



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TESIS  
ELTROMBOPAG COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA EN ANEMIA  
APLÁSICA ADQUIRIDA GRAVE REFRACTARIA, EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO 2017  
A JUNIO 2019**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA  
DRA. YESSICA TORRES GIRÓN**

**TUTOR DE TESIS  
DRA. ANGÉLICA MONSIVAIS OROZCO**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**2020**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**




**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.

**EL TROMBOPAG COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA EN ANEMIA APLÁSICA  
ADQUIRIDA GRAVE REFRACTARIA, EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN  
EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO 2017 A AGOSTO 2019**



**DR. JOSE NICOLÁS REYNES MANZUR**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA Y TUTOR DE TESIS**



**DRA. ANGÉLICA CECILIA MONSIVAIS OROZCO**  
**ASESOR METODOLÓGICO**

## ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Antecedentes .....	4
3. Planteamiento del Problema .....	16
4. Justificación.....	18
5. Objetivo General y específicos.....	19
6. Material y Métodos .....	20
7. Resultados y discusión.....	22
8. Limitaciones del estudio .....	36
9. Conclusiones.....	37
10. Bibliografía .....	38
11. Cronograma de actividades.....	42
12. Anexos .....	43

**ELTROMBOPAG COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA EN ANEMIA  
APLÁSICA ADQUIRIDA GRAVE REFRACTARIA, EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO 2017  
A JUNIO 2019**

## **1. RESUMEN**

**Antecedentes:** *La anemia aplásica es un trastorno raro en la mayoría de los casos con una aparición bimodal, al presentarse tanto al principio como al final de la vida. Aunque la anemia aplásica es relativamente rara en la infancia, su impacto médico sigue siendo alto, con consecuencias potencialmente mortales que conllevan terapias médicas complejas y posibles complicaciones a largo plazo. La evidencia publicada para guiar el manejo clínico de la anemia aplásica en niños sigue siendo escasa.*

*Eltrombopag junto con la inmunoterapia estándar puede aumentar el número de células hematopoyéticas y también la proliferación de células madre en la médula ósea. Cuando se agregó Eltrombopag a la inmunoterapia estándar con globulina antitimocito en combinación con ciclosporina los resultados fueron prometedores. Los grandes estudios multicéntricos durante periodos prolongados son esenciales para determinar la eficacia, la dosis óptima y la duración de la terapia con eltrombopag en pacientes con anemia aplásica severa. Si estos estudios confirman los resultados actuales, entonces la inmunoterapia estándar junto con eltrombopag puede incluso reemplazar el trasplante de médula ósea en anemia aplásica grave.*

**Objetivos:** *Determinar la eficacia de Eltrombopag según la respuesta clínica y hematológica a los 3 y 6 meses después de iniciar tratamiento con Eltrombopag, así como, vigilar la evolución clonal a los 6 meses después de iniciar tratamiento.*

**Material y Métodos:** *Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo y retrolectivo. Se incluyeron pacientes de 2 a 18 años con diagnóstico de Anemia aplásica adquirida grave, refractaria a terapia de inmunosupresión con Globulina antitimocito y ciclosporina, que iniciaron terapia con Eltrombopag como tratamiento de segunda línea.*

**Resultados y Discusión:** *La eficacia de eltrombopag según la respuesta hematológica, respecto al nivel de hemoglobina se observa aumento progresivo entre 1 a 3 gramos en 6 meses después de iniciar tratamiento con eltrombopag; aumento en los neutrófilos por arriba de 1000/uL, como media del grupo de análisis después de 6 meses de la terapia y respecto a la cuenta de plaquetas, también hubo un aumento relativo, sin embargo no superior a 100 000/uL, lo cual definiría una respuesta hematológica completa. Para evaluar la respuesta clínica se tomaron en cuenta los requerimientos transfusionales, se observa que el número de transfusiones disminuye tanto en paquete globular como en plaquetas en el 50% de los pacientes, en la base de datos de cada paciente se puede documentar la disminución en las visitas a urgencias por requerimiento transfusional, ya sea por hemorragia activa, púrpura húmeda o seca, además de hemogramas con anemia o trombocitopenia; se espera que una muestra más grande, con dosis adecuadas y por un periodo de tiempo más amplio, pueda demostrar significancia estadística.*

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 Definición, diagnóstico y clasificación de severidad de la Anemia aplásica

La anemia aplásica es un trastorno potencialmente mortal de células madre hematopoyéticas con una incidencia estimada de 2 a 3 por millón por año.<sup>1,2,3</sup> La incidencia es trifásica, con el primer pico que ocurre en pacientes de 2 a 5 años de edad, el segundo pico a los 20 a 25 años y el tercer pico en los > 60 años de edad. Se caracteriza por pancitopenia con una médula hipocelular en ausencia de infiltración anormal o fibrosis de la médula.<sup>4-6</sup> Su diagnóstico requiere la exclusión de trastornos clonales incluidos el síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide hipocelular y hemoglobinuria paroxística nocturna. Su gravedad depende del grado de citopenias periféricas y de la celularidad de la médula ósea. La Anemia aplásica se asocia con morbilidad sustancial, lo que lleva a una calidad de vida reducida y muerte prematura. La neutropenia prolongada aumenta la susceptibilidad a infecciones potencialmente mortales, mientras que la trombocitopenia puede provocar un sangrado catastrófico en órganos principales. La sobre carga crónica de hierro secundaria a la transfusión frecuente de glóbulos rojos conduce inevitablemente a disfunciones multisistémicas que abarcan cardiomiopatía, endocrinopatías y siderosis hepática.<sup>1</sup>

Se considera anemia aplásica grave (AAG) modificada después de los descritos por Camitta y colegas (Cuadro 1), un recuento absoluto de neutrófilos (CAN) < 500/ $\mu$ L, plaquetas < 20,000/ $\mu$ L y reticulocitos absolutos < 20,000/ $\mu$ L con celularidad de la médula ósea (BM) < 25%, el diagnóstico de AAS se establece con dos de tres criterios de recuento sanguíneo junto con hipocelularidad medular. Se define anemia aplásica muy grave (AAMG) cuando el recuento absoluto de reticulocitos (CAR) es menor de 40,000 a 60,000/ $\mu$ L con una cuenta absoluta de neutrófilos <200/ $\mu$ L. Se definió AA moderada (AAm) como Hb <10 g/dL, recuento absoluto de neutrófilos <1,500/ $\mu$ L, plaquetas <50,000/ $\mu$ L, CAR <40,000/ $\mu$ L, y celularidad de la médula ósea 25-50%.<sup>7</sup>

**Cuadro 1.** Criterios diagnósticos para la clasificación de Anemia Aplásica

	<b>Sangre periférica</b>	<b>Celularidad en médula ósea</b>
<b>Grave</b>	Por lo menos dos de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neutrófilos menores de 500/mm<sup>3</sup></li> <li>▪ Plaquetas menos de 20,000/mm<sup>3</sup></li> <li>▪ Reticulocitos &lt;1%</li> </ul>	<25%
<b>Muy Grave</b>	Mismos criterios anteriores más neutrófilos menores de 200/mm <sup>3</sup>	<25%
<b>Moderada</b>	Pancitopenia periférica sin cumplir criterios para AAG o AAMG.	25 al 50%

Tomado de: Camitta, B. Severe aplastic anaemia: A Prospective Study of the Effect of Early Marrow Transplantation on Acute Mortality. Blood 1976; 48:63-69.

## 2.2 Etiología constitucional

La etiología de la Anemia aplásica se puede clasificar en general en anemia aplásica congénita y adquirida. La anemia aplásica hereditaria es rara, la sospecha diagnóstica se relaciona con anomalías esqueléticas, pigmentarias en la piel y displasia medular. La ausencia de estas características no excluye los trastornos hereditarios por lo que se recomienda realizar pruebas genéticas para excluir el Síndrome de insuficiencia medular, ya que tiene un impacto crítico en el manejo clínico. Las cuatro causas importantes de AA hereditaria son la anemia de Fanconi (AF), la disqueratosis congénita, el síndrome de Shwachman-Diamond y la trombocitopenia amegacariocítica congénita (CAMT). La AF es la más común de las anemias aplásicas heredadas. Aunque la mayoría de los pacientes con AF se presentan en la infancia, el diagnóstico podría retrasarse hasta la edad adulta, ya que las malformaciones congénitas características están ausentes en el 30% a 40% de los pacientes. Por lo tanto, la AF debe considerarse como parte del abordaje para los pacientes con anemia aplásica. El Trasplante de células

hematopoyéticas (TCMH) es el único tratamiento curativo actual para la anemia aplásica congénita y estos pacientes requieren consideraciones específicas de trasplante para evitar toxicidades inesperadas.<sup>1</sup>

La anemia aplásica adquirida representan entre el 80 y el 90% de la insuficiencia medular. Se distingue de la insuficiencia de la médula constitucional por la ausencia de características fenotípicas y la ausencia de mutación en genes que se sabe son responsables de anemia aplásica heredada. Las causas de la falla adquirida de las células madre incluyen la destrucción directa por fármacos, productos químicos, radiación ionizante y virus, sin embargo, no se encuentra una causa identificable en la mayoría de los pacientes. La patología subyacente a la falla de la médula ósea en la anemia aplásica idiopática es la disfunción inmune, lo que resulta en la escasez de células madre hematopoyéticas (CMH). La evidencia más convincente que respalda la destrucción mediada por inmunidad en la Anemia aplásica idiopática es su respuesta a la terapia inmunosupresora y la citopenia de rebote con la interrupción de la misma. La hipótesis propuesta es que existe una activación aberrante de las células T estimulada por una infección viral, un fármaco o un precipitante ambiental específico, en un huésped genéticamente susceptible. La expansión clonal de las células T CD8<sup>+</sup> y las células Th1, las células T reguladoras reducidas y disfuncionales (Treg) y el aumento de las células Th2 y Th17 son características de la desregulación inmunológica. La hematopoyesis se interrumpe por citoquinas supresoras de la médula, que incluyen el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral.<sup>8,9</sup> La muerte apoptótica de las células madre hematopoyéticas en la médula ósea está mediada por el aumento de la expresión del receptor y antígeno Fas y posiblemente también por gránulos citotóxicos.<sup>10</sup>

Existe evidencia de que las células T efectoras, como las células T citotóxicas activadas, están elevadas en la médula ósea de los pacientes con anemia aplásica.<sup>11-13</sup> Los efectos ejercidos por los linfocitos T citotóxicos están mediados en parte debido a la apoptosis inducida por el ligando Fas de células progenitoras hematopoyéticas. Los estudios de reorganización del gen del



receptor de células T han demostrado la expansión clonal de estas células en las médulas óseas aplásicas.<sup>14</sup> Las consecuencias clínicas son la anemia, generalmente con un requisito de transfusiones frecuentes de glóbulos rojos, hemorragia potencialmente mortal por trombocitopenia e infección como resultado de la neutropenia. Las infecciones bacterianas y fúngicas son las más comunes y son una causa importante de morbilidad y mortalidad.<sup>15</sup>

### 2.3 El rol de la trombopoyetina en la hematopoyesis.

La trombopoyetina (TPO) es el factor de crecimiento hematopoyético más importante que regula la masa plaquetaria circulante. Aunque el concepto de este regulador de plaquetas se describió por primera vez en 1950, la proteína TPO se purificó hasta 1994. La TPO también se conoce como megapoyetina, factor de crecimiento y desarrollo del megacariocito y ligando c-Mpl. El gen de TPO se encuentra en el brazo largo del cromosoma 6 en la posición 3q27-28. Tiene siete exones que se extienden a lo largo de aproximadamente 7,000 bp y los dos primeros exones son no codificantes. La TPO es producida principalmente por el hígado, con pequeñas cantidades producidas por el riñón y la médula ósea. Consta de 353 aminoácidos con un patrón de secuencia de 21 aminoácidos. La proteína TPO madura es un miembro de la superfamilia de citoquinas de cuatro hélices y consta de dos dominios. El dominio 154 amino-terminal es homólogo a la eritropoyetina y se une al receptor c-Mpl. Las dos funciones principales del dominio carboxilo-terminal de la TPO sirven como chaperón intramolecular para ayudar al plegamiento apropiado del polipéptido en la hormona madura y prolongar la vida media circulante de la TPO, modificando los ligandos con múltiples sitios tanto de carbohidratos N- como O-.<sup>1</sup>

Se demostró que el receptor c-Mpl se expresa y es funcional en células madre y progenitoras hematopoyéticas primitivas y estas células pueden proliferar en presencia de TPO cuando se añaden otras citoquinas. En los seres humanos, las mutaciones por pérdida de función en c-MPL dan lugar a

trombocitopenia amegacariocítica congénita, y los niños afectados se presentan inicialmente con trombocitopenia aislada y pancitopenia progresiva debido a una reducción en las células madre hematopoyéticas (HSC) de la médula ósea. Recientemente, se demostró una mutación en el gen que codifica TPO (THPO) en una familia con anemia aplásica autosómica recesiva.<sup>15</sup>

El gen c-Mpl, que está ubicado en el cromosoma humano 1p34, se clonó en 1992. La proteína c-Mpl existe como un dímero inactivo, cada monómero contiene dos dominios de homología del receptor de citocinas. La unión de TPO a la región de homología del receptor de citocina distal de los receptores c-Mpl estimula múltiples vías de transducción de señales, incluidas JAK / STAT y vías de proteína quinasas activadas por mitógenos. La activación de estas vías promueve la proliferación y maduración de los megacariocitos, así como la liberación de plaquetas en la circulación.<sup>1</sup>

El aclaramiento de TPO depende de su unión a los receptores c-Mpl. El aumento de la TPO libre en la trombocitopenia conduce a la estimulación de la producción de plaquetas, mientras que su nivel es bajo en la trombocitosis. Dado que los receptores c-Mpl están presentes en las células hematopoyéticas, se ha demostrado que la TPO desempeña un papel importante en la supervivencia, autorenovación y expansión de las HSC. La deficiencia de los receptores de c-Mpl en el modelo de ratón demostró un número reducido de HPC. Esta evidencia apoya el papel de la TPO más allá de su función primaria como regulador de plaquetas.<sup>1</sup>

#### 2.4 Justificación de la estimulación de Trombopoyetina en Anemia aplásica

El control de los niveles de trombopoyetina y la producción de TPO es complejo e implica la detección de la ocupación del receptor c-Mpl, con niveles de trombopoyetina inversamente proporcionales a la masa de megacariocitos en lugar de los recuentos de plaquetas periféricas. Los niveles de trombopoyetina son altos en los síndromes de insuficiencia de la médula ósea, como los síndromes

mielodisplásicos y la anemia aplásica severa, y de bajos a normales en la Púrpura inmune crónica.<sup>15</sup>

Las citoquinas hematopoyéticas, como la eritropoyetina y el factor de crecimiento estimulante de los granulocitos (G-FEC), históricamente han tenido un papel muy limitado en el tratamiento de pacientes con Anemia aplásica severa. Los niveles de eritropoyetina en anemia aplásica severa también son muy altos, así que la adición de eritropoyetina a inmunoterapia además de G-FEC tampoco ha demostrado beneficios en términos de aumento de glóbulos rojos u otros linajes. La trombopoyetina actúa tanto en las células madre hematopoyéticas como en los megacariocitos, por lo tanto, a pesar de los altos niveles endógenos de TPO en anemia aplásica severa, el estudio de la actividad clínica de los miméticos de la TPO en síndromes de insuficiencia medular refractaria, sigue siendo un concepto atractivo.<sup>15</sup>

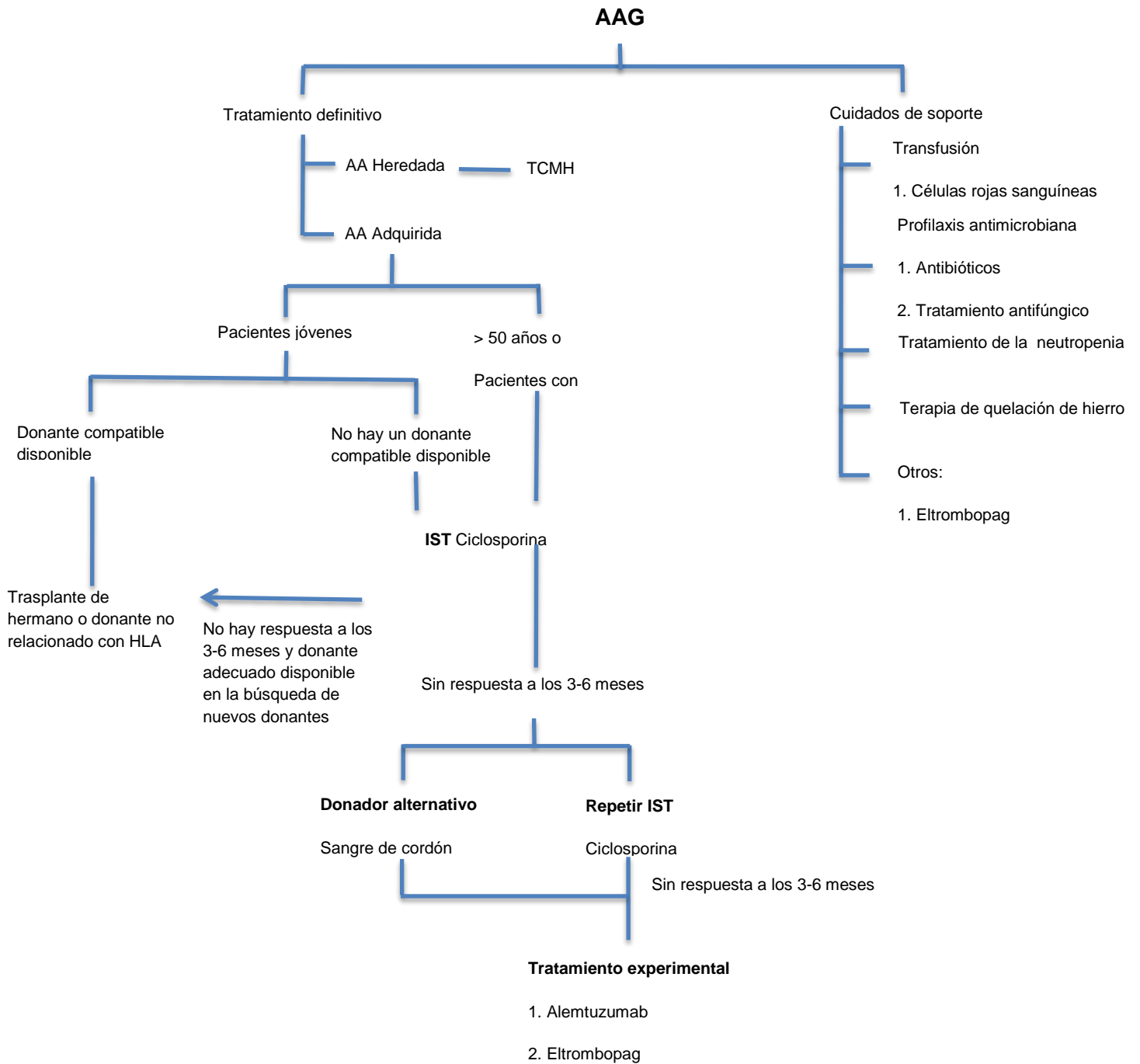
## 2.5 Tratamiento inicial de la anemia aplásica.

La recomendación actual del tratamiento de pacientes con AAG adquirida se ilustra en la Figura 1.<sup>4,9,16</sup> En general, los pacientes con AAG necesitan tratamiento definitivo para tratar la insuficiencia de la médula ósea y la atención de apoyo para los síntomas y complicaciones clínicas asociados con las citopenias. Los componentes de la atención de apoyo de la anemia aplásica abarcan los soportes de transfusión, la profilaxis antimicrobiana, el tratamiento de las fiebres neutropénicas y las terapias de factores de crecimiento hematológico. La terapia definitiva para AAG incluye TCMH y terapia inmunosupresora (TIS). Al detener la destrucción inmune de células madre hematopoyéticas, la terapia inmunosupresora permite la repoblación de la médula ósea del grupo de HSC agotado y sobreviviente. En el TCMH, la administración de células madre hematopoyéticas derivadas de un donante permite una restauración más rápida de los recuentos sanguíneos, y también hay una menor incidencia de trastornos hematológicos clonales posteriores que después de terapia inmunosupresora. El

TCMH de donante emparentado siempre ha sido la terapia de elección para los pacientes jóvenes con AAS.<sup>17</sup> La supervivencia sin complicaciones con el trasplante de donante hermano compatible con el antígeno leucocitario humano es del 75% al 90%, y el riesgo de fracaso del injerto es del 4% al 14% si se utiliza un régimen de acondicionamiento con ciclofosfamida y globulina antitimocítica.<sup>18-21</sup> La morbilidad, como la enfermedad de injerto contra huésped y la infección, se ha reducido significativamente con una mejor atención del trasplante. Hay pocos efectos posteriores ya que la terapia de acondicionamiento es ligera y el crecimiento y la pubertad se conservan. Además, con una mejor disponibilidad de donante no relacionado, el resultado de un TCMH de donante no relacionado se aproxima a un donante hermano.<sup>22</sup> Algunas instituciones y grupos nacionales están utilizando el TCMH donante no vinculado emparejado como la terapia inicial preferida en lugar de la terapia inmunosupresora para pacientes jóvenes.<sup>23</sup>

Con respecto a la TIS, el régimen estándar es una combinación de globulina antitimocítica y ciclosporina. La respuesta a la TIS se retrasa y generalmente se observa después de 3 a 4 meses. De los pacientes tratados con TIS, 20% – 30% no responden, mientras que 10% – 30% de los respondedores recaen.<sup>24-25</sup> El mecanismo es compatible con la recaída y las enfermedades refractarias pueden deberse a una disfunción inmune no controlada o deficiencia en las CMH. Se han propuesto varias estrategias, entre ellas el trombopag, alemtuzumab y ciclofosfamida en dosis altas, para estos pacientes. Los pacientes tratados con IST corren el riesgo de desarrollar una evolución clonal, como Síndrome mielodisplásico (SMD) / leucemia mieloide aguda (8%), hemoglobinuria paroxística hemolítica nocturna (10%) y tumor sólido (11%).<sup>26-</sup>

**FIGURA 1.** Recomendación actual para el manejo de la anemia aplásica grave.



**Abreviaturas:** AA, Anemia aplásica; ATG, globulina antitimocito; HLA, antígeno leucocitario humano; TCMH, trasplante de células madre hematopoyéticas; IST, terapia inmunosupresora; AAG, AA grave.

## 2.6 Eltrombopag

### 2.6.1 Propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas

Eltrombopag es un agonista de trombopoyetina no peptídico sintético, biodisponible por vía oral y de bajo peso molecular que interactúa con el dominio transmembrana del receptor de trombopoyetina en la superficie de las células en el linaje de los megacariocitos.<sup>29,30</sup> La interacción con el receptor de trombopoyetina (también denominado c-MPL) activa vías de señalización, como los transductores de señal y activadores de la transcripción (JAK / STAT) y la proteína quinasa activada por Ras-mitogen (MAPK), que induce la diferenciación de las células progenitoras de la médula ósea a lo largo del linaje de los megacariocitos y aumenta la producción de plaquetas.<sup>30</sup>

In vitro, Eltrombopag estimuló la diferenciación de células CD34+ de la médula ósea en megacariocitos CD41+ y mostró efectos antiapoptóticos en una línea celular de megacariocitos que expresa el receptor de trombopoyetina. Eltrombopag no activó las vías de señalización JAK/STAT en células que expresan receptores para factores de crecimiento hematopoyético distintos de la trombopoyetina (por ejemplo, Interferón- $\alpha$ , interferón- $\gamma$ , interleucina-3, eritropoyetina o factor estimulante de colonias de granulocitos).<sup>30</sup> Eltrombopag mejoró la expansión de células madre hematopoyéticas CD34+ y las células progenitoras hematopoyéticas de la sangre de cordón umbilical humano in vitro y promovió la hematopoyesis multilinaje en xenotrasplantes de médula ósea humano-ratón.<sup>31</sup>

Eltrombopag está altamente ligado (99%) a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.<sup>31</sup> La cantidad de fármaco radiomarcado en la sangre total fue de 51 a 67% de la del plasma, con un 0 a 16% de la radioactividad asociada con los eritrocitos. Eltrombopag es ampliamente metabolizado por escisión (a través de microbios intestinales), oxidación [a través del citocromo P450 (CYP) 1A2 y CYP2C8] y conjugación con ácido glucurónico [vía difosfato de uridina (UDP) glucuronosiltransferasa (UGT)]. Dentro de los 7

días de la administración, se recuperó el 90% de una dosis radiomarcada, con el 59% de la dosis excretada en las heces (y el 20% como fármaco no modificado) y el 31% se excreta en la orina (no se modificó el fármaco). La semivida de eliminación de eltrombopag en voluntarios sanos es de aproximadamente 21 a 32 horas.<sup>31</sup>

La exposición a eltrombopag aumentó notablemente en sujetos con insuficiencia hepática. En un estudio, la curva de concentración en plasma (AUC) se incrementó en un 41, 92 y 80% en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente. En sujetos con insuficiencia renal leve, moderada o grave, el AUC se redujo en 32, 36 y 60%, respectivamente. In vitro, eltrombopag es un inhibidor de CYP2C8 y CYP2C9, varias isoenzimas UGT, proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1.<sup>31</sup> Sin embargo, en un estudio clínico, eltrombopag no indujo ni inhibió varias isoenzimas CYP. Se han demostrado interacciones farmacológicas clínicas con eltrombopag para el sustrato de OATP1B1 y BCRP rosuvastatina (exposición a rosuvastatina elevada), y antiácidos que contienen cationes polivalentes (exposición reducida a eltrombopag).<sup>29</sup>

### 2.6.2 Tolerabilidad y dosis

Eltrombopag fue generalmente bien tolerado en pacientes con anemia aplásica grave tratados con Eltrombopag 50-150mg una vez al día por al menos 37 meses. La única toxicidad limitada a la dosis observada fue la elevación reversible de los niveles de transaminasas hepáticas, que requirió la interrupción de la dosis.<sup>32</sup> Los efectos adversos más frecuentes que surgieron durante el tratamiento fueron náuseas, fatiga, tos, diarrea y cefalea.<sup>31</sup> No hubo eventos tromboembólicos durante el tratamiento con eltrombopag, aunque uno de ellos desarrolló trombosis venosa profunda en la extremidad inferior 14 meses después de interrumpir el tratamiento.<sup>32</sup>

La biopsia de médula ósea realizada a los 3 meses luego cada 6 meses durante hasta 51 meses no mostraron evidencia de aumento de la fibrosis o reticulina en contraste con informes anteriores de que los agonistas del receptor de trombopoyetina pueden aumentar la reticulina en la médula ósea. Durante el tratamiento con Eltrombopag, algunos pacientes desarrollaron anomalías citogenéticas clonales en aspirados de médula ósea, dados como cambios displásicos (diseritropoyesis leve).<sup>32</sup> Algunos otros pacientes con evolución clonal tenían anomalías en el cromosoma 7.<sup>32</sup> Las estimaciones del riesgo básico de desarrollar anomalías cromosómicas en pacientes con anemia aplásica severa están generalmente en el rango de 10 a 15% a los 10 años del diagnóstico.<sup>33</sup>

Eltrombopag oral está indicado en los EE. UU. para uso en pacientes con anemia aplásica grave que no han tenido una respuesta suficiente al tratamiento inmunosupresor.<sup>31</sup> La dosis inicial recomendada es de 50 mg una vez al día, con incrementos de 50 mg cada 2 semanas según se requiera para alcanzar el recuento objetivo de plaquetas de 50,000 / ul, que puede demorar hasta 16 semanas. La dosis máxima recomendada es de 150 mg / día. Los pacientes que inician con 25 mg / día deben aumentar hasta 50 mg / día antes de implementar incrementos de 50 mg.<sup>31</sup> Dado que eltrombopag interactúa con los antiácidos que contienen cationes polivalentes y rosuvastatina, y la exposición a eltrombopag se reduce con alimentos ricos en grasa y calcio, debe administrarse con el estómago vacío, 1 hora antes o 2 horas después de una comida, y no dentro de las 4 horas de tomar otros medicamentos, como los antiácidos o los suplementos que contienen cationes polivalentes. Se debe utilizar una dosis inicial reducida de 25 mg una vez al día en pacientes de ascendencia asiática oriental y en pacientes con insuficiencia hepática (clase A, B o C de Child-Pugh). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.<sup>31</sup>



### 2.6.3 Eltrombopag en Anemia aplásica refractaria

La concentración de TPO en el nicho de la médula ósea puede ser más importante para estimular las células madre y eltrombopag, con una cinética de molécula pequeña, puede ser capaz de ingresar al nicho de manera más efectiva que la TPO. Alternativamente, eltrombopag y la TPO endógena pueden ser capaces de inducir cascadas de transducción de señales alternativas dado el potencial para la estimulación dual del receptor de TPO tanto por eltrombopag como por la TPO endógena. La TPO claramente tiene un papel pleiotrópico en la regulación de la hematopoyesis más allá de la megacariopoyesis y la producción de plaquetas. Recientes estudios in vitro también implican roles para la TPO en la reparación del ADN, y algunos de los efectos de eltrombopag pueden ser independientes de la estimulación del receptor de TPO. <sup>15</sup>

El eltrombopag oral fue generalmente bien tolerado en el tratamiento de la anemia aplásica grave y la única toxicidad limitante de la dosis observada fue la elevación reversible de los niveles de transaminasas hepáticas. Ha habido preocupación de que los agonistas del receptor de trombopoyetina pueden estimular la expansión clonal de las células con anomalías citogenéticas. <sup>29</sup> Diecinueve por ciento de los pacientes tratados desarrollaron anomalías citogenéticas clonales, la mayoría de las veces anomalías del cromosoma 7, que tienen un alto riesgo de transformación a síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda. Sin embargo, solo una cuarta parte de los pacientes con evolución clonal (5% en total) mostraron cambios displásicos (diseritropoyesis leve). Hasta la fecha, solo un pequeño número de pacientes han sido tratados en ensayos controlados y es necesario realizar más investigaciones para determinar si existe un mayor riesgo de displasia con eltrombopag. <sup>29</sup>

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Anemia aplásica se asocia con morbilidad sustancial, lo que lleva a una calidad de vida reducida y muerte prematura. La neutropenia prolongada aumenta la susceptibilidad a infecciones potencialmente mortales, mientras que la trombocitopenia puede provocar un sangrado catastrófico en órganos principales. Las infecciones bacterianas y fúngicas son las más comunes y son una causa importante de morbilidad y mortalidad. La sobre carga crónica de hierro secundaria a la transfusión frecuente de glóbulos rojos conduce inevitablemente a disfunciones multisistémicas que abarcan cardiomiopatía, endocrinopatías y siderosis hepática.

La rareza de la anemia aplásica pediátrica plantea dificultades para establecer pautas para el tratamiento de primera línea, terapias de rescate y atención de apoyo. Se recomienda terapia inmunosupresora en lugar de Trasplante de donador no relacionado emparentado, en caso de no identificar un donante hermano compatible con HLA debido a la morbilidad y la mortalidad asociadas con el trasplante de donante no relacionado emparentado en este contexto.

Como parte de la terapia se usa con preferencia la Globulina antitimocito de caballo en vez de la de conejo, ya que se demostraron tasas de respuesta y supervivencia significativamente inferiores con globulina antitimocito de conejo. Para pacientes con enfermedad refractaria a la terapia inmunosupresora inicial, se recomienda repetir el tratamiento con terapia inmunosupresora en caso de no contar con un donante.

Eltrombopag es un agonista del receptor de trombopoyetina (TpoR) no peptídico biodegradable, de molécula pequeña; interactúa específicamente con TpoR sin competir con trombopoyetina (Tpo), activando así las vías de transducción de señales intracelulares de forma aditiva con Tpo endógena, lo que aumenta la proliferación y diferenciación de las células progenitoras de médula

ósea humana en megacariocitos y finalmente, aumenta la producción de plaquetas.

El estudio analiza un grupo piloto de pacientes pediátricos con anemia aplásica adquirida grave refractaria a la terapia inmunosupresora que iniciaron tratamiento con eltrombopag con la finalidad de estandarizar los parámetros clínicos y paraclínicos que se vigilan en estos pacientes, así como, evaluar su eficacia para promover su administración a un grupo de pacientes más amplio.

#### **4. JUSTIFICACION**

La anemia aplásica es un trastorno potencialmente mortal de células madre hematopoyéticas con una incidencia estimada de 1 a 3 por millón por año. Durante muchos años, el enfoque en el desarrollo clínico de terapias novedosas para la anemia aplásica severa ha sido la intensificación de la terapia inmunosupresora. La recuperación hematológica con globulina antitimocito (GAT) se observó en 40% a 50%, la adición de ciclosporina (CsA) aumentó esta tasa a 60% a 70%. La literatura sustenta que el tratamiento con Eltrombopag sumado a la terapia inmunosupresora en niños con anemia aplásica grave refractaria a la terapia inmunosupresora, muestra mejoría clínica y en la calidad de vida en general, esto correlacionado con la respuesta hematológica. Eltrombopag en combinación con inmunosupresión puede ayudar a los pacientes a optimizar el momento del trasplante de células madre alogénico o incluso evitarlo.

Por lo mencionado, surge la inquietud de documentar la respuesta hematológica y clínica a Eltrombopag como tratamiento de segunda línea en pacientes en el Instituto Nacional de Pediatría con anemia aplásica adquirida grave refractaria a la terapia inmunosupresora, con el fin de vigilar un grupo piloto y con los resultados del estudio, promover y sustentar este tratamiento a una población pediátrica más amplia con dicho diagnóstico, protocolizar la vigilancia médica, mejorar el apego a la terapia y al mismo tiempo, el pronóstico de vida en cada uno de ellos.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 General**

Determinar la eficacia de Eltrombopag como tratamiento de segunda línea en pacientes pediátricos con Anemia aplásica adquirida grave refractaria al tratamiento inmunosupresor, en el instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero 2017 a junio 2019.

### **5.2. Especificos**

5.2.1 Observar la respuesta hematológica a los 3 y 6 meses después de iniciar tratamiento con Eltrombopag, en pacientes pediátricos con Anemia aplásica adquirida grave refractaria a la terapia inmunosupresora.

5.2.2 Observar la respuesta clínica a los 3 y 6 meses después de iniciar tratamiento con Eltrombopag, en pacientes pediátricos con Anemia aplásica adquirida grave refractaria a la terapia inmunosupresora.

5.2.3 Vigilar la evolución clonal a los 6 meses después de iniciar tratamiento con Eltrombopag, en pacientes pediátricos con Anemia aplásica adquirida muy grave refractaria a la terapia inmunosupresora.

## **6. MATERIALES Y METODO**

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo y retrolectivo.

### **6. 1. Población Objetivo**

Todos los pacientes de 2 a 18 años con diagnóstico de Anemia aplásica adquirida grave refractaria a terapia de inmunosupresión con Globulina antitimocito de conejo y ciclosporina A, que iniciaron terapia con Eltrombopag como tratamiento de segunda línea en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero 2017 a junio 2019.

### **6.2. Población Elegible**

Todos los pacientes de 2 a 18 años con diagnóstico de Anemia aplásica adquirida grave, refractaria a terapia de inmunosupresión con Globulina Antitimocito y ciclosporina A, que iniciaron tratamiento con Eltrombopag en el Instituto Nacional de Pediatría.

### **6.3 Lugar de Estudio**

Servicio de Hematología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría de enero 2017 a junio 2019.

### **6.4 Criterios de selección**

#### **6.4.1 Criterios de inclusión**

Todos los pacientes de 2 a 18 años con diagnóstico de Anemia aplásica adquirida grave, refractaria a la terapia de inmunosupresión con Globulina Antitimocito y ciclosporina A, que iniciaron tratamiento con Eltrombopag en el Instituto Nacional de Pediatría.

#### 6.4.2. Exclusión

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Anemia aplásica adquirida grave refractaria a terapia de inmunosupresión que iniciaron tratamiento con Eltrombopag y no fue posible vigilar por más de 3 meses por mayoría de edad o defunción.

#### 6.5 Procedimiento del estudio

Del archivo institucional de pacientes con Anemia aplásica adquirida grave, se seleccionaron todos los pacientes refractarios al tratamiento inmunosupresor de primera línea que iniciaron tratamiento con Eltrombopag.

De estos pacientes se analizaron los datos clínicos y de laboratorio, antes y después de iniciar eltrombopag, para evaluar la respuesta clínica y hematológica.

Se reportó el abordaje diagnóstico en el que se descartaron causas virales de anemia aplásica que incluyeron EBV, CMV, hepatitis B, C y Parvovirus B19. Así como, los niveles de vitamina B12 y folatos como parte de la base de datos.

## 7. RESULTADOS Y DISCUSION

Para valorar la respuesta hematológica se monitorizaron el nivel de hemoglobina, neutrófilos y la cuenta plaquetaria, al diagnóstico, antes de iniciar Eltrombopag, 3 y 6 meses después; aplicando estadística descriptiva con medidas de tendencia central para ver el comportamiento de los datos obtenidos, también se aplicó una prueba estadística (Friedman) para determinar si existen diferencias significativas entre los grupos.

Para determinar los efectos adversos por eltrombopag, se vigilaron los niveles de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y el nivel sérico de creatina, reportando el comportamiento de acuerdo a las medidas de tendencia central.

### ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA. (IBM SPSS STATISTICS Ver. 23) "Respuesta Hematológica"

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Varianza
Hemoglobina al diagnóstico	10	4.4	10.7	7.480	2.1270	4.524
Neutrófilos al diagnóstico	10	0	2360	836.00	788.856	622293.333
Plaquetas al diagnóstico	10	3000	68000	19900.00	22082.925	487655555.556
ALT diagnóstico	10	18	197	62.50	60.379	3645.611
AST diagnóstico	10	22	118	44.40	30.819	949.822
Creatinina al diagnóstico	10	.21	1.16	.4730	.27685	.077
N válido (según lista)	10					

**Tabla 1.** Se muestran las medidas de tendencia central de los datos de laboratorio obtenidos al diagnóstico.



	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Varianza
Hemoglobina antes Eltrombopag	10	8.2	11.8	9.420	1.3105	1.717
Neutrofilos antes Eltrombopag	10	200	2100	820.00	719.259	517333.333
Plaquetas antes Eltrombopag	10	3000	45000	15200.00	14382.088	206844444.444
ALT antes Eltrombopag	10	13	91	35.90	21.095	444.989
AST antes Eltrombopag	10	18	52	29.30	9.511	90.456
Creatinina antes Eltrombopag	10	.36	.66	.5540	.10916	.012
N válido (según lista)	10					

**Tabla 2.** Se muestran las medidas de tendencia central de los datos de laboratorio obtenidos al inicio del tratamiento con Eltrombopag.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Varianza
Hemoglobina 3 meses Eltrombopag	10	7.0	12.4	9.460	1.8560	3.445
Neutrofilos 3 meses Eltrombopag	10	100	2000	990.00	721.803	521000.000
Plaquetas 3 meses Eltrombopag	10	4000	92000	21800.00	27911.766	779066666.667
ALT 3 meses Eltrombopag	10	12	221	61.00	60.890	3707.556
AST 3 meses Eltrombopag	10	16	84	34.50	19.156	366.944
Creatinina 3 meses Eltrombopag	10	.35	.99	.5740	.18554	.034
N válido (según lista)	10					

**Tabla 3.** Se muestran las medidas de tendencia central de los datos de laboratorio obtenidos 3 meses después del inicio del tratamiento con Eltrombopag.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Varianza
Hemoglobina 6 meses Eltrombopag	4	8.7	11.5	10.025	1.4818	2.196
Neutrófilos 6 meses Eltrombopag	4	200	2000	1175.00	767.572	589166.667
Plaquetas 6 meses Eltrombopag	4	3000	86000	31250.00	37748.068	1424916666.667
ALT 6 meses Eltrombopag	4	14	223	86.50	94.335	8899.000
AST 6 meses Eltrombopag	4	17	96	48.00	35.223	1240.667
Creatinina 6 meses Eltrombopag	4	.52	.67	.6025	.06238	.004
N válido (según lista)	4					

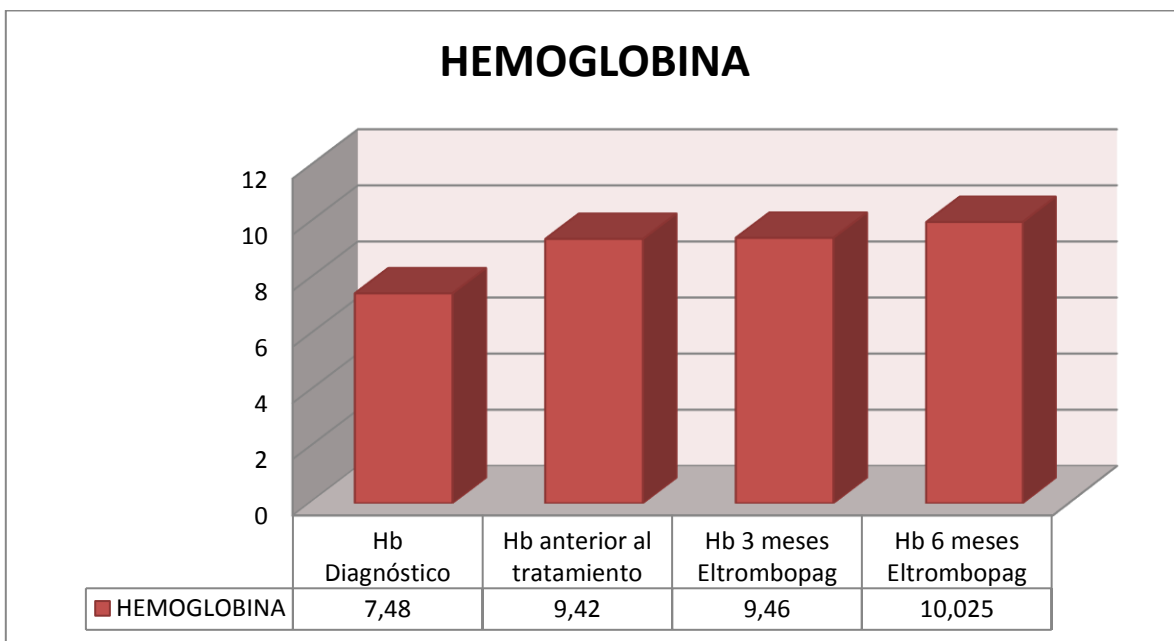
**Tabla 4.** Se muestran las medidas de tendencia central de los datos de laboratorio obtenidos 6 meses después del inicio del tratamiento con Eltrombopag.

PRUEBA ESTADÍSTICA NO PARAMÉTRICA FRIEDMAN PARA GRUPOS  
RELACIONADOS (Respuesta Hematológica)

Resumen de prueba de hipótesis			
Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1 Las distribuciones de Hemoglobina al diagnóstico, Hemoglobina antes Eltrombopag, Hemoglobina 3 meses Eltrombopag and Hemoglobina 6 meses Eltrombopag son las mismas.	Análisis de dos vías de Friedman de varianza por rangos de muestras relacionadas	.552	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

**Tabla 5.** Aplicación de la prueba estadística no paramétrica de Friedman para determinar si existen diferencias en los resultados de la hemoglobina en los pacientes al ser valorados al momento del diagnóstico, previo al tratamiento, 3 y 6 meses después del tratamiento con Eltrombopag, determinando que no existen diferencias estadísticas significativas  $p < 0.552$ .

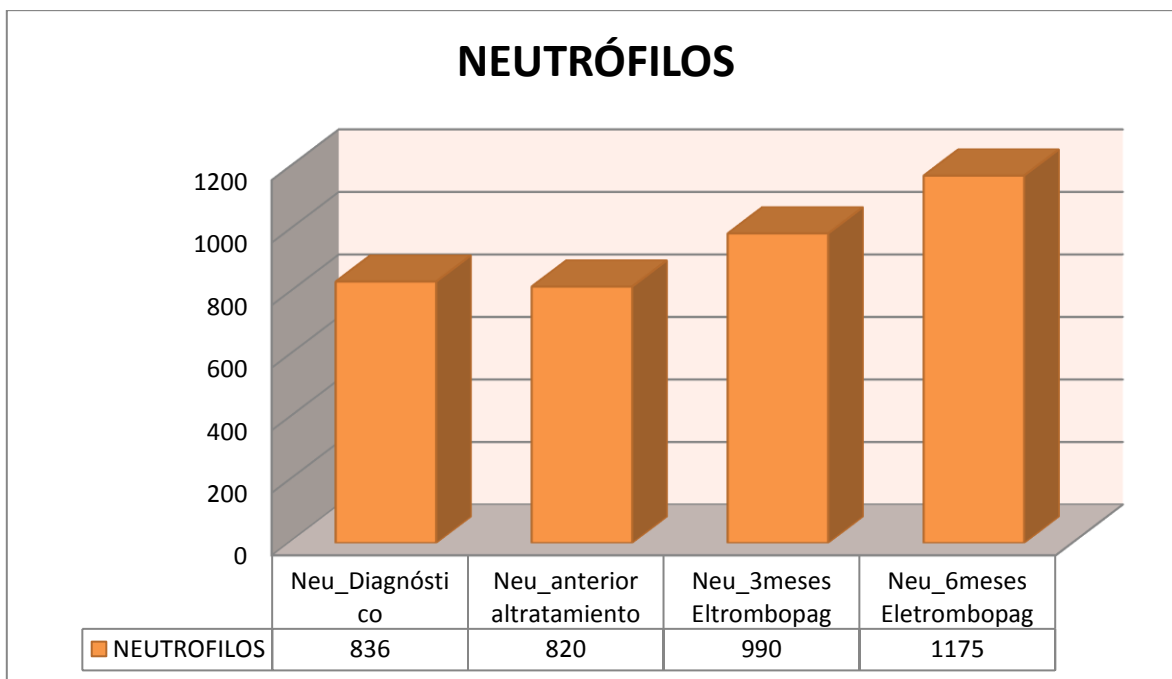


### Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Las distribuciones de Neutrofilos al diagnostico, Neutrofilos antes Eltrombopag, Neutrofilos 3 meses Eltrombopag and Neutrofilos 6 meses Eltrombopag son las mismas.	Análisis de dos vías de Friedman de varianza por rangos de muestras relacionadas	.856	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

**Tabla 6.** Aplicación de la prueba estadística no paramétrica de Friedman para determinar si existen diferencias en la cuantificación de neutrófilos en los pacientes al ser valorados al momento del diagnóstico, previo al tratamiento, 3 y 6 meses después del tratamiento con Eltrombopag, determinando que no existen diferencias estadísticas significativas  $p < 0.856$ .

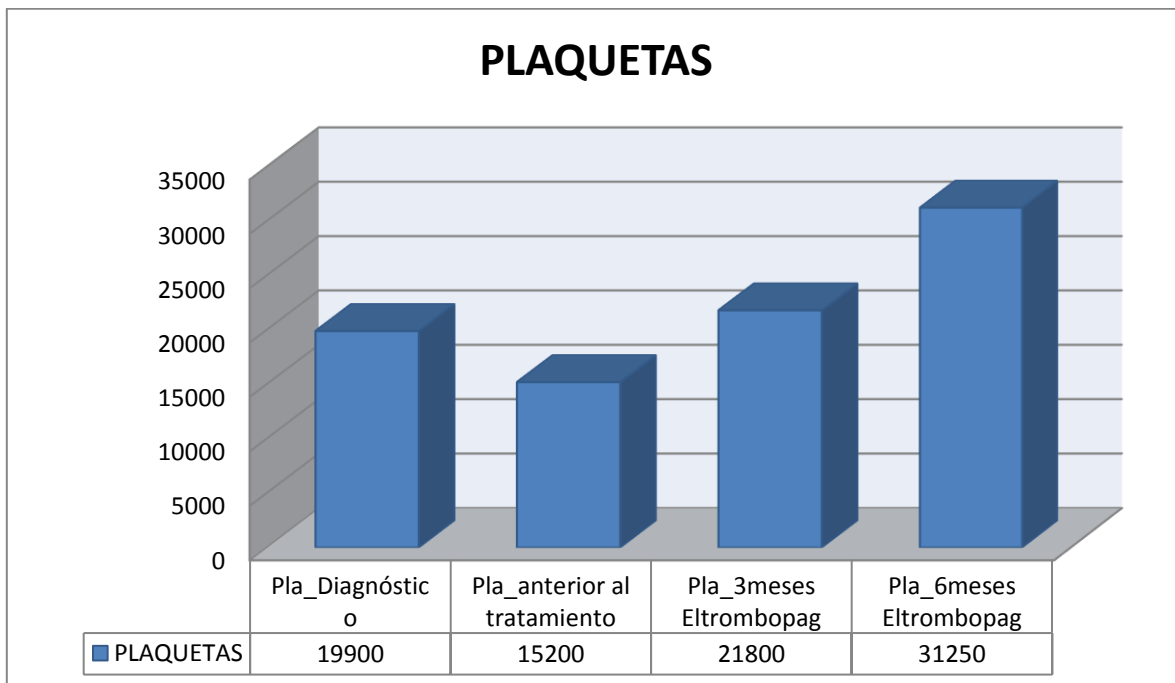


### Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Las distribuciones de Plaquetas al diagnóstico, Plaquetas antes Eltrombopag, Plaquetas 3 meses Eltrombopag and Plaquetas 6 meses Eltrombopag son las mismas.	Análisis de dos vías de Friedman de varianza por rangos de muestras relacionadas	.971	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

**Tabla 7.** Aplicación de la prueba estadística no paramétrica de Friedman para determinar si existen diferencias en la cuantificación de plaquetas en los pacientes al ser valorados al momento del diagnóstico, previo al tratamiento, 3 y 6 meses después del tratamiento con Eltrombopag, determinando que no existen diferencias estadísticas significativas  $p < 0.971$ .

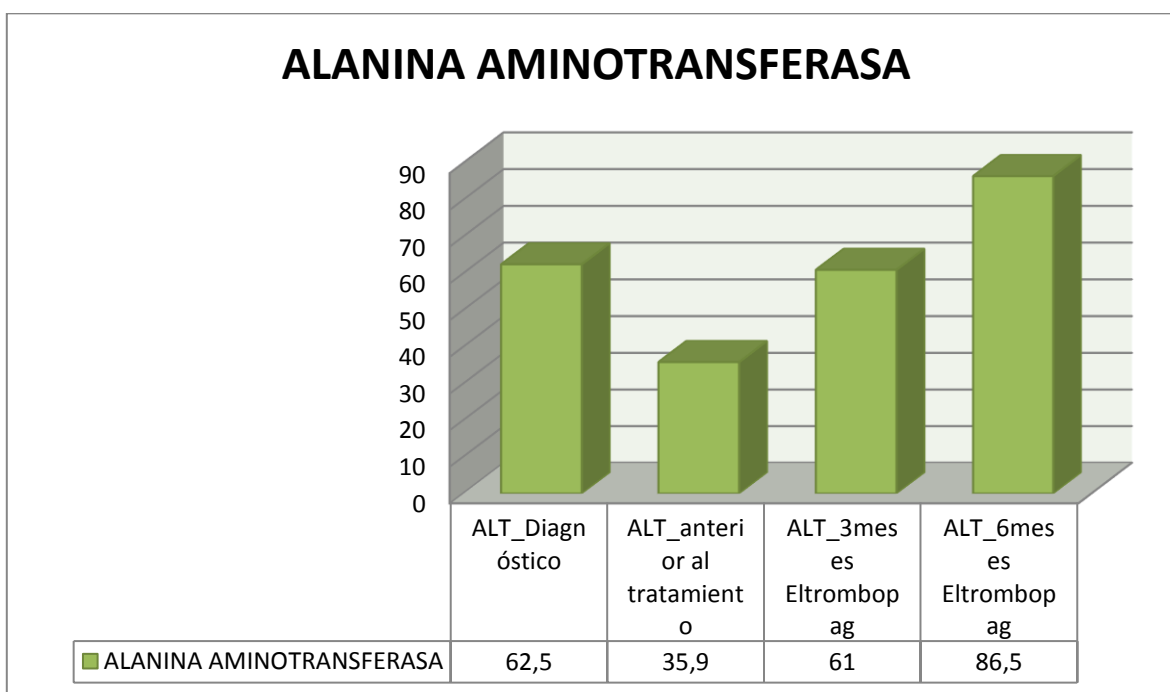


### Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Las distribuciones de ALT diagnóstico, ALT antes Eltrombopag, ALT 3 meses Eltrombopag and ALT 6 meses Eltrombopag son las mismas.	Análisis de dos vías de Friedman de varianza por rangos de muestras relacionadas	.440	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

**Tabla 8.** Aplicación de la prueba estadística no paramétrica de Friedman para determinar si existen diferencias en los niveles de alanina aminotransferasa en los pacientes al ser valorados al momento del diagnóstico, previo al tratamiento, 3 y 6 meses después del tratamiento con Eltrombopag, determinando que no existen diferencias estadísticas significativas  $p < 0.440$ .

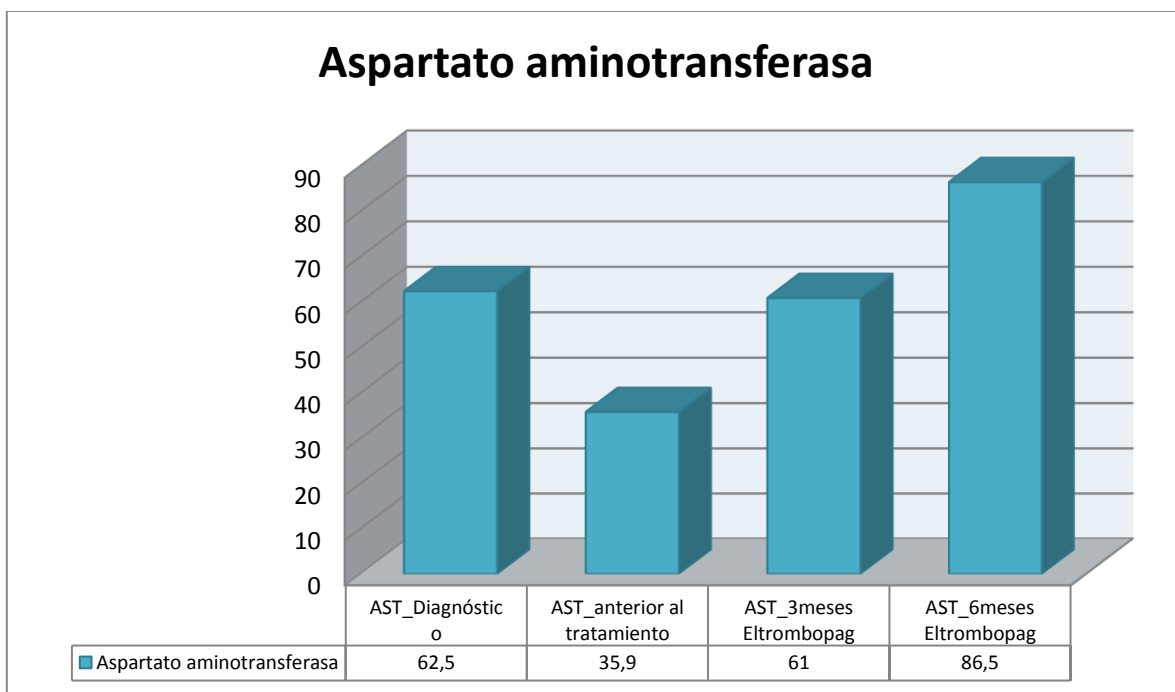


### Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Las distribuciones de AST diagnóstico, AST antes Eltrombopag, AST 3 meses Eltrombopag and AST 6 meses Eltrombopag son las mismas.	Análisis de dos vías de Friedman de varianza por rangos de muestras relacionadas	.392	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

**Tabla 9.** Aplicación de la prueba estadística no paramétrica de Friedman para determinar si existen diferencias en los niveles de aspartato aminotransferasa en los pacientes al ser valorados al momento del diagnóstico, previo al tratamiento, 3 y 6 meses posteriores al tratamiento con Eltrombopag, determinando que no existen diferencias estadísticas significativas  $p < 0.392$ .

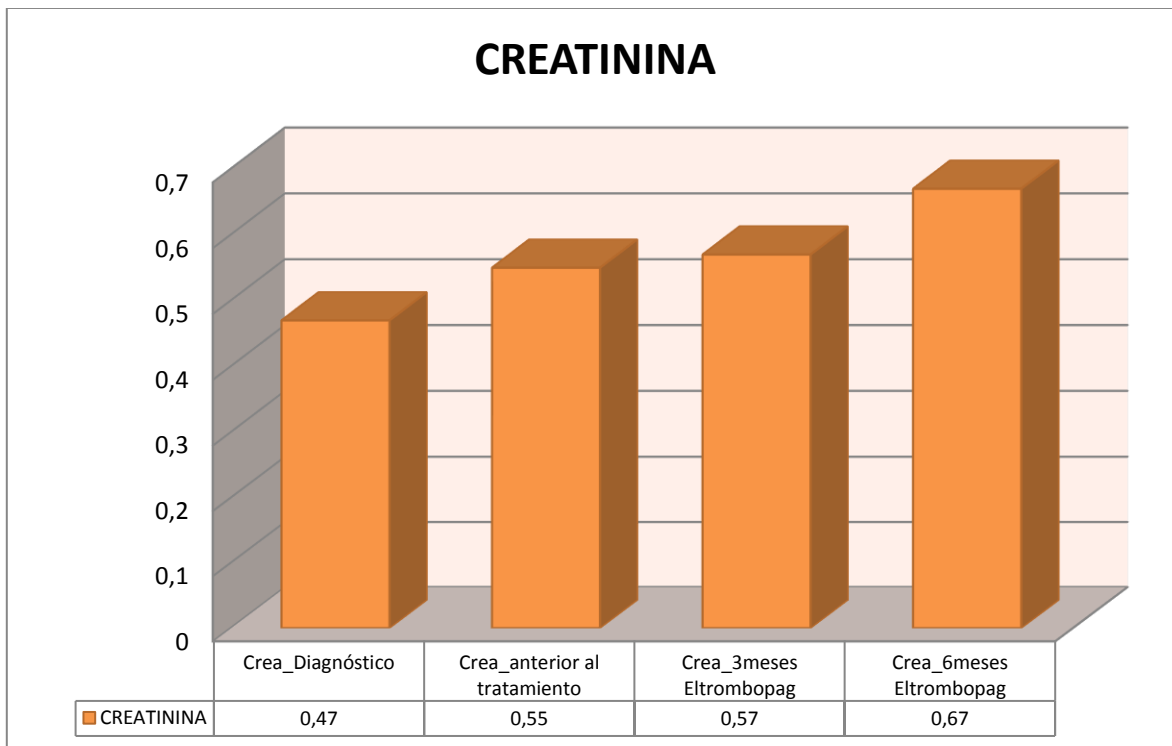


### Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Las distribuciones de Creatinina al diagnóstico, Creatinina antes Eltrombopag, Creatinina 3 meses Eltrombopag and Crea6mesEltrombopag son las mismas.	Análisis de dos vías de Friedman de varianza por rangos de muestras relacionadas	.615	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

**Tabla 10.** Aplicación de la prueba estadística no paramétrica de Fridman para determinar si existen diferencias en los niveles de creatinina en los pacientes al ser valorados al momento del diagnóstico, previo al tratamiento, 3 y 6 meses posteriores al tratamiento con Eltrombopag, determinando que no existen diferencias estadísticas significativas  $p < 0.615$ .





Para valorar la respuesta clínica se cuantificaron los requerimientos transfusionales de concentrado eritrocitario y plaquetas según la necesidad clínica y hematológica de cada paciente; antes de iniciar Eltrombopag, 3 y 6 meses después. Se aplicó estadística descriptiva con medidas de tendencia central para ver el comportamiento de los datos obtenidos, sometiendo a una prueba estadística (Friedman) para determinar si existen diferencias significativas de las necesidades transfusionales entre los grupos.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA. (IBM SPSS STATISTICS Ver. 23)

“Evolución Clínica”

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Varianza
CE anterior Eltrombopag	10	1	6	3.30	1.567	2.456
PLT anterior Eltrombopag	10	0	7	3.70	2.214	4.900
N válido (según lista)	10					

**Tabla 11.** Se muestra las medidas de tendencia central con respecto a los requerimientos de concentrados eritrocitarios y plaquetarios transfundidos previos al inicio del tratamiento.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Varianza
CE 3meses Eltrombopag	10	0	6	2.20	2.201	4.844
PLT 3 meses Eltrombopag	10	0	7	2.00	2.789	7.778
N válido (según lista)	10					

**Tabla 12.** Se muestran las medidas de tendencia central con respecto a los requerimientos de concentrados eritrocitarios y plaquetarios transfundidos 3 meses posteriores al inicio del tratamiento con Eltrombopag.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Varianza
CE 6 meses Eltrombopag	4	0	4.01	2.00	1.826	3.333
PLT 6 meses Eltrombopag	4	0	5	2.25	2.630	6.917
N válido (según lista)	4					

**Tabla 13.** Se muestran las medidas de tendencia central con respecto a los requerimientos de concentrados eritrocitarios y plaquetarios transfundidos 6 meses después del inicio del tratamiento con Eltrombopag.

PRUEBA ESTADÍSTICA NO PARAMÉTRICA FRIEDMAN PARA GRUPOS  
RELACIONADOS (Respuesta Clínica)

**Resumen de prueba de hipótesis**

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Las distribuciones de CE anterior Eltrombopag, CE 3 meses Eltrombopag and CE 6 meses Eltrombopag son las mismas.	Análisis de dos vías de Friedman de varianza por rangos de muestras relacionadas	.082	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

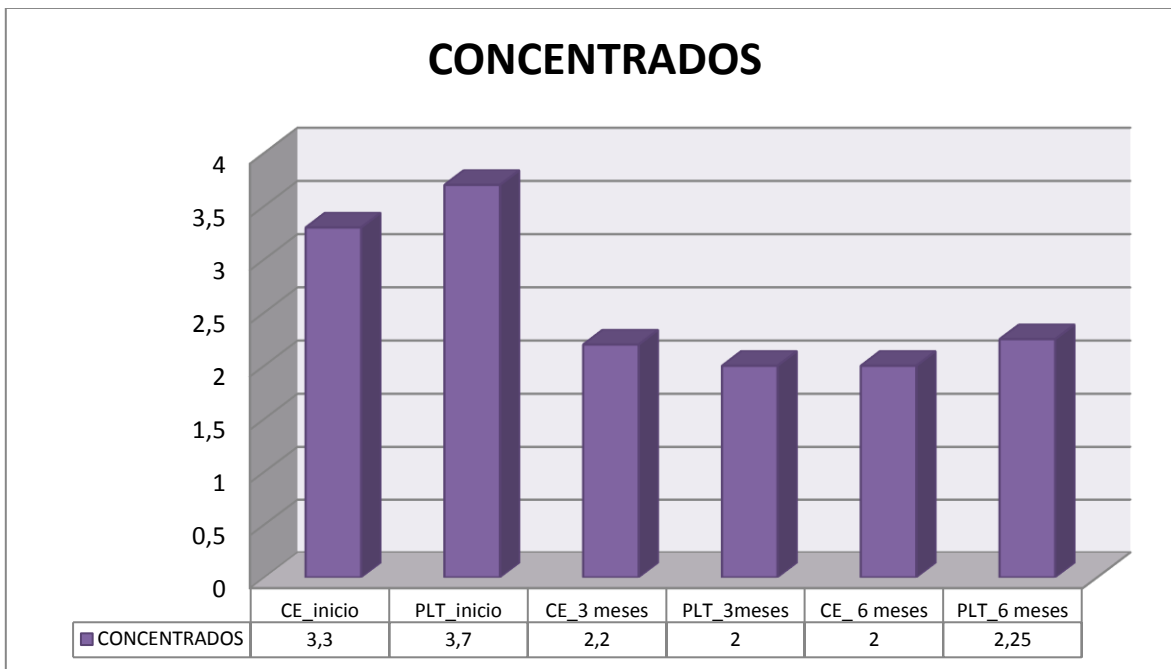
**Tabla 14.** Aplicación de la prueba estadística no paramétrica de Friedman para determinar si existen diferencias en los requerimientos de transfusiones de concentrados eritrocitarios: previo al inicio del tratamiento y a los 3 y 6 meses posteriores al mismo, determinando que no existen diferencias estadísticas significativas  $p < 0.082$ .

### Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Las distribuciones de PLT anterior Eltrombopag, PLT 3 meses Eltrombopag and PLT 6 meses Eltrombopag son las mismas.	Análisis de dos vías de Friedman de varianza por rangos de muestras relacionadas	.150	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

**Tabla 15.** Aplicación de la prueba estadística no paramétrica de Friedman para determinar si existen diferencias en los requerimientos de transfusiones de concentrados plaquetarios: previo al inicio del tratamiento y a los 3 y 6 meses posteriores al mismo, determinando que no existen diferencias estadísticas significativas  $p < 0.150$ .



De acuerdo a los resultados obtenidos, la eficacia de eltrombopag según la respuesta hematológica, respecto al nivel de hemoglobina se observa aumento progresivo entre 1 a 3 gramos en 6 meses después de iniciar tratamiento con eltrombopag; sin embargo no se observa significancia estadística, presumiblemente debido al tamaño de la muestra. En este mismo punto, se observa un aumento en los neutrófilos por arriba de 1000/uL, como media del grupo de análisis después de 6 meses de la terapia y respecto a la cuenta de plaquetas, también hubo un aumento relativo 6 meses después iniciar eltrombopag, sin embargo no superior a 100 000/uL, lo cual definiría una respuesta hematológica completa. De acuerdo a lo reportado en la literatura, al no observar respuesta clínica y/o hematológica, la dosis de eltrombopag debe aumentarse 25mg/día cada 2 a 3 semanas, sin embargo en los pacientes del estudio, esto no fue posible debido a las limitantes en la disponibilidad del medicamento evaluado.

Para valorar la respuesta clínica se tomaron en cuenta los requerimientos transfusionales de concentrado eritrocitario y plaquetas, aunque los resultados estadísticos no son significativos, se observa que el número de transfusiones disminuye tanto en paquete globular como en plaquetas en el 50% de los pacientes, en la base de datos de cada paciente se puede documentar la disminución en las visitas a urgencias por requerimiento transfusional, ya sea por hemorragia activa, púrpura húmeda o seca, además de hemogramas con anemia o trombocitopenia; se espera que una muestra más grande, con dosis adecuadas y por un periodo de tiempo más amplio, pueda demostrar significancia estadística.

Los pacientes que iniciaron tratamiento con eltrombopag, fueron aquellos que además de anemia aplásica adquirida muy grave, contaban con alguna comorbilidad que empeoraba su pronóstico de vida, por mencionar alguna, hemorragia parenquimatosa, sangrado transvaginal de difícil control, toxicidad hepática o renal por ciclosporina, entre otras; por lo tanto, al ser un grupo con

dichas comorbilidades, los efectos adversos al eltrombopag, no son atribuibles con exclusividad a este medicamento.

## **8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Debido a que este estudio es retrospectivo, no se logró obtener información de algunas variables, ya que no se encuentran reportadas en los expedientes.

No fue posible valorar el comportamiento clonal de Eltrombopag, ya que los pacientes que iniciaron este medicamento, no cuentan con cariotipo de control a los 3 ni 6 meses después de la terapia, esto por no poder sustentar el costo del estudio.

El medicamento de estudio (Eltrombopag) se mantuvo con limitantes de administración por lo que no fue posible aumentar dosis, en un paciente fue necesario mantener dosis mínimas para no perder respuesta y en algunos otros se reportan periodos cortos (1-2 semanas) sin la ingesta del medicamento por no existencia y no contar con recurso para su adquisición.

## 9. CONCLUSIONES

Eltrombopag como tratamiento de segunda línea en pacientes pediátricos con diagnóstico de anemia aplásica adquirida grave refractaria al tratamiento con GALT en combinación con inmunosupresión (ciclosporina o micofenolato), ha mostrado eficacia; en este pequeño grupo piloto se evidencia mejoría en el hemograma, tanto en el nivel de hemoglobina como en la cuenta de neutrófilos; así como, buena respuesta clínica respecto a los requerimientos transfusionales, con disminución en el número de transfusiones de concentrado eritrocitario y de plaquetas.

No fue posible valorar la evolución clonal con el uso de Eltrombopag, ya que no fue posible enviar cariotipo de control a los 3 ni 6 meses de iniciada la terapia; con este grupo piloto, se realizó una base de datos que promoverá una mejor gestión de los estudios de laboratorios necesarios para monitorizar la eficacia hematológica, los efectos adversos y la evolución clonal con el uso de Eltrombopag.

El análisis de la respuesta clínica y hematológica en este grupo piloto, fomentará la administración adecuada de la terapia con Eltrombopag, de tal forma que no sea un medicamento al alcance únicamente del paciente pediátrico con Anemia aplásica adquirida muy grave con comorbilidades o con antecedente de situaciones de riesgo en la evolución de su enfermedad, sino también tengan acceso a él, aquellos niños con dicho diagnóstico, antes de llegar a cuadros clínicos severos por mala respuesta a la terapia de primera línea y no contar con un donador emparentado compatible.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Grainger, John D. Eltrombopag for the treatment of aplastic anemia: current perspectives. *Drug Design, Development and Therapy* 2016;10 2833-2843
2. Montané E, IbáñezL, Vidal X,et al; Catalan Group for Study of Agranulocytosis and Aplastic Anemia. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica*. 2008;93(4):518–523.
3. Young NS, Kaufman DW. The epidemiology of acquired aplastic anemia. *Haematologica*. 2008;93(4):489–492.
4. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al; British Society for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(2):187–207.
5. Marsh JC, BallSE, Cavenagh J, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2009;147(1):43–70.
6. Marsh JC, Ball SE, Darbyshire P, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2003;123(5):782–801.
7. Williams David A, Bennett Carolyn, et al; Diagnosis and Treatment of Pediatric Acquired Aplastic Anemia (AAA): an Initial Survey of the North American Pediatric Aplastic Anemia Consotium (NAPAAC). *Pediatr Blood Cancer*. 2014 May; 61(5): 869-874.
8. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006;108(8): 2509–2519.
9. Young NS. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013: 76–81.
10. Xu JL, Nagasaka T, Nakashima N. Involvement of cytotoxic granules in the apoptosis of aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2003;120(5): 850–852.
11. Zoumbos NC, Gascon P, Djeu JY, Trost SR, Young NS. Circulating activated suppressor T lymphocytes in aplastic anemia. *N Engl J Med*. Jan 31; 1985 312(5):257–265. [PubMed: 2981406]



12. Young NS, Leonard E, Plataniias L. Lymphocytes and lymphokines in aplastic anemia: pathogenic role and implications for pathogenesis. *Blood Cells*. 1987; 13(1–2):87–100. [PubMed: 3311225]
13. Maciejewski JP, Hibbs JR, Anderson S, Katevas P, Young NS. Bone marrow and peripheral blood lymphocyte phenotype in patients with bone marrow failure. *Exp Hematol*. Oct; 1994 22(11):1102– 1110. [PubMed: 7925777]
14. Risitano AM, Maciejewski JP, Green S, Plasilova M, Zeng W, Young NS. In-vivo dominant immune responses in aplastic anaemia: molecular tracking of putatively pathogenetic T-cell clones by TCR beta-CDR3 sequencing. *Lancet*. Jul 24–30; 2004 364(9431):355–364. [PubMed: 15276395]
15. Ronan Desmond, Toensley Danielle M., Eltrombopag in aplastic anaemia. *Semin Hematol* 2015 January; 52(1); 31-37.
16. Davies JK, Guinan EC. An update on the management of severe idiopathic aplastic anaemia in children. *Br J Haematol*. 2007;136(4):549–564.
17. Doney K, Leisenring W, Storb R, Appelbaum FR. Primary treatment of acquired aplastic anemia: outcomes with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy. Seattle bone marrow transplant team. *Ann Intern Med*. 1997;126(2):107–115.
18. Myers KC, Davies SM. Hematopoietic stem cell transplantation for bone marrow failure syndromes in children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(3):279–292.
19. Champlin RE, Perez WS, Passweg JR, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood*. 2007;109(10):4582–4585.
20. Kahl C, Leisenring W, Deeg HJ, et al. Cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia: a long-term follow-up. *Br J Haematol*. 2005;130(5):747–751.
21. Locatelli F, Bruno B, Zecca M, et al. Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow transplantation

from an HLA-identical sibling: results of a GITMO/EBMT randomized trial. *Blood*. 2000;96(5):1690–1697.

22. Passweg JR, Socié G, Hinterberger W, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: has outcome improved *Blood*. 1997;90(2): 858–864.

23. Dufour C, Veys P, Carraro E, et al. Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT working party, paediatric diseases working party and severe aplastic anaemia working party of EBMT. *Br J Haematol*. 2015;171(4):585–594.

24. Schrezenmeier H, Marin P, Raghavachar A, et al. Relapse of aplastic anaemia after immunosuppressive treatment: a report from the European bone marrow transplantation group SAA working party. *Br J Haematol*. 1993;85(2):371–377.

25. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European group for blood and marrow transplantation (EBMT) working party on severe aplastic anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 2000;95(6):1931–1934.

26. Tichelli A, Socié G, Henry-Amar M, et al. Effectiveness of immuno- suppressive therapy in older patients with aplastic anemia. European group for blood and marrow transplantation severe aplastic anaemia working party. *Ann Intern Med*. 1999;130(3):193–201.

27. Socié G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, et al. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. European bone marrow transplantation-severe aplastic anaemia working party. *N Engl J Med*. 1993;329(16):1152–1157.

28. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H; German Aplastic Anemia Study Group. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood*. 2003;101(4):1236–1242.

29. McCormack Paul L., Eltrombopag: A review of its use in patients with severe aplastic anaemia. Springer International Publishing Switzerland. 2015.

30. Erickson-Miller CL, Delorme E, Tian SS, et al. Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Stem Cells*. 2009;27(2):424–30.
31. US FDA. Promacta (eltrombopag) tablets: US prescribing information. 2014. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/022291s012lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022291s012lbl.pdf). Accessed 12 Feb 2015.
32. Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood*. 2014;123(12):1818–25.
33. Maciejewski JP, Selleri C. Evolution of clonal cytogenetic abnormalities in aplastic anemia. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(3): 433–40.

## 11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago
Búsqueda bibliográfica	X	X												
Marco teórico - Antecedentes			X											
Marco teórico - Planteamiento del Problema				X	X									
Marco teórico - Justificación y Objetivos					X	X								
Material y métodos Análisis estadístico							X							
Entrega de protocolo											X			
Procesamiento de la información											X	X		
Análisis de la información													X	
Presentación de la tesis														X

## 12. ANEXOS

### Anexo 1. Tabla de variables

NOMBRE	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES
Sexo	Dicotómica	Masculino/Femenino
Edad	Numérica continua	Meses
Peso	Numérica continua	Kg
Talla	Numérica continua	Cm
Fecha de ingreso al INP		Año calendario
<b>Datos de la Anemia Aplásica</b>		
Fecha de diagnóstico		Año calendario
Biopsia de Hueso	Numérica continua	Porcentaje
Transfusión de concentrado eritrocitario	Numérica continua	Número ordinal
Transfusión de concentrados plaquetarios	Numérica continúa	Número ordinal
Síndrome purpúrico	Dicotómica	Si/No
Hemorragia aguda	Dicotómica	Si/No
Afección hepática	Dicotómica	Si/No
Apego a tratamiento	Dicotómica	Si/No
<b>Laboratorio</b>		
Hemoglobina	Numérica continua	g/dl
Hematocrito	Numérica continua	Porcentaje
Leucocitos	Numérica continua	10 <sup>3</sup> /ul
Neutrófilos	Numérica continua	Porcentaje
Plaquetas	Numérica continua	10 <sup>3</sup> /ul
Alanino aminotransferasa	Numérica continua	U/l
Aspartato aminotransferasa	Numérica continua	U/l
Magnesio	Numérica continua	mmol/l
Creatinina	Numérica continua	mg/dl
<b>Tratamiento</b>		
Globulina antitimocito de conejo	Dicotómica	Si/No
Dosis de Globulina antitimocito	Numérica continua	mg/kg
Segunda dosis de GALT	Dicotómica	Si/No
Ciclosporina	Dicotómica	Si/No
Fecha de inicio Eltrombopag		Año calendario
Dosis de Eltrombopag	Numérica continua	Mg/día
<b>Cariotipo</b>		
Fecha de 1ª toma		Año calendario
Fecha de 2ª toma		Fecha calendario
Cariotipo normal	Dicotómica	Si/No
Cariotipo clonal	Dicotómica	Si/No

## Anexo 2. Definición operacional de las variables

<b>Anemia Aplásica</b>	
<b>Anemia Aplásica</b>	Dos de los siguientes criterios: 1. Hemoglobina <100 g/L 2. Plaquetas <50x10 <sup>9</sup> /L 3. Neutrófilos <1.5x10 <sup>9</sup> /L
<b>Anemia Aplásica Grave</b>	Celularidad de la médula ósea <25% más dos de los siguientes: 1. Neutrófilos <0.5x10 <sup>9</sup> /L 2. Plaquetas <20x10 <sup>9</sup> /L 3. Cuenta de reticulocitos <20x10 <sup>9</sup> /L
<b>Anemia aplásica muy grave</b>	Celularidad de la médula ósea <25% más dos de los siguientes: 1. Neutrófilos <0.2x10 <sup>9</sup> /L 2. Plaquetas <20x10 <sup>9</sup> /L 3. Cuenta de reticulocitos <20x10 <sup>9</sup> /L
<b>Síndrome purpúrico</b>	Pequeñas hemorragias de las capas superficiales de la piel o mucosas que dan una coloración purpúrea.
<b>Hemorragia aguda</b>	Hemorragia activa evidenciada clínicamente o por estudio de imagen durante las últimas 72 horas.
<b>Afección hepática</b>	Elevación de transaminasas hepáticas respecto al nivel basal del paciente antes de iniciar tratamiento con Eltrombopag.
<b>Apego a tratamiento</b>	Administración oral de la dosis indicada de Eltrombopag, en forma continua, sin suspender por más de 3 días y/o más de 3 dosis.
<b>Respuesta hematológica</b>	Conteos sanguíneos normales o casi normales a los 6 meses de iniciar tratamiento con Eltrombopag sumado al tratamiento inmunosupresor estándar en pacientes con anemia aplásica severa. Plaquetas ≥50,000 / L, hemoglobina ≥10 g / dL y recuento absoluto de neutrófilos ≥1,000 / L durante 8 semanas sin soporte transfusional.
<b>Respuesta clínica</b>	Disminución del soporte transfusional (concentrado eritrocitario y/o plaquetas) 3 meses después de iniciar tratamiento con Eltrombopag.
<b>Cariotipo normal</b>	Cariotipo reportado “sin alteraciones” antes de iniciar tratamiento con Eltrombopag.
<b>Cariotipo clonal</b>	Cariotipo reportado “con alteraciones” 6 meses después de iniciar Eltrombopag.
<b>1ª Dosis de GALT</b>	Fecha y dosis registrada en expediente clínico en que el paciente recibe primera administración de globulina antitimocito de conejo como tratamiento de primera línea para AAS.
<b>2ª Dosis de GALT</b>	Fecha y dosis registrada en expediente clínico en que el paciente recibe segunda dosis de globulina antitimocito de conejo, después de no presentar respuesta hematológica ni clínica con la primera dosis administrada.
<b>Ciclosporina</b>	Fecha de inicio y dosis indicada de ciclosporina A a los pacientes con AAS.
<b>Eltrombopag</b>	Fecha de inicio y dosis de Eltrombopag administrada a los pacientes con AAS, con registro de fecha y dosis subsecuentes.