



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO INSTITUTO DE SEGURIDAD Y  
SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO CENTRO  
MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

USO DEL ELTROMBOPAG EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA EN EL CMN 20 DE NOVIEMBRE DEL  
ISSSTE

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA  
DRA. TERESA VALLE CARDENAS

ASESOR DE TESIS:  
DRA. MARIA RAQUEL MIRANDA MADRAZO

CIUDAD DE MÉXICO; 10 DE AGOSTO DE 2018.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AUTORIZACIONES

---

DR. MAURICIO DI SILVO LÓPEZ  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

---

DRA. LUZ VICTORIA FLORES VILLEGAS  
JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

---

DRA. LAURA ELIZABETH MERINO PASAYE PROFESOR  
TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

---

DRA. RAQUEL MIRANDA MADRAZO  
DIRECTOR DE TESIS  
MEDICO ADSCRITO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

---

DRA. TERESA VALLE CARDENAS  
TESISTA  
MEDICO RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE LA SUBESPECIALIDAD DE  
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

# INDICE

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACIÓN	11
HIPÓTESIS	11
OBJETIVO GENERAL	11
OBJETIVOS ESPECIFICOS	11
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	11
ASPECTOS ÉTICOS	15
ANALISIS DE DATOS	16
RESULTADOS	31
CONCLUSIONES	33
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	33

## INTRODUCCION :

La trombocitopenia inmune primaria es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por la destrucción de plaquetas y una producción deficiente por parte de los megacariocitos. Este proceso se asocia con una mortalidad del 1% a lo largo de la vida del individuo. La muerte en este trastorno está causada primariamente por sangrado fatal y/o por complicaciones de los tratamientos administrados (por ejemplo, infecciones).

El objetivo primario del tratamiento es conseguir cifras de plaquetas que prevengan el sangrado grave (generalmente  $> 30 \cdot 10^9/l$ ), en lugar de restaurar un recuento plaquetario normal. Dado que históricamente se ha creído que la causa subyacente de la TIP era principalmente la destrucción acelerada de plaquetas, las opciones de tratamiento fueron diseñadas para ralentizar la eliminación de estas, ya sea por la supresión de la producción de anticuerpos dirigidos contra ellas, o por la inhibición de la destrucción de plaquetas mediada por macrófagos. Actualmente se dispone de una nueva clase de fármacos que activan las rutas de transcripción intracelular a través del receptor de la trombopoyetina (TPO) para aumentar la producción de plaquetas. TIP de los niños a menudo se considera una enfermedad hematológica benigna y en la mayoría de los pacientes el cuadro remitirá con o sin tratamiento transcurridos menos de 6 meses desde el diagnóstico. Sin embargo, el 30% de los niños tendrá un curso prolongado y el 5-10% desarrollará enfermedad crónica refractaria. En la edad adulta, por el contrario, el curso suele ser crónico. Mientras que en el 5-25% de los pacientes adultos transcurrido menos de un año del diagnóstico pueden observarse remisiones espontáneas de la enfermedad, a partir de los 12 meses del diagnóstico las remisiones son extraordinariamente raras.

Las actuales directrices de consenso internacional diferencian 3 fases de la enfermedad en función de su evolución. TIP de reciente diagnóstico ( $< 3$  meses), TIP persistente (3-12 meses) y TIP crónica ( $> 12$  meses).

Diagnostico al menos, esta valoración incluirá historia detallada, exploración física, hemograma y frotis de sangre periférica. Los síntomas y signos de la TIP son altamente variables entre los pacientes. En aquellos con un recuento plaquetario bajo ( $< 20 \cdot 10^9/l$ ) pueden ocurrir con mayor facilidad hemorragias mucocutáneas, menorragia y anemia ferropénica. Es mucho menos frecuente la presentación con otras hemorragias potencialmente más graves, como la intracerebral o subaracnoidea, o la digestiva (generalmente con plaquetas  $< 10 \cdot 10^9/l$ ). El recuento plaquetario es un predictor pobre, aunque ampliamente empleado, del riesgo hemorrágico, siendo el sangrado previo y la edad indicadores independientes de hemorragia en TIP. En pacientes con  $< 30 \cdot 10^9/l$  plaquetas, el riesgo de sangrado grave varía de un 1-4%/año en pacientes jóvenes, hasta casi el 13%/ año en pacientes mayores de 60 años. Tratamiento: La presencia y/o gravedad de los síntomas de hemorragia y el recuento de plaquetas son los 2 criterios mayores que se tienen en cuenta a la hora de tomar decisiones terapéuticas de pacientes con TIP.

El objetivo tradicional de tratamiento es alcanzar recuentos de plaquetas hemostáticos ( $> 20-30 \cdot 10^9/l$ , para la mayor parte de pacientes) minimizando las toxicidades relacionadas con el tratamiento. En general, hay consenso en que el tratamiento se debe iniciar en los pacientes con hemorragia, independientemente del recuento de plaquetas, y que la presencia de sangrado en pacientes con  $> 30 \cdot 10^9/l$  plaquetas en ausencia de otros trastornos médicos que lo justifique, o de tratamientos con agentes antiplaquetarios (por ejemplo, ácido acetilsalicílico o clopidogrel) obliga a replantearse el diagnóstico. Mientras que en pacientes que no sangran y/o toleran mal el tratamiento puede ser aceptable un recuento menor al establecido, en otros individuos con un incremento en el riesgo

hemorrágico (estilo de vida, edad, comorbilidades, tratamientos adicionales) puede precisarse un incremento del umbral deseado de cifras de plaquetas. El pronóstico de los pacientes con TIP suele ser bueno, superando la morbilidad debida a los tratamientos a aquella derivada de la propia enfermedad. Agonistas del receptor de la trombopoyetina estos agentes están indicados en pacientes con TIP crónica refractaria a otros tratamientos (por ejemplo, glucocorticoides, inmunoglobulinas), y como segunda línea de tratamiento en adultos no esplenectomizados en los que la cirugía esté contraindicada. No obstante, a pesar de que la aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) y la EMA de estos agentes es en la TIP crónica (> 12 meses desde el diagnóstico), hay datos disponibles suficientes acerca de la eficacia y seguridad de los agonistas de TOP en las TIP de reciente diagnóstico y persistente.

## **ANTECEDENTES**

### **DEFINICIÓN:**

La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es un trastorno adquirido mediado por el sistema inmune caracterizado por trombocitopenia aislada, definida como un recuento de plaquetas en sangre periférica inferior a  $100 \times 10^9 /l$ , y la ausencia de precipitantes identificables y específicos (1,2,3,7,11)

### **INCIDENCIA**

Se estima que la incidencia anual de la trombocitopenia inmunitaria primaria de reciente diagnóstico es de 1.9 a 6.4 casos en niños, por cada 100,000 habitantes; mientras que la incidencia estimado para PTI crónica en niños fue de 0,5 por 105 niños / año.(4,5,6,11)

La TIP de los niños a menudo se considera una enfermedad hematológica benigna y en la mayoría de los pacientes el cuadro remitirá con o sin tratamiento trascurridos menos de 12 meses desde el diagnóstico Sin embargo, el 30% de los niños tendrá un curso prolongado y el 5-10% desarrollará enfermedad crónica refractaria. (14)

Existe predominio de la enfermedad en el sexo masculino en la población pediátrica, con inversión de esta relación en la adolescencia hasta los 70 años, donde es más prevalente en mujeres.

El 20% de los pacientes no va a tener una recuperación adecuada posterior a la esplenectomía o después del tratamiento de segunda línea; de manera adicional, de 10 a 20% de los pacientes con respuesta a la esplenectomía presentaran recaída posterior.

En México existen pocos datos epidemiológicos acerca de este padecimiento: la prevalencia estimada es de  $9.5 \times 100,000$  en los periodos comprendidos de 2002 a 2005. (6)

En los Estados Unidos, las tasas de prevalencia de TIP en adultos y los niños son 66 y 50 por millón de personas por año, respectivamente, mientras que la incidencia general es de aproximadamente 3-4 por 100,000 personas . Las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia, pero la diferencia de sexo es menos pronunciada en ITP en comparación con la mayoría enfermedades autoinmunes, lo que indica la posible participación de otros mecanismos de enfermedad además de autoinmunidad.(6).

## CLASIFICACION:

La trombocitopenia inmune primaria, antiguamente se clasifica de acuerdo con el tiempo de evolución de la enfermedad, la severidad de los síntomas y su causa.(3,4,7)

### 1.- POR TIEMPO DE DIAGNÓSTICO

-RECIENTE: <3 meses a partir del diagnóstico

-PERSISTENTE: pacientes que no alcancen remisión o no mantengan respuesta completa posterior a los 3 meses y antes de los 12 meses a partir del diagnóstico.

- CRÓNICA: persiste con la enfermedad mas alla de los >12 meses a partir del diagnóstico (3,4,7)

### 2.- SEGÚN SU ORIGEN

-PRIMARIA: Trombocitopenia inmunitaria primaria, caracterizada por trombocitopenia aislada (<100,000/ $\mu$ L plaquetas) con ausencia de otras enfermedades que pueden asociarse con trombocitopenia

-SECUNDARIA: Son todas las formas de trombocitopenia mediadas en términos inmunológicos y cuyo factor está asociado con infecciones (dengue, chikungunya, virus de Epstein-Bars, citomegalovirus, virus de la hepatitis b y C, VIH, H. pylori, etc.), enfermedades del tejido conectivo (lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido), neoplasias linfoproliferativas, así como las formas que no están mediadas en términos inmunológicos (hiperesplenismo, cirrosis, quimioterapias, fármacos, vacunas, embarazo, etc.) (3,4,7)

### 3.- POR RESPUESTA AL TRATAMIENTO

-RESPUESTA PARCIAL: Cuenta plaquetaria  $\geq 50,000$  y más de dos veces la cuenta basal determinada en dos ocasiones, en un intervalo de siete días, más ausencia de hemorragia.

-RESPUESTA COMPLETA: Una cuenta plaquetaria  $\geq 100,000$  determinada en dos ocasiones, en un intervalo de siete días, más ausencia de hemorragia

-SIN RESPUESTA: Cuenta plaquetaria <50,000 o incremento menor al doble de la cuenta basal, o con existencia de hemorragia.

-PÉRDIDA DE RESPUESTA COMPLETA: Cuenta plaquetaria <100,000 medida en dos ocasiones con más de un día de intervalo, existencia de hemorragia o ambas posterior a haber presentado una respuesta completa.

Pérdida de respuesta parcial: Cuenta plaquetaria <50,000 o existencia de hemorragia en un paciente con respuesta parcial previa.

-CORTICODEPENDIENTE: Púrpura trombocitopénica inmunitaria en pacientes que tienen >1 recaída durante el primer año de tratamiento y requieren dosis repetidas o mantenidas de esteroides para conservar una cuenta plaquetaria >50,000 o para evitar hemorragias.

-REFRACTARIA: Es la falla o pérdida de la respuesta después de esplenectomía o necesidad de tratamiento para sostener una cuenta plaquetaria >30,000. Debe confirmarse, al excluir otras causas de trombocitopenia.(3,4,7,11)

## TRATAMIENTO

La decisión de dar o no tratamiento inicial no es claro. Los pacientes con TIP tienen una enfermedad heterogénea y muy pocos experimentan hemorragias graves aun con cifras plaquetarias muy bajas.

### TIP DE RECIÉN DIAGNOSTICO (0 A 3 MESES)

En un paciente con acceso rápido a atención médica, con familiares responsables y que se encuentra sin sangrados graves se puede mantener únicamente vigilancia, con esto el 80% de los pacientes presentaran respuesta, sin embargo, esta puede ser tardada. Como opciones de tratamiento de primera línea está el manejo con prednisona 2mg/kg vía oral cada 24 horas con reducción lenta (en un mes) posterior o el manejo con inmunoglobulina 1g/kg una dosis, ambos con una tasa similar de respuesta sin embargo el segundo con una respuesta ligeramente más rápida.

### TIP PERSISTENTE (DE 3 A 12 MESES)

Los tratamientos de segunda línea, las opciones de tratamiento comunes para aquellos que no entran en remisión con terapia de primera línea incluyen dosis altas de dexametasona, inmunosupresión con azatioprina o micofenolato mofetil (MMF), terapia con rituximab y agonistas del receptor de trombopoyetina (romiplostim y eltrombopag). Todos son bien tolerados y en el corto plazo tiene pocas toxicidades. Para todos los agentes, algunos pacientes (aproximadamente el 30%) entrarán en remisión después de un período de tiempo, sin embargo, no hay una indicación clara de qué pacientes entrarán en remisión y qué agentes pueden ser más propensos a inducir una remisión en pacientes individuales.

### TIP CRÓNICA (MÁS DE 12 MESES)

Para aquellos pacientes que no entran en remisión en el primer año, se tendrá en cuenta la posible toxicidad a largo plazo de los tratamientos. El MMF se ha utilizado en pacientes con otras enfermedades autoinmunes, aunque no está claro cuál es el riesgo de neoplasias malignas secundarias.

Con respecto al rituximab, aunque su uso en una sola ocasión parece tener una toxicidad limitada, la mayoría de los pacientes recaen dentro de los 5 años de tratamiento. Aunque muchos pacientes responderán a infusiones repetidas de rituximab, una proporción desarrollará hipogammaglobulinemia.



Otros tratamientos utilizados en el tratamiento a largo plazo de TIP incluyen danazol, dapsona e hidroxicloroquina. Todos tienen una eficacia limitada.

Una opción popular que actualmente se utiliza con menor frecuencia es la esplenectomía. Si bien muchos pacientes logran la remisión y es un procedimiento con bajo índice de complicaciones, los riesgos a largo plazo de infecciones por encapsulados y choque séptico así como de trombosis la hacen una opción menos popular en estos tiempos.

Los TPO-RA aunque solo se han utilizado durante casi 10 años, han mostrado ser una opción eficaz con baja tasa de efectos adversos y buena respuesta en la mayor parte de los pacientes.

#### ELTROMBOPAG:

En 1958, Kelemen y sus colegas postularon la existencia de un factor que regulaba el número y la producción de plaquetas, por lo que en 1994 4 grupos de estudio identificaron y clonaron TPO de forma independiente.

El gen TPO está ubicado en el cromosoma 3q275 y codifica un 353-amino- proteína precursora del ácido, que se sintetiza principalmente en el hígado. La modificación postraduccional da como resultado la eliminación de la porción C-terminal de 22 aminoácidos de la proteína y la glicosilación. La proteína resultante es una citocina de 4 hélice que comparte homología de secuencia con un dominio de tipo eritropoyetina en el extremo amino y un dominio carboxilo terminal único. La actividad de unión del receptor parece residir en el dominio similar a la eritropoyetina .

La TPO ejerce su acción uniéndose a un receptor de superficie celular específico codificado por el gen MPL. Este gen se describió primero como un protooncogén para el virus de la leucemia mieloproliferativa murina y se expresa en megacariocitos, plaquetas y células madre hematopoyéticas. El producto proteico, c-mpl, es un receptor homodimérico de tipo 1 y normalmente está inactivo. La TPO se une al dominio del receptor de homología de citocina distal en 2 residuos principales, D261 y L265, con interacción alrededor del residuo F104 (anormal en la trombocitopenia amegacariocítica congénita) y activa el receptor. Esto da como resultado la aproximación de la porción intramembrana de los dímeros y la fosforilación de JAK2 asociado con señalización nuclear a través de STAT, ERK y PI3K.

#### ANALOGOS DE TROMPOYETINA DE SEGUNDA GENERACION

Se han desarrollado varios agonistas de trombopoyetina para uso clínico, y tanto romiplostim (un peptidocuerpo que consiste en 2 péptidos cortos acoplados a un dominio Fc) como eltrombopag han sido aprobados por la FDA para su uso en adultos con TIP crónica. Actualmente, eltrombopag es el único TPO-RA aprobado para uso en pacientes pediátricos con TIP crónica.

Estas moléculas funcionan estimulando el receptor de TPO en megacariocitos y células madre hematopoyéticas, lo que provoca una producción aumentada de plaquetas y

megacariocitos; estas moléculas no comparten la homología de secuencia con la TPO endógena.

## ESTRUCTURA DE LA MOLÉCULA Y MECANISMO DE ACCIÓN DE ELTROMBOPAG

Eltrombopag es una molécula pequeña no peptídica que funciona como agonista del c-mpl al unirse al dominio yuxtamembrana del receptor de TPO (en el residuo H499), lo que da como resultado la señalización a través de las vías JAK / STAT, AKT y MAPK similares al mecanismo de señalización de TPO endógena. Eltrombopag es una hidrazona de bifenilo y es estructuralmente distinta de la TPO endógena, por lo tanto, eltrombopag activa de forma no competitiva el receptor de TPO al unirse dentro del dominio transmembrana para iniciar la cascada de señalización; por su diferente sitio de unión su efecto puede ser aditivo al de la TPO. La activación del receptor va a dar como resultado tanto la proliferación como la diferenciación de megacariocitos y conduce a la producción de un mayor número de plaquetas.

## METABOLISMO DEL FARMACO

Eltrombopag se excreta predominantemente en las heces después de la administración oral, lo que sugiere que el principal órgano de eliminación es el hígado. Algunos estudios sugieren que la captación hepática está mediada por el péptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), y la absorción intestinal puede estar mediada por la proteína de resistencia al cáncer de mama. Eltrombopag se metaboliza principalmente a través de las enzimas CYP1A2 y CYP2C8 (para formar una monooxigenación del producto) y UGT1A1 y UGT1A3 (para formar un conjugado de glucurónido); aunque en humanos, la mayor parte del eltrombopag circulante se excreta como fármaco no metabolizado. La concentración de eltrombopag en las células sanguíneas es del 50% al 79% de las concentraciones plasmáticas, y el eltrombopag plasmático tiene alta afinidad por las proteínas (99%). La vida media de eliminación plasmática es de 21 a 32 horas en individuos sanos y de 26 a 35 horas en individuos con PTI.

## DESARROLLO CLÍNICO E INDICACIONES ACTUALES ELTROMBOPAG EN PACIENTES ADULTOS CON TIP CRÓNICA

Eltrombopag se evaluó por primera vez en un ensayo en pacientes adultos con PTI crónica. Bussel et al evaluaron por primera vez la eficacia y seguridad de eltrombopag en pacientes adultos con PTI crónica refractaria y demostraron un aumento dependiente de la dosis en el recuento de plaquetas. Eltrombopag fue bien tolerado con efectos adversos mínimos. El estudio de Bussel et al. También mostró que el tratamiento con eltrombopag redujo la necesidad de terapia concomitante y el uso de terapias de rescate, así como una mejor calidad de vida relacionada con la salud. Los resultados de este estudio fundamental a la primera aprobación de la FDA en 2008 de eltrombopag en pacientes adultos con TIP. Los estudios subsiguientes de fase 3 doble ciego controlados con placebo en adultos han demostrado que, para la mayoría de los pacientes con TIP crónica (70% a 80%), eltrombopag es eficaz para aumentar el recuento de plaquetas y reducir el sangrado.

Respuesta al eltrombopag se definió en este estudio como el logro de un recuento de plaquetas de 50 a  $400 \times 10^9/L$  en cualquier punto de evaluación durante el período de estudio.

#### ESTUDIOS PEDIÁTRICOS

La eficacia y seguridad de eltrombopag se evaluó en niños en los ensayos PETIT, que evaluaron pacientes pediátricos con TIP (PETIT: Estudio de eficacia y seguridad de Eltrombopag en pacientes pediátricos con TIP crónica; PETIT2: Estudio de un nuevo Medicamento para la Trombocitopenia Inmune Crónica).

PETIT y PETIT2 fueron ensayos aleatorizados, multicéntricos, controlados con placebo en fase 2 y 3. Niños de 1 a 17 años con TIP que duraron 6 meses o más con un recuento de plaquetas de menor de  $30 \times 10^9/L$  en el momento de la inscripción, debían haber recibido al menos 1 terapia previa para TIP. A los pacientes que recibían dosis estables de terapia para la TIP crónica se les permitió continuar con las terapias concomitantes. PETIT fue un ensayo multicéntrico de 3 partes, fase 2/3. El estudio inscribió a un pequeño número de niños en cada cohorte de edad en una fase de búsqueda de dosis tolerable de 24 semanas, y los pacientes posteriormente se inscribieron en una porción aleatorizada, doble ciego, controlada por placebo de 7 semanas como prueba de seguridad y respuesta seguida por una fase de extensión abierta de 17 a 24 semanas.

PETIT2 fue un estudio aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo de fase 3, 2 partes, realizado en 38 centros en 12 países diferentes de América del Norte, América del Sur, Europa y Asia. Ese estudio consistió en una porción aleatorizada, doble ciego, controlada por placebo de 13 semanas seguida de un período de 24 semanas de etiqueta abierta durante el cual todos los pacientes recibieron eltrombopag.

El uso de eltrombopag en estos estudios dio como resultado un recuento plaquetario mejorado, una reducción en la gravedad de la hemorragia y una reducción o interrupción de los tratamientos concomitantes para la TIP. En general, eltrombopag demostró ser seguro y bien tolerado. Tanto en PETIT como en PETIT2, el resultado primario fue lograr un recuento de plaquetas de más de  $50 \times 10^9/L$  sin terapia de rescate (terapia de rescate se definió como la intensificación de la dosis de un tratamiento concomitante y/o la necesidad de terapia adicional, transfusión de plaquetas o esplenectomía).

#### EVENTOS ADVERSOS

En general, eltrombopag es bien tolerado. Colectivamente en PETIT y PETIT2, los efectos adversos más comunes informados durante el período de prueba incluyeron cefalea, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea y transaminasemia. Los eventos adversos clínicamente significativos fueron poco frecuentes en ambos ensayos, sin embargo, el Eltrombopag tiene una advertencia de recuadro negro debido al riesgo de toxicidad hepática grave y potencialmente mortal.

En PETIT y PETIT2, se observaron aumentos en los niveles de ALT y bilirrubina. En general, los cambios en los niveles hepato biliares fueron leves sin consecuencias clínicas y se corrigieron por completo después del cese del fármaco.

#### FORMACIÓN DE CATARATAS

Ningún paciente en el estudio PETIT desarrolló cataratas nuevas o empeoro.

Aunque parece que eltrombopag en monoterapia no aumenta el riesgo de desarrollo o progresión de cataratas en niños, se deben considerar los exámenes de detección y seguimiento en pacientes con exposición significativa a corticosteroides.

## FIBROSIS DE MÉDULA ÓSEA

Cuando los megacariocitos son estimulados, liberan el factor transformador de crecimiento  $\beta$  y otras citoquinas que promueven la síntesis de colágeno por los fibroblastos. Se cree que esto ocurre por sobreexpresión de trombopoyetina en la médula ósea seguida de estimulación de megacariocitos inducida por agonistas de trombopoyetina. Esto ofrece un mecanismo teórico para la fibrosis de médula ósea inducida por eltrombopag. Sin embargo, cualquier cambio medular mientras un paciente está recibiendo eltrombopag no ha demostrado tener consecuencias clínicas y ha mostrado ser reversible al suspender el tratamiento.

La deposición modesta de reticulina se desarrolló de manera dependiente de la dosis en pacientes adultos que fueron tratados con romiplostim, pero se resolvió cuando se detuvo el medicamento.

Las biopsias de médula ósea no se realizaron como parte de PETIT o PETIT2, pero no se observaron alteraciones en el hemograma que indiquen cambios en la médula ósea en estos ensayos.

Los estudios de eltrombopag en adultos con PTI no han demostrado una fibrosis significativa de la médula ósea. El Estudio de Dosificación Extendido Eltrombopag (EXTEND), que comenzó en 2006, que evaluó pacientes adultos con PTI crónica que estaban siendo tratados con eltrombopag para la fibrosis de la reticulina de la médula ósea. Se publicaron los resultados iniciales de este ensayo en 2015 y mostró fibrosis moderada a marcada en solo 2 pacientes. Los hallazgos de la médula de un paciente se revirtieron después de que el paciente se retiró del estudio. Los resultados finales del estudio (publicado en diciembre de 2017) mostraron datos de 356 muestras de biopsia recogidas de 166 pacientes tratado por hasta 7 años con eltrombopag. Al usar la Escala de consenso europea para evaluar el grado de fibrosis, el 52% de los pacientes no presentaron fibrosis y el 41% aumentaron a la puntuación de fibrosis de médula en score de 1; Solo 1 paciente aumentó a una puntuación de fibrosis medular de 3, (el puntaje máximo usando este sistema de clasificación.)

Todos los pacientes permanecieron asintomáticos y sin aberraciones en el recuento de células, incluidos aquellos con fibrosis detectada en la biopsia de médula ósea. Las biopsias de médula ósea no son rutinarias para los pacientes (incluidos los niños) que están siendo tratados con eltrombopag porque la fibrosis de la médula ósea casi nunca es clínicamente significativa. Aunque los resultados de los estudios en adultos son

tranquilizadores, el impacto del eltrombopag a largo plazo en niños no se ha estudiado y permanece desconocida.

## TROMBOSIS

Se han notificado eventos de trombosis venosa y arterial en pacientes adultos tratados con eltrombopag. Estos eventos ocurrieron en pacientes con factores de riesgo conocidos para trombosis y con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C. Debido a que la PTI también se asocia con un mayor riesgo de trombosis, es difícil determinar con precisión el riesgo de trombosis como resultado del tratamiento con eltrombopag en pacientes con PTI, pero no parece ser significativamente elevada en pacientes sin otros factores de riesgo y no se correlaciona claramente con el recuento de plaquetas. Los pacientes adolescentes con TIP pueden tener un riesgo incrementado similar de trombosis en el contexto de factores de riesgo adicionales adquiridos para la trombosis; los pacientes pediátricos que han sido reportados con trombosis han tenido factores de riesgo adicionales, que incluyen la inmovilización de una fractura, el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y el uso de anticonceptivos que contienen estrógenos.

## RIESGO DE DEFICIENCIA DE HIERRO.

La estructura de eltrombopag imita a la de los quelantes de hierro actualmente disponibles. Se ha demostrado que eltrombopag quela el hierro intracelular y extracelular. En los niños con TIP crónica, se ha sugerido que el uso de eltrombopag puede aumentar el riesgo de deficiencia de hierro, si se desarrolla una deficiencia de hierro y no se identifica ninguna otra causa, puede ser apropiado continuar el tratamiento con eltrombopag y administrar suplementos de hierro.

## DOSIS DE ELTROMBOPAG EN NIÑOS CON TIP

Sobre la base de los resultados de PETIT y PETIT2, la dosis inicial es de 50 mg por día para pacientes de 6 años o más y de 25 mg por día para pacientes de 1 hasta 6 años. Una vez iniciado, la dosificación de eltrombopag debe ajustarse para lograr un objetivo de recuento de plaquetas de  $50 \times 10^9 / L$ , que no exceda los  $200 \times 10^9 / L$ . La dosis no debe titularse para lograr conteos de plaquetas normales. La dosis puede aumentarse cada 2 semanas en incrementos de 12.5 mg para alcanzar el rango de plaquetas objetivo. La dosis máxima de eltrombopag para el tratamiento de la TIP es de 75 mg por día.

Una vez que se establece una dosis estable, los pacientes deben ser evaluados por un médico y deben realizarse un conteo sanguíneo completo una vez al mes. Una vez estabilizado el recuento de plaquetas, no hay consenso sobre la duración de la terapia o cuándo es mejor intentar el destete o suspender el tratamiento con eltrombopag. Los autores actuales han utilizado la interrupción completa del medicamento, pero otros autores prefieren reducir la dosis a la mitad cada 2 semanas y controlar la trombocitopenia de rebote. En este momento, no es posible predecir qué pacientes podrían experimentar una recaída o tener una respuesta sostenida después de suspender el tratamiento con eltrombopag.

## DOSIFICACIÓN EN POBLACIONES ESPECIALES

Los pacientes con ascendencia de Asia oriental muestran un 43% más de exposición plasmática a eltrombopag en comparación con sus homólogos blancos. Las dosis de inicio para niños de ascendencia asiática oriental de 6 años o más deberían ser menores, comenzando con 25 mg por día y 12.5 mg por día. Niños de 1 a 5 años. La intensificación de la dosis es, por lo demás, la misma que para otros niños y debe basarse en la respuesta del recuento de plaquetas.

Se recomienda que no se use eltrombopag en pacientes con insuficiencia hepática.

## INTERACCIONES DE DIETA Y MEDICAMENTOS

Eltrombopag es biodisponible por vía oral, con una absorción máxima de 2 a 6 horas después de la administración, al igual que otros quelantes de hierro, eltrombopag se une a los cationes divalentes (calcio, hierro, magnesio) que disminuyen significativamente su absorción, por lo tanto, este medicamento debe tomarse con el estómago vacío (al menos 1 hora antes o 2 horas después de cualquier comida) y al menos 4 horas antes o después de otros medicamentos, alimentos ricos en calcio (jugos lácteos y fortificados con calcio) u otros suplementos (particularmente hierro), selenio, zinc o magnesio). Las restricciones dietéticas pueden tener un impacto significativo en la capacidad de los pacientes para tomar el medicamento.(19, 20, 21, 22, 23, 24, 25)

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Históricamente se ha creído que la causa subyacente de la TIP era principalmente la destrucción acelerada de plaquetas, las opciones de tratamiento fueron diseñadas para ralentizar la eliminación de estas, ya sea por la supresión de la producción de anticuerpos dirigidos contra ellas, o por la inhibición de la destrucción de plaquetas mediada por macrófagos. Actualmente se dispone de una nueva clase de fármacos que activan las rutas de transcripción intracelular a través del receptor de la trombopoyetina (TPO) para aumentar la producción de plaquetas. La TIP de los niños a menudo se considera una enfermedad hematológica benigna y en la mayoría de los pacientes el cuadro remitirá con o sin tratamiento transcurridos menos de 6 meses desde el diagnóstico. Sin embargo, el 30% de los niños tendrá un curso prolongado y el 5-10% desarrollará enfermedad crónica refractaria.

Actualmente a nivel nacional e internacional hay poca estadística acerca de la respuesta al eltrombopag en pacientes pediátricos. Dado que ha mostrado ser un tratamiento efectivo en pacientes adultos y debido a los efectos adversos de los tratamientos ya establecidos, surge la necesidad de valorar su utilidad en pacientes pediátricos.

Actualmente en el CMN 20 de Noviembre en el servicio de Hematología Pediátrica se ha aprovechado el recurso por lo que surge la pregunta de investigación: ¿Cuál es la respuesta de los pacientes pediátricos con trombocitopenia inmune primaria tratados con eltrombopag?

## **JUSTIFICACIÓN.**

La trombocitopenia inmune primaria es una de las patologías hematológicas más frecuentes de la edad pediátrica. Pese a que el 80% de los pacientes lograran una remisión dentro del primer año a partir del diagnóstico, existe un pequeño porcentaje que será dependiente de tratamiento, requiere múltiples líneas de tratamiento y/o no presente respuesta o presente múltiples recaídas. En estos pacientes se han estudiado diversos tratamientos sin lograr un éxito uniforme y con una gran cantidad de efectos adversos. El uso de análogos de trombopoyetina ha mostrado ser una opción prometedora en pacientes adultos, con mayor tasa de respuesta y menor cantidad de efectos adversos. Actualmente en pediatría existen pocos estudios que sustenten su uso, sin embargo, los que se han reportado han tenido buenos resultados.

En la población mexicana no se han realizado estudios con el uso del eltrombopag en pacientes pediátricos por lo que la valoración de la respuesta en nuestros pacientes dará un sustento nacional e internacional de la respuesta de los pacientes pediátricos con trombocitopenia inmune primaria. Esto ayudara a generar guías de tratamiento en beneficio de nuestros pacientes.

## **HIPÓTESIS.**

Ya que por tratarse de un estudio observacional retrospectivo, no se requiere de hipótesis. Los paciente pediátricos con trombocitopenia inmune primaria tratados con el eltrombopag, presentan respuesta positiva al tratamiento en más 80% de los casos.

## **OBJETIVO GENERAL.**

Conocer la proporción de pacientes pediátricos con trombocitopenia inmune primaria con respuesta al tratamiento con eltrombopag, en el CMN 20 de Noviembre del ISSSTE

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Conocer la frecuencia de pacientes manejados con eltrombopag
- Medir los episodios de hemorragia que requirieron de manejo hospitalario.
- Identificar cambios en la frecuencia de los eventos hemorrágicos.
- Cuantificar el número de dosis de eltrombopag recibidas
- Correlacionar número de dosis recibidas con la posible respuesta respuesta
- Conocer la frecuencia de efectos adversos asociados al eltrombopag
- Conocer la respuesta posterior a la suspensión del eltrombopag

## **METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN**

### **Diseño y tipo de estudio.**

Estudio documental, retrospectivo, observacional y trasversal.

### **Población de estudio.**

Pacientes del servicio de hematología pediátrica, con trombocitopenia inmune primaria que recibieron el eltrombopag.

### **Universo de trabajo**

Pacientes pediátricos atendidos en el servicio de hematología pediátrica con trombocitopenia inmune primaria.

### **Tiempo de ejecución.**

Periodo comprendido entre enero del 2013 a diciembre 2017.

### **Criterios de inclusión.**

- Expedientes de pacientes del servicio de Hematología Pediátrica.
- Menores de 18 años.
- Sexo masculino o femenino.
- Con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria entre enero del 2013 y diciembre del 2017 que recibieron tratamiento con el eltrombopag.

### **Criterios de exclusión.**

- Pacientes con trombocitopenia secundaria a otras causas.

### **Criterios de eliminación.**

Expedientes con menos del 80% de la información requerida

### **Descripción operacional de las variables.**

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
SEXO	Conjunto de caracteres que diferencian a los hombres de las mujeres en los organismos heterogaméticos.	Se consignará como masculino o femenino.	Cualitativa Dicotómica	Nominal
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su	Años cumplidos al momento del diagnóstico.	Cuantitativa	Numérica



	nacimiento			
RESPUESTA HEMATOLÓGICA POSITIVA AL TRATAMIENTO .		Elevación en el número de plaquetas mayor a 50,000	Dicotómica	
RESPUESTA CLÍNICA AL TRATAMIENTO		Disminución en el número de reingresos hospitalarios por eventos hemorrágicos, en los primeros seis meses después de iniciado el manejo	Numérica discreta.	
NÚMERO DE DOSIS RECIBIDAS DE EL TROMBOPAG		Número de dosis recibidas hasta el momento de presentar respuesta		
TRATAMIENTO CON INMUNOGLOBULINA			Cualitativa Dicotómica	
DEPENDIENTE DE ESTEROIDE			Cualitativa Dicotómica	
MANEJO CON INMUNOSUPRESORES		>1 recaída durante el primer año de tratamiento y requieren dosis repetidas o mantenidas de esteroides para conservar una cuenta plaquetaria >50,000 o para	Cualitativa Dicotómica	

		evitar hemorragias		
MANEJO CON RITUXIMAB			Cualitativa Dicotómica	
ESPLENECTOMIA			Cualitativa Dicotómica	
CIFRA DE PLAQUETAS AL INICIO DEL ELTROMBOPAG				
TIEMPO EN EL QUE PRESENTA RESPUESTA A PARTIR DEL INICIO DEL TROMBOPAG				
<b>EFFECTOS ADVERSOS</b>				
PRESENTA EFFECTOS ADVERSOS CON EL ELTROMBOPAG			CUALITATIVA Nominal	
RESULTADO DE BIOPSIA DE HUESO PREVIO A INICIO DE EL ELTROMBOPAG				
RESULTADO DE BIOPSIA DE HUESO POSTERIOR A EL INICIO DE EL ELTROMBOPAG				

### **Técnicas y procedimientos a emplear.**

Revisión de expedientes electrónicos para documentar variables y documentar los resultados correspondientes al periodo establecido de cada una de ellas, las variables se recolectaran en la base de datos en Excel.

### **Procesamiento y análisis estadístico.**

Al contar con los datos necesarios se utilizará el paquete estadístico SSPS modeler. Para la descripción de la población, en variables cuantitativas de distribución normal se utilizarán promedio y desviación estándar o mediana y rango intercuartil si no tiene una distribución paramétrica. Se usarán porcentajes para variables cualitativas y establecer la prevalencia de los síndromes de falla medular, así como la presencia de alteraciones al diagnóstico en la biometría hemática para determinar la prevalencia pancitopenia al diagnóstico. Se realizarán curvas de Kaplan Meier para conocer si existe asociación entre la sobrevivida de los pacientes, el tipo de síndrome de falla medular y el tipo de tratamiento recibido. Para determinar si existe asociación entre el sexo, edad, tipo de síndrome de falla medular y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se utilizará prueba de t de student en caso de distribución normal o Kruskal Wallis en distribución no paramétrica y variables cuantitativas y en variables cualitativas chi cuadrada.

### **ASPECTOS ÉTICOS.**

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

## ANALISIS DE DATOS

TABLA 1.

Distribución de la Edad al Momento del Diagnostico							
Edad	Obs	Mean	Std Dev	Min	Median	Max	Mode
años	43	7,4279	4,899	0,1	7	17	7

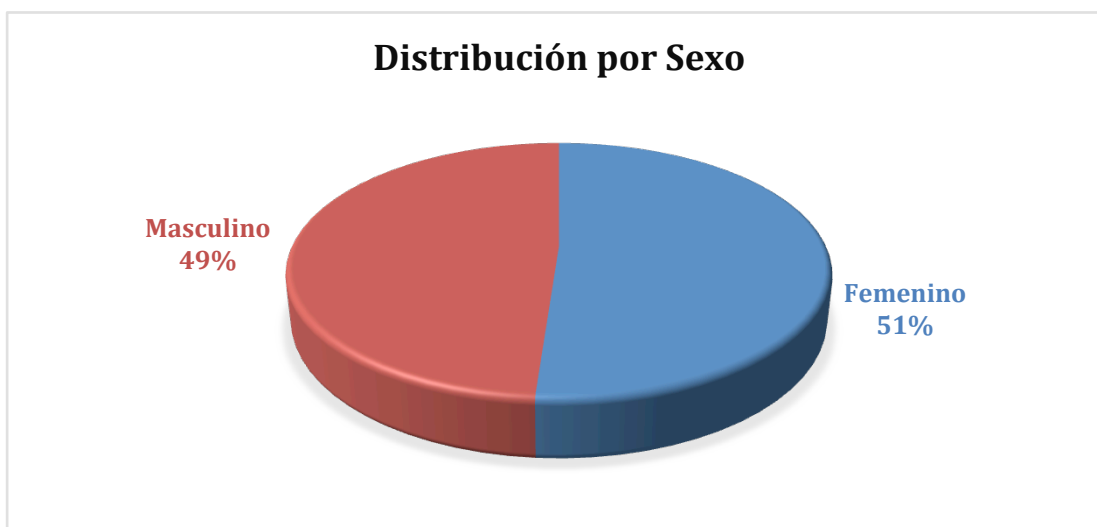
Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

TABLA 2.

Distribución por Sexo					
Sexo	Frequency	Percent	Cum. Percent	Exact 95% LCL	Exact 95% LCL
Femenino	22	51,16%	51,16%	35,46%	66,69%
Masculino	21	48,84%	100,00%	33,31%	64,54%
Total	43	100,00%	100,00%		

Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

GRAFICO 1.



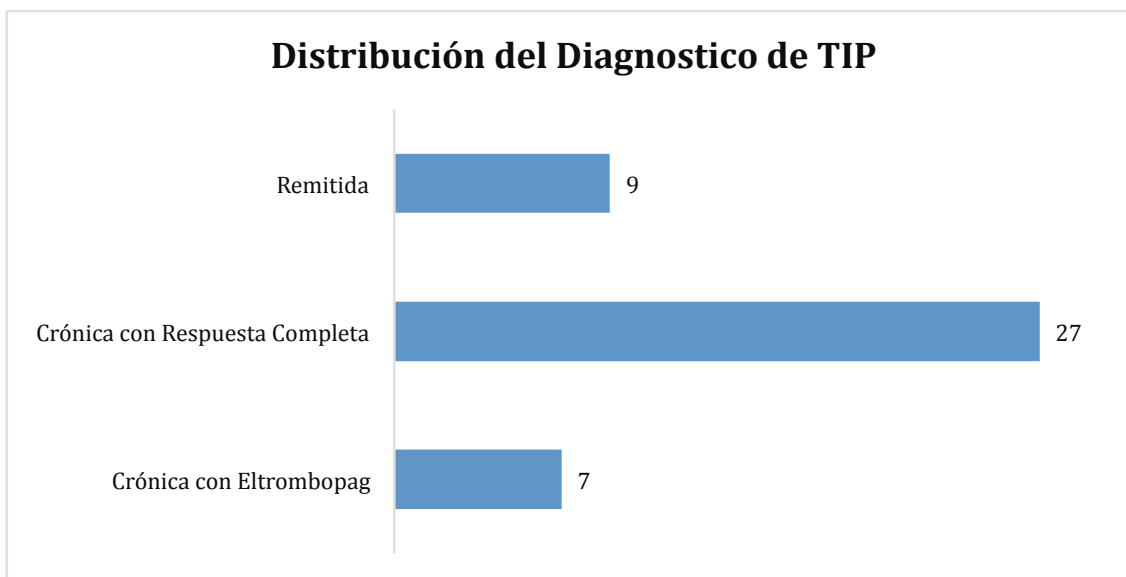
Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

TABLA 3.

<b>Distribución por Tipo de Diagnostico TIP</b>					
Diagnostico TIP	Frequency	Percent	Cum. Percent	Exact 95% LCL	Exact 95% LCL
Crónica con Eltrombopag	7	16,28%	16,28%	6,81%	30,70%
Crónica con Respuesta Completa	27	62,79%	79,07%	46,73%	77,02%
Remitida	9	20,93%	100,00%	10,04%	36,04%
Total	43	100,00%	100,00%		

Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

GRAFICO 2.



Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

TABLA 4.

<b>Distribución por Eventos Adversos</b>					
Efectos	Frequency	Percent	Cum. Percent	Exact 95% LCL	Exact 95% LCL
NO	7	16,28%	16,28%	6,81%	30,70%
NO APLICA	36	83,72%	100,00%	69,30%	93,19%
TOTAL	43	100,00%	100,00%		

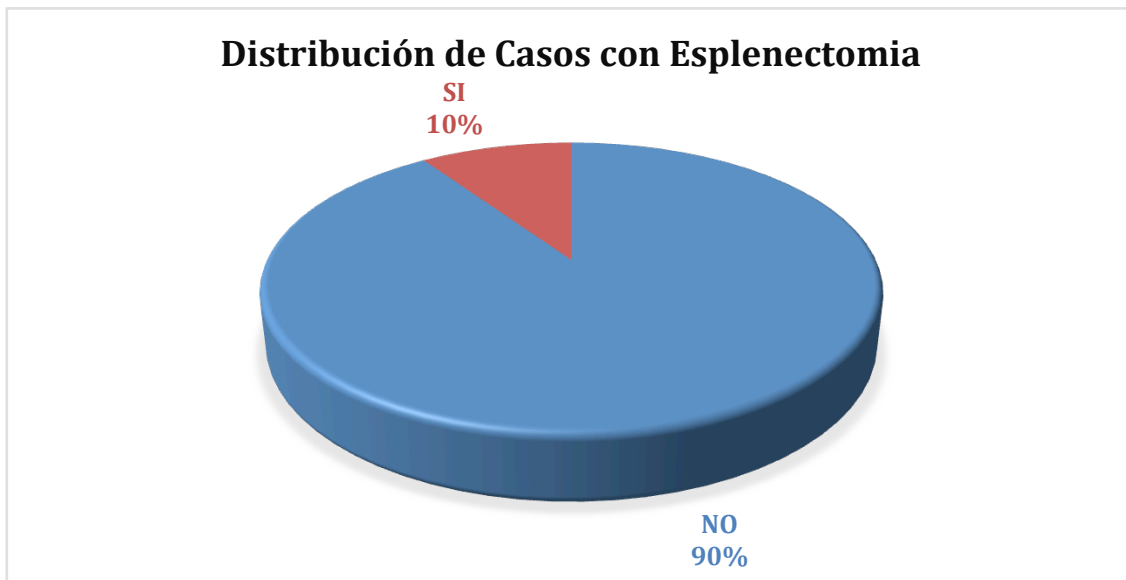
Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

TABLA 5.

<b>Distribución de Casos con Esplenectomía</b>					
Esplenectomía	Frequency	Percent	Cum. Percent	Exact 95% LCL	Exact 95% LCL
NO	38	90,48%	90,48%	77,38%	97,34%
SI	4	9,52%	100,00%	2,66%	22,62%
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>		

Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

GRAFICO 3.



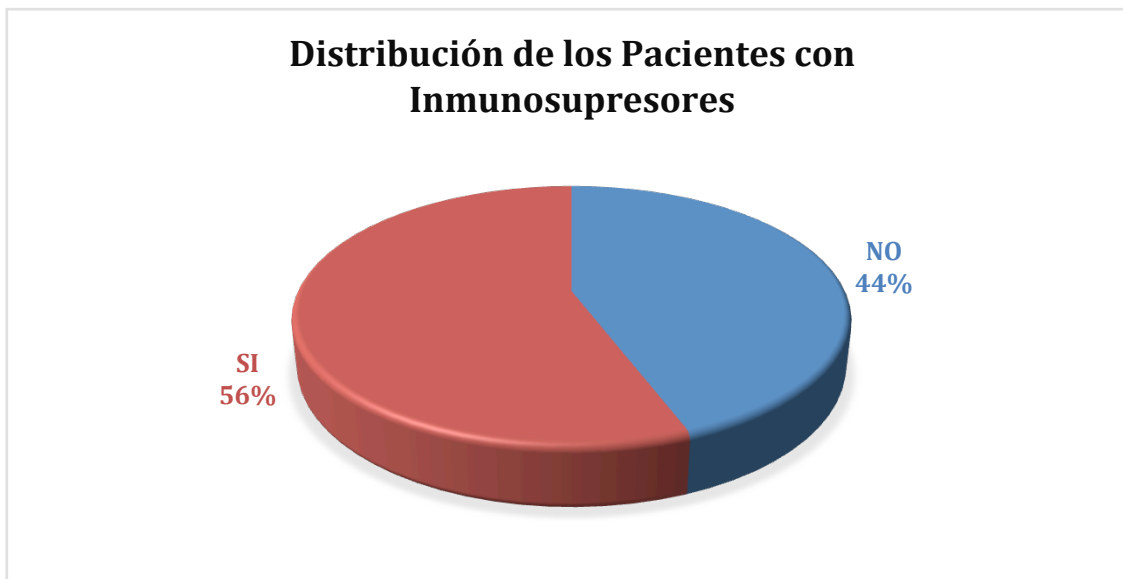
Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

TABLA 6.

<b>Distribución por Manejo con Inmunosupresores</b>					
Inmunosupresores	Frequency	Percent	Cum. Percent	Exact 95% LCL	Exact 95% LCL
NO	19	44,19%	44,19%	29,08%	60,12%
SI	24	55,81%	100,00%	39,88%	70,92%
Total	43	100,00%	100,00%		

Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

GRAFICO 4.



Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

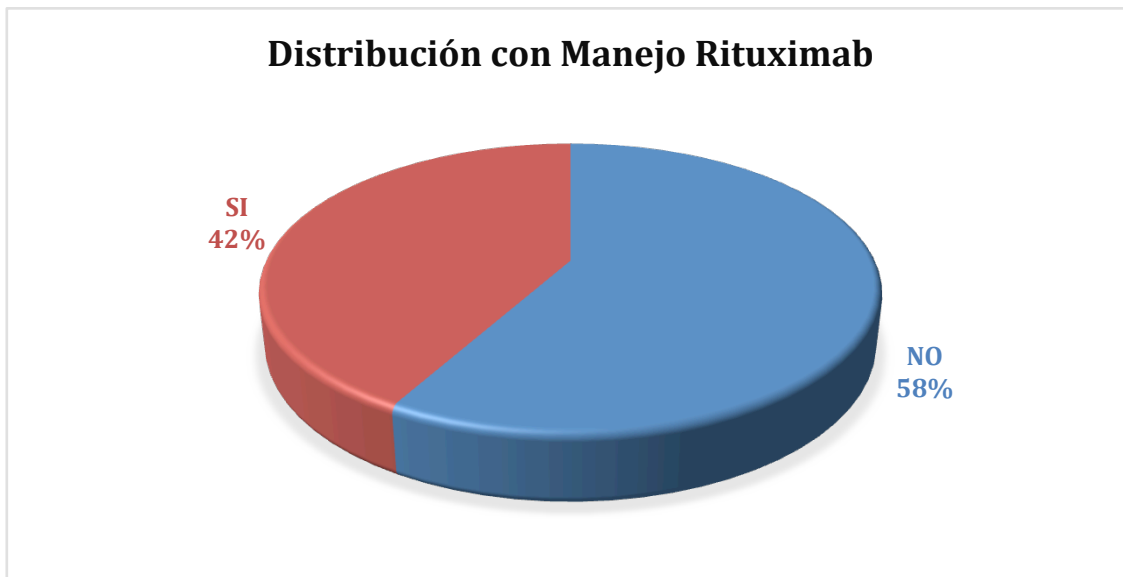


TABLA 7.

<b>Distribución con Manejo Rituximab</b>					
Rituximab	Frequency	Percent	Cum. Percent	Exact 95% LCL	Exact 95% LCL
NO	25	58,14%	58,14%	42,13%	72,99%
SI	18	41,86%	100,00%	27,01%	57,87%
Total	43	100,00%	100,00%		

Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

GRAFICO 5.



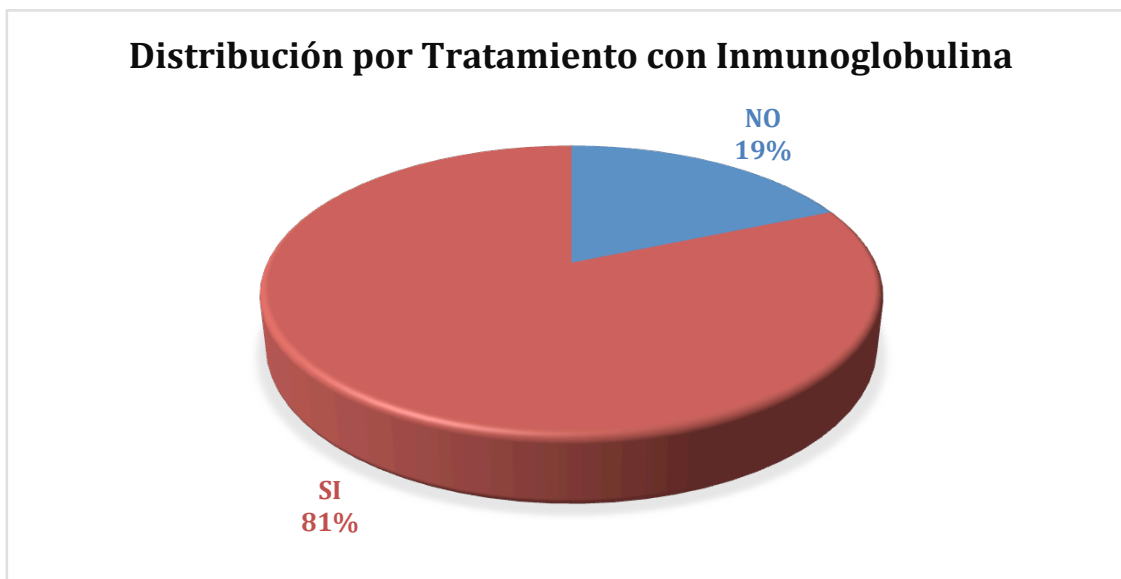
Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

TABLA 8.

<b>Distribución por Tratamiento con Inmunoglobulina</b>					
Tx Inmunog	Frequency	Percent	Cum. Percent	Exact 95% LCL	Exact 95% LCL
NO	8	18,60%	18,60%	8,39%	33,40%
SI	35	81,40%	100,00%	66,60%	91,61%
Total	43	100,00%	100,00%		

Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

GRAFICO 6.



Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

TABLA 9.

<b>Distribución por Tratamiento con Esteroides</b>					
Tx Esteroides	Frequency	Percent	Cum. Percent	Exact 95% LCL	Exact 95% LCL
NO	2	4,65%	4,65%	0,57%	15,81%
SI	41	95,35%	100,00%	84,19%	99,43%
Total	43	100,00%	100,00%		

Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

GRAFICO 7.



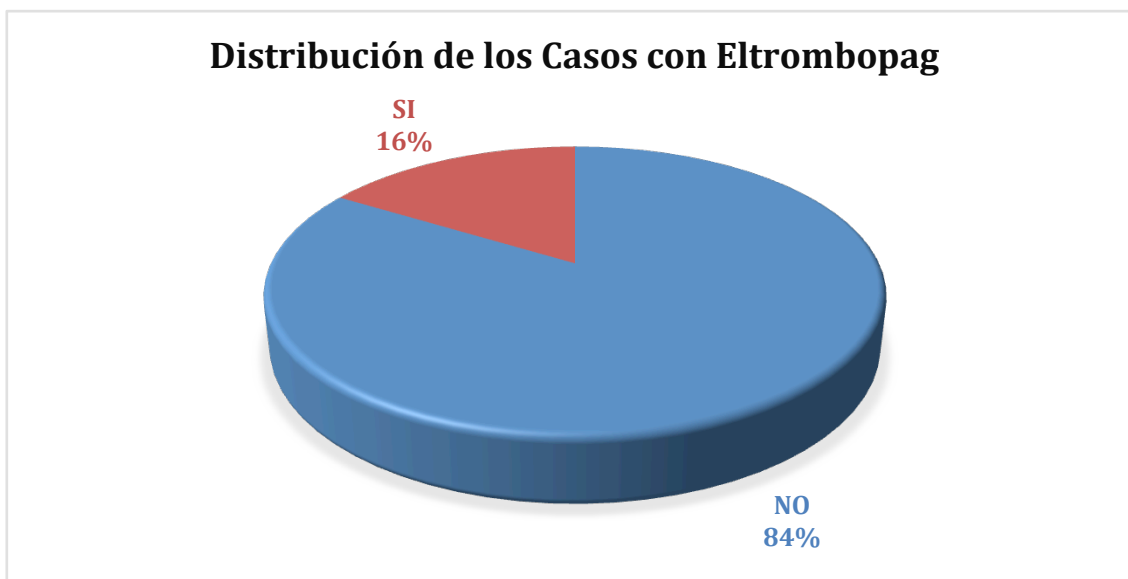
Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

TABLA 10.

<b>Distribución de los Casos con Eltrombopag</b>					
Tx Eltrombopag	Frequency	Percent	Cum. Percent	Exact 95% LCL	Exact 95% LCL
NO	36	83,72%	83,72%	69,30%	93,19%
SI	7	16,28%	100,00%	6,81%	30,70%
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>		

Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

GRAFICO 8.



Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

TABLA 11.

<b>Distribución de los Niveles de Plaquetas al Inicio de la Terapia con Eltrombopag</b>
---

Inicio	Frequency	Percent	Cum. Percent	Exact 95% LCL	Exact 95% LCL
12000	1	2,33%	2,33%	0,06%	12,29%
19000	1	2,33%	4,65%	0,06%	12,29%
26000	2	4,65%	9,30%	0,57%	15,81%
38000	1	2,33%	11,63%	0,06%	12,29%
44000	1	2,33%	13,95%	0,06%	12,29%
60000	1	2,33%	16,28%	0,06%	12,29%
No aplica	36	83,72%	100,00%	69,30%	93,19%
Total	43	100,00%	100,00%		

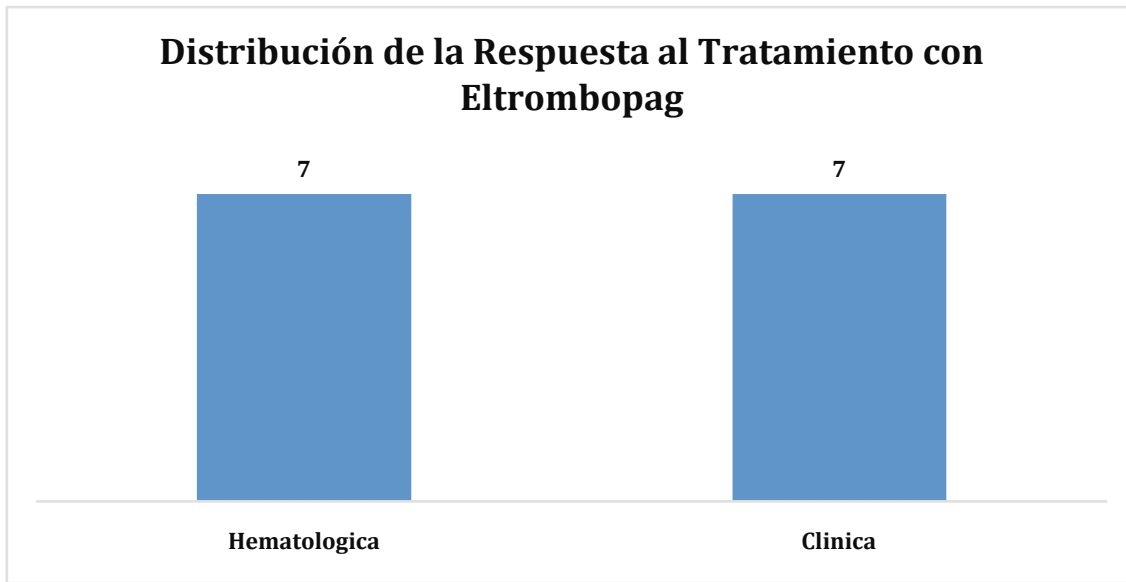
Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

TABLA 12.

<b>Distribución por Respuesta al Tratamiento con Eltrombopag</b>					
Tratamiento	Frequency	Percent	Cum. Percent	Exact 95% LCL	Exact 95% LCL
Hematológica	7	16,28%	100,00%	6,81%	30,70%
Clínica	7	16,28%	100,00%	6,81%	30,70%

Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

GRAFICO 9.



Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

TABLA 13.

Distribución del Tiempo de Respuesta de Tratamiento con Eltrombopag							
Tiempo	Obs	Mean	Std Dev	Min	Median	Max	Mode
Meses	7	5,42	1,98	2	6	8	6

Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

GRAFICO 10.

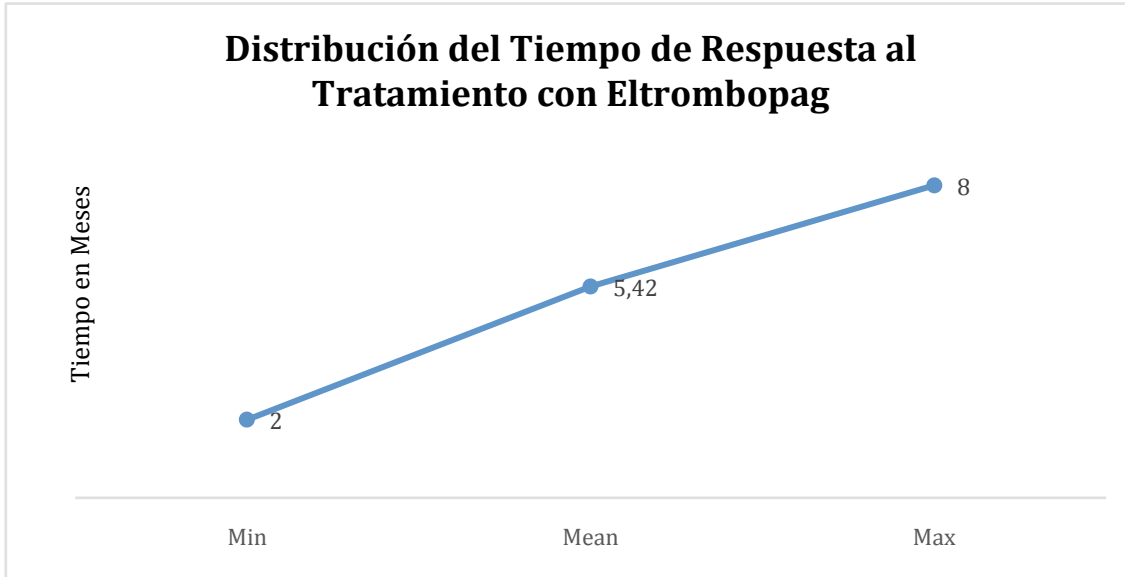
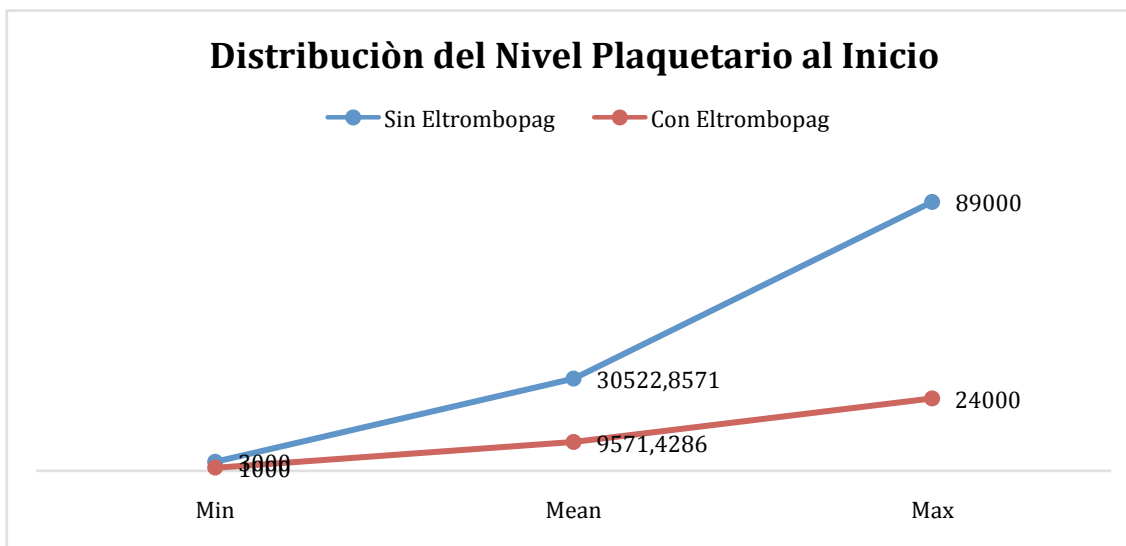


TABLA 14.

Distribución del Conteo Plaquetario al Inicio							
Tratamiento	Obs	Mean	Std Dev	Min	Median	Max	Mode
Sin Eltrombopag	35	30522,85	23300,5439	3000	28000	89000	12000
Con EltromboPag	7	9571,42	9484,3229	1000	5000	24000	1000

Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

GRAFICO 10.



Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

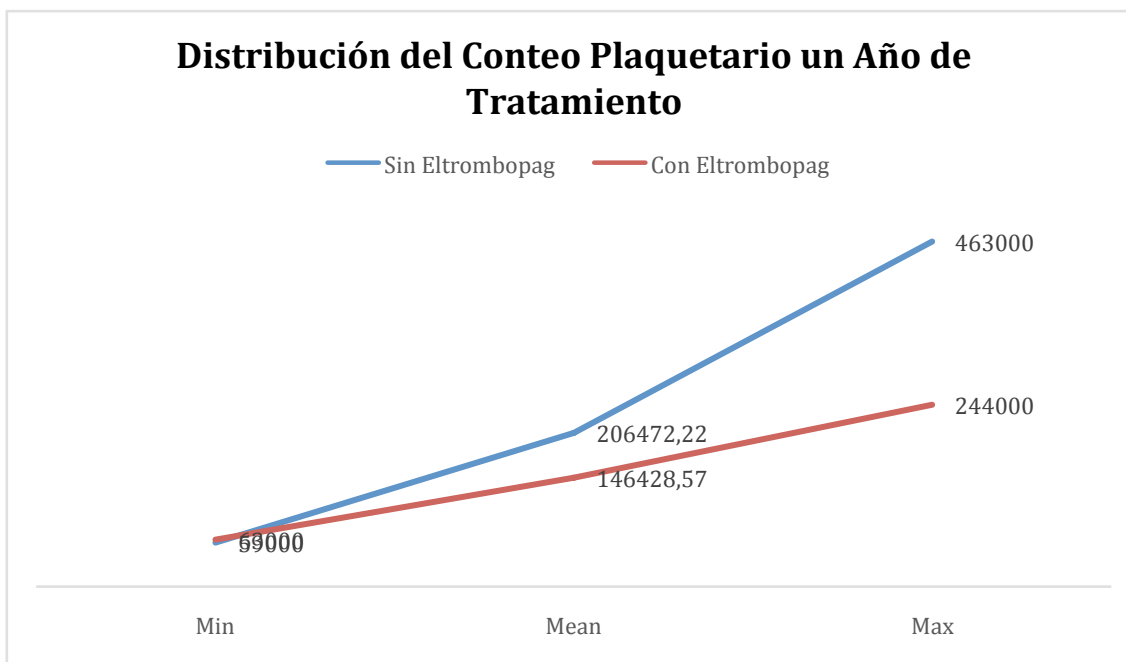
TABLA 15.

Distribución del Conteo Plaquetario un Año de Tratamiento							
Tratamiento	Obs	Mean	Std Dev	Min	Median	Max	Mode
Sin Eltrombopag	35	206472,22	94785	59000	190500	463000	154000
Con Eltrombopag	7	146428,57	76778	63000	101000	244000	63000
Diferencia entre medias		IC95%		T Student		p	
60043,65		-17,01		137,1		1,57	
		a				0,12	

Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.



GRAFICO 11.



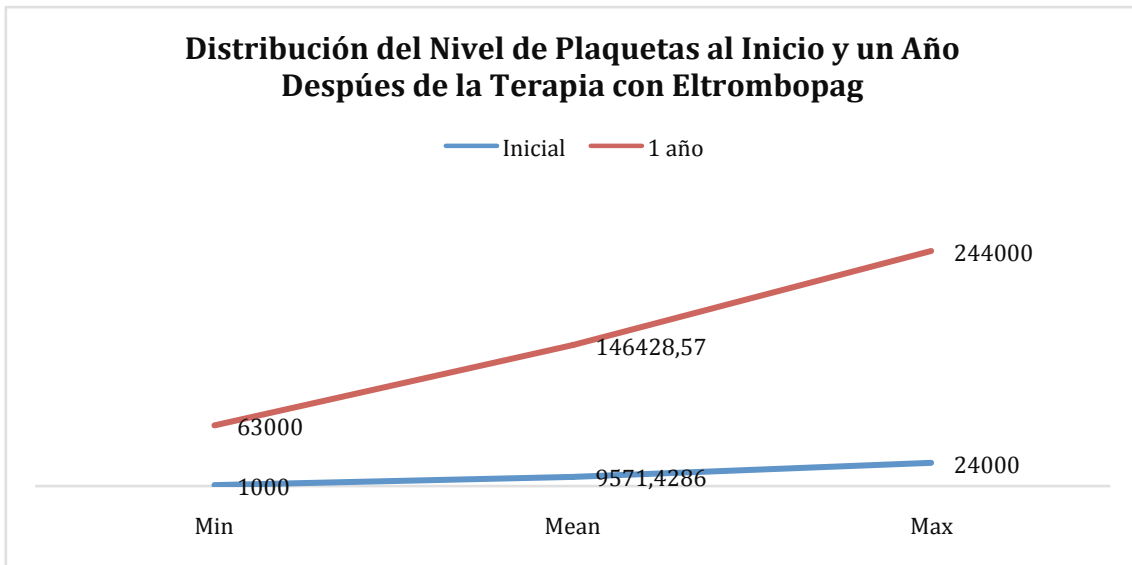
Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

TABLA 16.

Distribución de los Niveles Plaquetarios de los Pacientes con Eltrombopag							
Eltrombopag	Obs	Mean	Std Dev	Min	Median	Max	Mode
Inicial	7	9571,4286	9484,3229	1000	5000	24000	1000
1 año	7	146428,57	76778	63000	101000	244000	63000

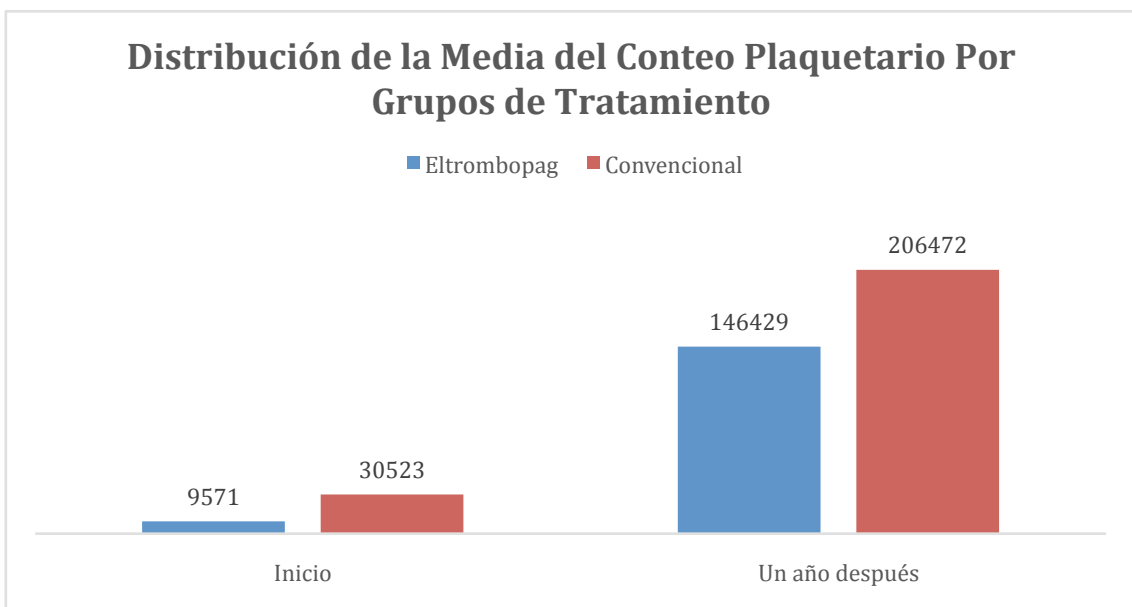
Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

GRAFICO 12.



Fuente: Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

GRAFICO 13.



## RESULTADOS

Se realizó un estudio de investigación de tipo observacional, longitudinal y retrospectivo en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, el cual pertenece al ISSSTE. El estudio fue diseñado y dirigido por el departamento de Hematología Pediátrica del mismo Hospital, la finalidad del estudio fue conocer la proporción de pacientes pediátricos con trombocitopenia inmune primaria con respuesta al tratamiento con eltrombopag, para lo cual se integraron un total de 43 pacientes con este diagnóstico, posterior al análisis estadístico se han obtenido los siguientes resultados.

Un total de 43 pacientes han sido evaluados, de los cuales la edad media de los pacientes se encuentra en los 7.4 años de edad, con un mínimo de 1 mes y un máximo de 17 años (Tabla 1). La distribución por sexo corresponde al 51,16% para el sexo femenino, y el 48,84% para el sexo masculino (Tabla 2) (Grafico 1).

La distribución de los pacientes por tipo de diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria (TIP), ha identificado que el 16,28% de los pacientes corresponde a aquellos con TIP Crónica que recibieron Eltrombopag, otro 62,79% fueron pacientes con TIP Crónica sin la terapia, y solo un 20,93% se debía a TIP Remitida (Tabla 3) (Grafico 2).

Los efectos adversos del tratamiento médico también han sido evaluados, en donde se determinó que ningún paciente los había presentado, en ninguno de los dos grupos de tratamiento (Tabla 4). Adicionalmente se valoró la presencia de Esplenectomía en los pacientes, en donde se identificó al 9,52% con este procedimiento (Tabla 5) (Grafico 3).

Los pacientes que recibieron tratamiento con Inmunosupresores corresponden al 55,81% del total de la población (Tabla 6) (Grafico 4). Uno de los medicamentos empleados en este tipo de pacientes fue el Rituximab, el cual se administró al 41,86% (Tabla 7) (Grafico 5). Otro medicamento terapéutico fue el empleo de la Inmunoglobulina, en donde al 81,4% de los pacientes se les administró (Tabla 8) (Grafico 6). El tratamiento con esteroides también estuvo presente, se observó que el 95,35% de los pacientes lo recibieron (Tabla 9) (Grafico 7). Como se había mencionado con anterioridad, el 16,28% de los pacientes recibieron tratamiento con Eltrombopag (Tabla 10) (Grafico 8).

La distribución del conteo plaquetario antes de la terapia con Eltrombopag fue registrada, el mínimo registrado fue de 12000 plaquetas, con un máximo de 60000 plaquetas (Tabla 11). Se ha identificado que el 100% de los pacientes con este tipo de terapia presento una mejoría Clínica y Hematológica (Tabla 12) (Grafico 9).

Un de las lecturas de mayor relevancia para este estudio, fue el tiempo de respuesta a la terapia con Eltrombopag, aquí se determinó que la media es a los 5.4 meses, con un mínimo de respuesta a los 2 meses, y un máximo de 8 meses (Tabla 13) (Grafico 10).

Para poder hacer una valoración integral de los pacientes con terapia con Eltrombopag, se ha registrado el nivel plaquetario de los pacientes que recibieron esta terapia, en comparación con aquellos pacientes que no la recibieron, al inicio se estableció una media de 305000 plaquetas para los pacientes que no recibieron la terapia, y una media de 95000 plaquetas para aquellos pacientes que si la recibieron, la diferencia de medias se estimó en 210000 plaquetas (Tabla 14) (Grafico 10).

Posteriormente se obtuvo la media de las plaquetas de todos los pacientes un año después del seguimiento, de acuerdo a lo observado se estimó la media para los pacientes sin tratamiento con Eltrombopag en 206472 plaquetas, mientras que los pacientes que si lo recibieron, obtuvieron una media de 146428 plaquetas (Tabla 15) (Grafico 11).

Por último, se realizó un comparativo exclusivamente con los pacientes que recibieron Eltrombopag, con la diferencia de un año de administración. La media del conteo plaquetario se estableció al inicio con 9500 plaquetas; en la valoración un año después se estimó una media de 146428 plaquetas, en donde la diferencia de medias se calculó en 136,857 plaquetas (Tabla 16) (Grafico 12).

#### DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se tiene documentado en la literatura médica internacional que la Trombocitopenia Inmune Primaria (TIP), es un trastorno autoinmune que presenta un recuento plaquetario menor a las 100 000 plaquetas; la media del conteo plaquetario en la población del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, mantiene valores muy cercanos a los descrito con anterioridad, la media del conteo se mantuvo en las 30,000 plaquetas.

Al mismo tiempo se ha mencionado que la TIP tiene un predominio por el sexo masculino, sin embargo, en el presente estudio se ha visto una distribución homogénea entre sexos.

Las opciones terapéuticas descritas por la comunidad médica incluyen el uso a largo plazo de corticoesteroides o inmunoglobulina intravenosa, Rituximab, otros fármacos inmunosupresores o esplenectomía. Los efectos secundarios de estos tratamientos pueden ser preocupantes, y las respuestas, de ser observadas, podrían ser solo transitorias. Cabe mencionar que todos los pacientes en este estudio han recibido en alguna medida todos estos tipos de tratamientos, aunque en diferentes proporciones, también cabe destacar que ninguno de los pacientes evaluados manifestó efectos adversos a la terapia, sin importar cual fuera esta.

La particularidad de este proyecto de investigación, es el uso de Eltromboag, el cual es un tratamiento médico que solo se encuentra en este Hospital, sin embargo, no se cuenta con el aporte médico científico que respalde su efectividad; la finalidad de realizar este estudio, fue determinarla, y cuantificar el grado de mejoría que presentan los pacientes con la administración de la terapia.

Un total de 43 pacientes evaluados, no todos los pacientes fueron candidatos para el tratamiento (Eltrombopag); considerando las características clínicas de cada paciente, se identificó que solo 7 habían recibido la terapia, lo cual corresponde al 16,28% del total de la población. Es gratificante mencionar, que el 100% de los pacientes que presentaron este tipo de tratamiento, presentaron una mejoría clínica y hematológica; adicionalmente a este evaluación de tipo subjetivo, también se decidió valorar el conteo plaquetario, considerando dos evaluaciones, la primera por medio de un comparativo con la población general,

y la segunda por medio de un recuento plaquetario al inicio y un año después de la terapia.

Eltrombopag es un agonista del receptor de trombopoyetina no peptídico oral que conduce a la señal de transducción a través de las vías JAK / STAT, MAPK y AKT, lo que produce proliferación y diferenciación de megacariocitos y aumento de la producción de plaquetas. Existen estudios previos realizados en pacientes con TIP, en donde el diseño del mismo fue de tipo aleatorizado, multicéntrico y controlado, en donde los resultados obtenidos mostraron que el recuento plaquetario presentaba una mejoría con la administración de Eltrombopag.

En este estudio se ha visto que el tiempo mínimo para presentar esta mejoría es de solo 2 meses, con un media de 5.4 meses, y un máximo de 8 meses, esto es un hallazgo bastante favorecedor para los pacientes. También se determinó que el recuento plaquetario al inicio de la evaluación de los pacientes era mucho más alto para los pacientes que no recibieron la terapia, al final de la evaluación se determinó que la diferencia de medias continuaba entre estos dos grupos de pacientes; esto puede verse ser atribuido a un sesgo de selección y/o de información.

Cuando se valoró la media del conteo plaquetario al inicio, pero solo en los pacientes que recibieron Eltrombopag, en comparación con un año de tratamiento, se determinó que la media de las plaquetas pasó de 9571 a 146428 plaquetas, la diferencia fue de 136,857; por lo tanto se deja evidente la mejoría significativa de esta terapia, por último, se hace mención sobre el aumento del conteo plaquetario en ambos grupos, a pesar de esto, deben de existir factores que interfieren en la efectividad de la terapia, dichos factores no han sido evaluados en este estudio; esto no significa que la investigación no tenga valor, todo lo contrario, se puede considerar como la base para futuras investigación sobre este tema.

## **CONCLUSIONES**

La siguiente investigación fue diseñada y realizada basando en la premisa mayor la cual indicaba que: Los pacientes pediátricos con trombocitopenia inmune primaria tratados con Eltrombopag, presentan respuesta positiva al tratamiento en más 80% de los casos. Derivado del análisis estadístico correspondiente se han obtenido las siguientes conclusiones. Se acepta la Hipótesis de Trabajo, ya que el 100% de los pacientes que recibieron Eltrombopag han presentado mejoría, sin presentar efectos adversos.

Adicionalmente se identificó que la media de la edad de los pacientes al momento del diagnóstico es de 7,42 años. La distribución por sexo en cuanto a la TIP se refiere, es de tipo Homogénea, al parecer en este Hospital no hay predominio por sexo.

También se ha visto que el 9,52% de los pacientes son esplenectomizados, otro 55% reciben tratamiento con Inmunosupresores, el fármaco más habitual es el Rituximab con un 41% de los casos, sin embargo, en el 81% de los pacientes se administra Inmunoglobulina, y otro 95% reciben esteroides. Solo el 16,28% de los pacientes recibieron tratamiento con Eltrombopag.

La media de respuesta al tratamiento con Eltrombopag es de 5 meses, y el conteo plaquetario antes de la terapia puede pasar desde los 9500 plaquetas a más de 146 000 plaquetas. Por lo tanto, se establece el hecho de que Eltrombopag parece beneficiar al 100% de los pacientes que lo reciben.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.**

- 1.-Cindy Neunert,Wendy Lim, Alan Cohen y col. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune trombocitopenia. BLOOD, [Revista on-line]. 21 abril 2011 volumen 117, numero 16, p: 4190-4207.
- 2.- Drew Provan, Roberto Stasi, Adrian C. Newland, y col. International consensus report on the investigation and management of primary immune trombocitopenia. BLOOD, [Revista on-line]. 14 enero 2010 volumen 115, numero 2: 168-186.
- 3.- Ernest Lo , Sean Deane. Diagnosis and classification of immune-mediated trombocitopenia. Elsevier, [Revista on-line]. Autoimmunity Reviews 13 (2014):577–583
- 4.- W. Marieke Schoonen, Gena Kucera, Jenna Coalsony col. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. British Journal of Haematology . [Revista on-line]. 24 February 2009 volumen 145: 235–244

- 5.- Deirdra R. Terrell, Laura A. Beebe, Sara K. Vesely, y col. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults. *American Journal of Hematology*, [Revista on-line]. 24 August 2009: 174-180.
- 6.- Ashok B. Raj, Immune Thrombocytopenia: Pathogenesis and Treatment Approaches. *J Hematol Transfus*, [Revista on-line]. volumen 5, 2017: 1-9.
- 7.- Alvarado-Ibarra M, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, y col. Trombocitopenia inmunitaria primaria. Consenso 2016 por hematólogos del ISSSTE. *Rev Hematología*, [Revista on-line] Mex. October 2016; 17(4): 268-286.
- 8.- Victor Blanchette, FRCP, Paula Bolton-Maggs, DM, FRCP. Elsevier , [Revista on-line]. *Pediatr Clin N Am* volumen 55 (2008) 393–420
- 9.- Anne-Mette Hvas, MD, PhD. Platelet Function in Thrombosis and Hemostasis. *Seminars in Thrombosis & Hemostasis*, [Revista on-line] Vol. 42 No. 3/2016: 183-184.
- 10.- Thomas Gremmel, MD, Andrew L. Frelinger III, Ph, D Alan D. Michelson, MD. Platelet Physiology. *Seminars in Thrombosis & Hemostasis*, [Revista on-line] Vol. 42 No. 3/2016: 191-204
- 11.- Iris Ma, MD Alexander T. Sandhu, MD, MS. Immune Thrombocytopenia. *Hosp Med Clin*, [Revista on-line] volumen 6 (2017) 53–66
  
- 12.- Francesco Rodeghiero, Marco Ruggeri. ITP and international guidelines: What do we know, what do we need?. Elsevier, [Revista on-line], tome 43 volumen 84 abril 2014: 62-67
- 13.- E. Monteagudo, R. Fernández-Delgado, A. Sastre, T. Toll, y col. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI-2010). Elsevier, [Revista on-line] *An Pediatr (Barc)*. 2011;**74(6)**:414.e1—414.e8
- 14.- María L. Lozano y Vicente Vicente. Tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria. Elsevier, [Revista on-line], 2014;142(9):399–405
- 15.- Nichola Cooper. Desafíos actuales en Púrpura Trombocitopénica Idiopática. *HEMATOLOGÍA*, [Revista on-line] Octubre 2015 Vol 19: 254 - 256
- 16.- siraj Mithoowani, Kathleen Gregory-Miller, Jennifer Goy, Matthew C Miller, y col. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* , [Revista on-line] September 15, 2016
- 7.- Rachael F. Grace and Cindy Neunert . Second-line therapies in immune thrombocytopenia. *American Society of Hematology*, [Revista on-line] 2013; volumen 11(11):1946-1953.
- 18.- Paul A. Basciano and James B. Bussel. Thrombopoietin-receptor agonists. *Curr Opin Hematol* [Revista on-line] 2012, volumen19 numero 5:392 – 398
- 19.- James B Bussel, Drew Provan, Tahir Shamsi, Gregory Cheng, Bethan Psaila, y col. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Revista on-line] 2009, volumen 373: 641–48
- 20.- James B Bussel, Purificación García de Miguel, Jenny M Despotovic, John D Grainger, y col. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol*, [Revista on-line] 2015; volumen 2: e315–25
- 21.- John D Grainger, Franco Locatelli, Thirachit Chotsampancharoen, Elena Donyush, y col. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *ancet Haem* [Revista on-line] 2015 , [www.thelancet.com](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61107-2) Published online July 29, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61107-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61107-2)

- 22.- Paul Imbach, M.D., and Mark Crowther, M.D. Thrombopoietin-Receptor Agonists for Primary Immune Thrombocytopenia. *The new england journal of medicine* , [Revista on-line] 2011; volumen 365:734-41.
- 23.- John D. Grainger & Sharon Thind. A practical guide to the use of eltrombopag in children with chronic immune trombocitopenia. *Pediatric Hematology and Oncology*, [Revista on-line] 24 May 2017.
- 24.- Deepak Bansal, MD, DNB, Tanmay Anant Bhamare, MD, Amita Trehan, MD, y col. Outcome of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children. *Pediatr Blood Cancer*, [Revista on-line] 2010, volumen 54:403–407
- 25.- Taylor Olmsted Kim, Jenny Despotovic, and Michele P. Lambert y col. Eltrombopag for use in children with immune trombocitopenia. *The American Society of Hematology*, [Revista on-line] 27 february 2018 volumen 2, number 4: 454-461.
- 26.- Jiaying Zhang, Yi Liang, Yuan Ai, y col. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of children with persistent or chronic immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect- comparison meta-analysis. *Nature*, [Revista on-line] 2018, 8:576:1-9