-Jahafi AK, Abdullah M, Al-Hashdi A. Cyclosporine monotherapy for severe aplastic anemia: a developing country experience. Ann Saudi Med [Internet]. [cited 2014 Nov</p>	<p>Evaluación de medicamentos diferentes a inmunoglobulina</p>

Artículo excluido	Razones para su exclusión
25];25(5):375–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16270758	
16. Risitano AM. Immunosuppressive therapies in the management of immune-mediated marrow failures in adults: where we stand and where we are going. Br J Haematol [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Nov 25];152(2):127–40. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21118194	Revisión narrativa de la literatura
17. Risitano AM. Immunosuppressive therapies in the management of acquired immune-mediated marrow failures. Curr Opin Hematol [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Nov 25];19(1):3–13. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22143074	Revisión narrativa de la literatura
18. Dufour C, Svahn J, Bacigalupo A. Front-line immunosuppressive treatment of acquired aplastic anemia. Bone Marrow Transplant [Internet]. Copyright (C) 2013 Nature Publishing Group: (1)Clinical and Experimental Hematology Unit, G Gaslini Children's Hospital, Genova, Italy and (2)Second Hematology Department, San Martino Hospital, Genova, Italy.; 2013 Feb [cited 2014 Dec 8];48(2):174–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23165493	Revisión narrativa de la literatura
19. Willis L, Rexwinkle A, Bryan J, Kadia TM. Recent Developments in Drug Therapy for Aplastic Anemia. Ann Pharmacother [Internet]. 2014 Sep 2 [cited 2014 Sep 27]; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25184310	Revisión narrativa de la literatura
20. JF T, DE D, Maciejewski J. Cyclophosphamide and other new agents for the treatment of severe aplastic anemia. Semin Hematol [Internet]. 37(1):102–9. Available from: http://pesquisa.bvsa.org/portal/resource/es/mdl-10676915	Revisión narrativa de la literatura
21. Karapinar DY, Karadaş N, Ay YYY, Akin M, Balkan C, Aydinok YYY, et al. Rabbit antithymocyte globulin treatment in childhood acquired severe aplastic anemia. Pediatr Hematol Oncol [Internet]. London: Department of Pediatric Hematology, Ege University Medical School , Izmir , Turkey.; 2014 Feb [cited 2014 Dec 8];31(1):20–8. Available from: http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/08880018.2013.792894	Serie de casos.

Anexo 7. Calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane).

Dominio	Zhang F, Zhang L, Jing L, Zhou K, Wang H, Peng G, et al 2013 (5)
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Alto
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Alto
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Alto
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo
Otras fuentes de sesgo †	Alto
Resumen del riesgo de sesgo ††	Alto

† Presencia de cointervenciones (Factor estimulante de colonias de granulocitos cuando el recuento de neutrófilos fue $< 0.5 \times 10^9/L$ y discontinuado cuando el recuento fue $> 1.0 \times 10^9/L$)

†† Resumen del riesgo de sesgo: bajo (bajo riesgo de sesgo para todos los dominios), alto (alto riesgo de sesgo para uno o más dominios) y no claro (riesgo de sesgo no claro para uno o más dominios).

Tomado de Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011] 2011.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 8. Calidad de los estudios de cohortes analíticas incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane).

Dominio	W Wang, X Wang, X Xu et al.2011	Jiang H, Luo C, Ye Q, CJ L, et al 2014 (8)
Sesgo debido a factores de confusión en la línea de base	Alto	Alto
Sesgo en la selección de participantes del estudio	Alto	Alto
Sesgo debido a desviación de las intervenciones de interés	Alto	Bajo
Sesgo debido a datos perdidos	No claro	Bajo
Sesgo en la toma de mediciones	Bajo	Bajo
Sesgo en la selección de resultados reportados	Bajo	Bajo
Resumen riesgo de sesgos ††	Alto	Alto

Tomado de Cochrane Risk of Bias tool - draft versión.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

†† Resumen del riesgo de sesgo: bajo (bajo riesgo de sesgo para todos los dominios), alto (alto riesgo de sesgo para uno o más dominios) y no claro (riesgo de sesgo no claro para uno o más dominios).

Anexo 9. Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la síntesis de evidencia.

Zhang F, Zhang L, Jing L, Zhou K, Wang H, Peng G, et al 2013 (5)	
Estado de publicación	Publicado
Diseño	ECC
Población	Pacientes con anemia aplásica grave o muy grave > 14 años
Lugar	China
Comparaciones	Altas dosis de ciclofosfamida más ciclosporina
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta completa <ul style="list-style-type: none"> • A los tres meses CTX + CsA: 10.4% vs ATGr + CsA: 4.1% no reportan p • A los seis meses CTX + CsA: 35.4% vs ATGr + CsA: 21.9% no reportan p • A los doce meses CTX + CsA: 47.9% vs ATGr + CsA: 47.9% no reportan p • Buena respuesta parcial <ul style="list-style-type: none"> • A los tres meses CTX + CsA: 31.3% vs ATGr + CsA: 19.2% no reportan p • A los seis meses CTX + CsA: 14.6% vs ATGr + CsA: 21.7% no reportan p • A los doce meses CTX + CsA: 20.8% vs ATGr + CsA: 17.8% no reportan p • Respuesta parcial <ul style="list-style-type: none"> • A los tres meses CTX + CsA: 12.5% vs ATGr + CsA: 34.2% no reportan p • A los seis meses CTX + CsA: 14.6% vs ATGr + CsA: 26.0% no reportan p • A los doce meses CTX + CsA: 4.2% vs ATGr + CsA: 12.23% no reportan p • Ninguna respuesta <ul style="list-style-type: none"> • A los tres meses CTX + CsA: 41.7% vs ATGr + CsA: 34.2% no reportan p • A los seis meses CTX + CsA: 25.0% vs ATGr + CsA: 19.2% no reportan p • A los doce meses CTX + CsA: 12.5% vs ATGr + CsA: 9.6% no reportan p • Respuesta completa más buena respuesta parcial <ul style="list-style-type: none"> • A los tres meses CTX + CsA: 41.7% vs ATGr + CsA: 23.3% (p = 0.032) • A los seis meses CTX + CsA: 50.0% vs ATGr + CsA: 46.6% (p = 0.712) • A los doce meses CTX + CsA: 68.8% vs ATGr + CsA: 65.8% (p = 0.732) • Respuesta total: <ul style="list-style-type: none"> • A los tres meses CTX + CsA: 54.2% vs ATGr + CsA: 57.5% (p = 0.715) • A los seis meses CTX + CsA: 64.6% vs ATGr + CsA: 62.6% (p = 0.349) • A los doce meses CTX + CsA: 72.9% vs ATGr + CsA: 78.1% (p = 0.515) • Muerte temprana (tres meses después del tratamiento) CTX + CsA: 4.2% vs ATGr + CsA: 8.2% (p = 0.380) • Sobrevida libre de evento a 5 años CTX + CsA: 68.2% vs ATGr + CsA: 67.3% (p = 0.909) <p>Tiempo hasta el inicio de uno de los siguientes eventos:</p>

Zhang F, Zhang L, Jing L, Zhou K, Wang H, Peng G, et al 2013 (5)	
	<ul style="list-style-type: none"> • Segundo curso de terapia de inmunosupresión • Recaida después de la respuesta CTX + CsA: 5.7% vs ATGr + CsA: 5.2% no reportan valores de p • Transformación clonal CTX + CsA: 6.25% vs ATGr + CsA: 5.4% no reportan valores de p
Hipótesis de investigación y tipo de análisis (por protocolo o intención de tratar)	<p>Hipótesis: La efectividad de la ciclofosfamida a altas dosis más ciclosporina tiene una efectividad y seguridad similar a régimen de ATGr más ciclosporina e pacientes con anemia aplásica grave o muy grave.</p> <p>Tipo de análisis: Intención de tratar</p>
Tamaño de muestra (# de sujetos aleatorizados)	121 pacientes sin asignación aleatoria, la asignación fue realizada por el mismo paciente dependiendo de su capacidad económica para acceder a uno de los dos tratamientos. En general, los pacientes con mayores ingresos optaron por el tratamiento con Inmunoglobulina Antitimocítica leporina.
Tiempo de seguimiento	Mediana 61 meses (0 – 112 meses)
Pérdidas (%)	No reportan
Fuentes de financiación	<ul style="list-style-type: none"> • Nacional de Beneficios de Salud Pública de la Fundación de Investigación de China (concesión no. 201 202 017) • Nacional de Ciencia y Tecnología de Proyectos Específicos de China (concesión no. 2011ZX09302-00-04).
Conclusiones	El tratamiento de la anemia aplásica grave o muy grave con altas dosis de ciclofosfamida más ciclosporina tiene una efectividad que es comparable a un régimen convencional y menos costoso.

CTX: Altas dosis de ciclofosfamida, ATGr: Inmunoglobulina antitimocítica leporina, Transformación clonal: (Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, hemoglobinuria paroxística clonal con hemólisis, ausencia de respuesta después de 12 meses y muerte), CsA: Ciclosporina

Anexo 10. Características de los estudios de cohortes analíticas incluidos en la síntesis de evidencia.

W Wang, X Wang, X Xu et al.2011 (6)		Jiang H, Luo C, Ye Q, CJ L, et al 2014 (8)
Diseño	Cohorte analítica	Cohorte analítica retrospectiva
Población	Pacientes mayores de 14 años con anemia aplásica no grave, grave o muy grave	Niños menores de 16 años con anemia aplásica grave
Lugar	Shangai, China	Shangai, China
Comparaciones	ATGp+CsA CsA+androgeno Androgeno	Sin comparadores
Desenlaces	<p>Pacientes con AAS</p> <p>ATGp + CsA:</p> <ul style="list-style-type: none"> Efectividad : 77.8% (7/9) <ul style="list-style-type: none"> Respuesta completa : 6 pacientes Repuesta parcial : 1 paciente <p>CsA + andrógeno</p> <ul style="list-style-type: none"> Efectividad : 58.5% (20/34) <ul style="list-style-type: none"> Respuesta completa : 7 pacientes Repuesta parcial : 13 pacientes <p>Monoterapia con adrógeno</p> <ul style="list-style-type: none"> Efectividad : 25% (5/20) <ul style="list-style-type: none"> Respuesta completa : 0 pacientes Repuesta parcial : 5 pacientes <p>Pacientes con AANS</p> <p>ATGp + CsA:</p> <ul style="list-style-type: none"> Efectividad : 100% (1/1) <ul style="list-style-type: none"> Respuesta completa : 1 paciente Repuesta parcial : 0 pacientes <p>CsA + andrógeno</p> <ul style="list-style-type: none"> Efectividad : 81.5% (22/27) <ul style="list-style-type: none"> Respuesta completa : 8 pacientes Repuesta parcial : 14 pacientes <p>Monoterapia con adrógeno</p> <ul style="list-style-type: none"> Efectividad : 46.9% (15/32) 	<p>Respuesta completa: 22 pacientes (17.7%)</p> <p>Respuesta parcial: 47 pacientes (37.9%)</p> <p>Tasa de respuesta global: 69/124 pacientes (55.6%)</p> <p>Tasa de respuesta en AAS: 54.3%</p> <p>Tasa de respuesta en AAMS: 57.2% (p = 0.94)</p> <p>Tasa de respuesta en AANS: 57.9%</p> <p>Recaída: 3.2%</p> <p>Transformacion clonal: 0.8%</p> <p>Sobrevida a 5 años: 74.7%</p>

W Wang, X Wang, X Xu et al.2011 (6)		Jiang H, Luo C, Ye Q, CJ L, et al 2014 (8)
	<ul style="list-style-type: none"> Respuesta completa : 0 pacientes Repuesta parcial : 15 pacientes <p>Sobrevida a 5 años</p> <ul style="list-style-type: none"> ATGp + CsA : 74.1% CsA + andrógeno : 76.8% Monoterapia con andrógeno : No reportado 	
Tamaño de muestra	<ul style="list-style-type: none"> 142 pacientes en total <ul style="list-style-type: none"> 75 con AAS <ul style="list-style-type: none"> ATGp + CsA : 9 pacientes (12%) CsA + andrógeno : 34 pacientes (45.3%) Monoterapia con adrógeno : 20 pacientes (26.7%) Medicina tradicional china o ningún tratamiento : 12 pacientes (16%) 67 con AANS <ul style="list-style-type: none"> ATGp + CsA : 1 paciente CsA + andrógeno : 27 pacientes (40%) Monoterapia con adrógeno : 32 pacientes (47.8%) Medicina tradicional china o ningún tratamiento : 7 pacientes (10.4%) 	124 pacientes
Tiempo de seguimiento	No especificado	No especificado
Pérdidas (%)	No reportan	No reportan
Técnicas para el control de la confusión	Utilizaron un modelo de riesgos proporcionales de Cox pero no se ve relegado en la presentación de los resultados relacionado con la efectividad, solo para el análisis de supervivencia.	Análisis univariado, Curvas de Kaplan Meyer
Fuentes de financiación	No reportan	Colaboradores: C-J.L. y Y-J.G.. Escribió el cuerpo principal del artículo. JC contribuido a la concepción del proyecto, la recopilación de datos, interpretación de datos, y la revisión del manuscrito. JY.T., XH.Z., HL.X., F- JL, CP, HJ, CY.L., QD.Y., y MZ contribuyeron a la recopilación de datos y la interpretación

W Wang, X Wang, X Xu et al.2011 (6)		Jiang H, Luo C, Ye Q, CJ L, et al 2014 (8)
Conclusiones	El análisis multivariado de factores pronósticos indicó que el régimen de tratamiento y número de plaquetas afecta la supervivencia. El frotis de sangre periférica, la clasificación del aspirado de médula ósea y la biopsia son importantes factores de diagnóstico. La estandarización de la terapia basada en la evidencia y la promoción de ATG + CsA mejoraría efectos terapéuticos generales en AA.	El uso de ATG-Fresenius S más ciclosporina como tratamiento inmunosupresor de primera línea parecía ser eficaz en los niños con anemia aplásica severa en nuestro estudio. ATG-Fresenius S podría ser otra opción en el arsenal del tratamiento, especialmente en países donde los demás productos ATG son más difíciles de adquirir

ATGp: Inmunoglobulina antitimocítica porcina, CsA: Ciclosporina, AAS: Anémia aplásica severa, AANS: Anémia aplásica no severa, AA: Anémia aplásica, AAMS: Anémia aplásica muy severa.



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.



contacto@iets.org.co



www.iets.org.co



[ietscolombia](#)



[ietscolombia.blogspot.com](#)



[@ietscolombia](#)
