



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE  
NOVIEMBRE".



**“RESPUESTA AL USO DEL ELTROMBOPAG EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
ANEMIA APLÁSICA IDIOPÁTICA 2014 – 2018.”**

## **TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

**PRESENTA:  
DRA. PAULINA MONSERRAT SOTO CISNEROS**

TUTORA: DRA. MERINO PASAYE LAURA ELIZABETH  
MB HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

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.

RESPUESTA AL USO DEL ELTROMBOPAG EN PACIENTES PEDIÁTRICOS  
CON ANEMIA APLÁSICA IDIOPÁTICA 2014-2018

AUTORIZACIONES

---

DR. MAURICIO DI SILVIO

Subdirector de Enseñanza e Investigación  
Centro Médico Nacional "20 de noviembre" I.S.S.S.T.E

---

DR. PAUL MONDRAGON TERAN

Jefe de Investigación  
Centro Médico Nacional "20 de noviembre" I.S.S.S.T.E

---

DRA. LAURA ELIZABETH MERINO PASAYE

Profesora Titular del curso de Hematología Pediátrica  
Centro Médico Nacional "20 de noviembre" I.S.S.S.T.E

---

DRA. PAULINA MONSERRAT SOTO CISNEROS

Médico residente del curso de Hematología Pediátrica  
Centro Médico Nacional "20 de noviembre" I.S.S.S.T.E

REGISTRO  
391.2019

## ÍNDICE.

RESUMEN	4
ABREVIATURAS	5
INTRODUCCION	6
ANTECEDENTES	8
MARCO TEÓRICO	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
JUSTIFICACIÓN	16
HIPÓTESIS	17
OBJETIVOS	17
MÉTODOS	18
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	20
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
CONSIDERACIONES ÉTICAS	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	30
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
ANEXOS	34

## RESUMEN

La anemia aplásica (AA) constituye una enfermedad hematológica que se caracteriza por pancitopenia con una médula ósea hipocelular en ausencia de infiltrado anormal o fibrosis de la médula.<sup>(1)</sup> Se ha determinado que la AA es una enfermedad inmunomediada a través de las vías celulares y moleculares por células efectoras (linfocitos T) y su objetivo: la célula madre hematopoyética. El tratamiento en estos pacientes de primera línea es el trasplante de células hematopoyéticas; sin embargo, por el alto coste, elevada morbilidad y mortalidad, se ha recurrido a otras terapias como la inmunosupresora, que en ocasiones presenta falla al tratamiento y refractariedad del mismo, esto, sin disminuir la terapia transfusional y los riesgos que esta conlleva. Por lo tanto, eltrombopag ha sido utilizado en el tratamiento de pacientes hematológicos en etapa adulta, habiendo poca experiencia en la edad pediátrica.

**Pregunta de Investigación:** ¿El uso de Eltrombopag logra mejoría en parámetros hematológicos en pacientes con diagnóstico de Anemia Aplásica, posterior a un régimen de 6 meses de tratamiento?

**Metodología:** Se realizará un estudio documental sin riesgo, longitudinal, analítico, donde se propone un análisis de los parámetros hematológicos en pacientes con diagnóstico de anemia aplásica idiopática que recibieron eltrombopag en su tratamiento, atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre desde enero de 2014 hasta diciembre 2018.

**Objetivo:** Evaluar la respuesta que presentaron los pacientes pediátricos sometidos a este tratamiento en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

## **ABREVIATURAS**

AA – Anemia aplásica

ATG – Globulina antitimocito

CMV – Citomegalovirus

Hb – Hemoglobina

HLA – Complejo de histocompatibilidad

Hto – Hematocrito

PVB19 – Parvovirus B19

SMD – Síndrome mielodisplásico

VEB – Virus Epstein Barr

## INTRODUCCIÓN

La incidencia de la anemia aplásica adquirida en Europa y América del Norte es alrededor de 2 por millones de habitantes por año, la incidencia es de 2-3 veces mayor en el Este de Asia. Hay una distribución por edad bifásica con picos de 10 a 25 años y > 60 años. No hay diferencia significativa en la incidencia entre hombres y mujeres. La AA congénita es muy rara, la forma más común sigue siendo la anemia de Fanconi.

Muchos medicamentos y productos químicos han sido implicados en su etiología, por lo que se debe obtener una historia cuidadosa de drogas, detallando todas las exposiciones por un período a partir de 6 meses y que terminan 1 mes antes de la presentación.<sup>(2)</sup> Así mismo, 5% a 10% de los casos de AA es precedida de un episodio de hepatitis, infección por CMV, VEB o PVB19, en el que la activación inmunitaria se infiere a partir del patrón de activación de las células T, la producción de citoquinas, y de asociación HLA. Sin embargo, aún no se ha identificado un agente infeccioso relacionado directamente con la aparición de AA. Se ha determinado que la AA es una enfermedad inmunomediada, a través de las vías celulares y moleculares por células efectoras (linfocitos T) y su objetivo: la célula madre hematopoyética.

La exposición a precipitantes específicos ambientales, factores de riesgo genéticos, y las diferencias individuales en las características de la respuesta inmune, probablemente representan poca frecuencia de la enfermedad, las variaciones en su comportamiento clínico, y los patrones de respuesta al tratamiento. Clínicamente puede coexistir o preceder a otras enfermedades hematológicas como en la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) o Síndrome Mielodisplásico (SMD), lo cual también puede crear problemas de la clasificación de la enfermedad y el diagnóstico del paciente <sup>(3)</sup>. Estos pacientes se clasifican de acuerdo a los criterios de Camitta, acorde a la severidad en que se presentan al momento del diagnóstico:

Tabla 1.

CLASIFICACIÓN	CRITERIOS
Severo	<p>Celularidad de médula ósea &lt;25% (o &lt;50% si &lt;30% de médula ósea son células hematopoyéticas.</p> <p>Y &gt; o = a 2 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conteo de neutrófilos en sangre periférica &lt;0,5 X10<sup>9</sup>/L</li> <li>• Conteo plaquetario en sangre periférica &lt;20 X 10<sup>9</sup>/L</li> <li>• Conteo de reticulocitos en sangre periférica &lt;2%</li> </ul>
Muy severo	Lo anterior, pero el conteo en sangre periférica debe ser menor a 0.2 X 10 <sup>9</sup> /L.
No severo	Médula ósea hipocelular con niveles de células en sangre periférica que no cumplen con criterios de anemia aplásica.

## ANTECEDENTES

El tratamiento de la AA está dirigido en primer lugar en mejorar las condiciones hematológicas y sus complicaciones, en segundo lugar, en restituir la función medular. Las transfusiones profilácticas de plaquetas deben administrarse cuando el recuento de plaquetas menores a  $10 \times 10^9$  y/o de menos de  $20 \times 10^9$  en presencia de fiebre.

Los productos sanguíneos irradiados deben administrarse idealmente a todos los pacientes. Pueden administrarse factores estimulantes de las colonias de granulocitos en los casos graves con infección sistémica que no responde a antimicrobianos, y debe ser discontinuado después de una semana si no hay un aumento en el recuento de neutrófilos. El uso profiláctico con antibióticos y antifúngicos debe de administrarse a pacientes con recuentos de neutrófilos  $< 0.2 \times 10^9$ . La terapia de quelación del hierro debe ser considerado cuando la ferritina sérica es  $> 1000 \text{ Ig / l}$ . (2)

Aunque la mortalidad relacionada con el hierro, especialmente la disfunción miocárdica y hepática no ha surgido como un problema en la cohorte de anemia aplásica, el tratamiento oral con deferasirox ha sido bien tolerado y efectivo para disminuir la ferritina sérica y las transaminasas y en algunos casos se ha asociado a mejoría hematológica significativa.

El tratamiento inmunosupresor con globulina antitimocito (ATG), además de ciclosporina es una alternativa eficaz para el trasplante de células madre y mejora los conteos sanguíneos y la supervivencia. Aunque la ATG de caballo es la terapia estándar, la ATG de conejo es más potente para depletar linfocitos de sangre periférica.

Las ATG de caballo y de conejo provocan una depleción similar de las células T citotóxicas CD8+, pero se ha documentado una depleción más profunda de CD4 + después de la utilización de ATG de conejo. Las células CD4 + son células T reguladoras de la respuesta inmune. En el estudio actual, la frecuencia de células T reguladoras fue mayor después del uso de ATG de conejo que después de la

utilización de la de caballo. Las células CD4 + pueden tener otros efectos positivos sobre la hematopoyesis que pueden ser importantes para la recuperación hematológica, así como para la promoción de la tolerancia en severa anemia aplásica (como después del trasplante hematopoyético). Además, se piensa que la ATG de caballo puede contribuir a la recuperación de la hematopoyesis por estimulación de la médula ósea, aunque no está disponible en muchos países fuera de los Estados Unidos (como el nuestro). Este agente en combinación con ciclosporina parece ser el inmunosupresor más eficaz de primera línea del régimen para la anemia aplásica severa. (4)

Para pacientes que son refractarios o que recaen después de una administración de timoglobulina exitosa, el tratamiento con un curso adicional de timoglobulina puede ser una opción. Con tasas de respuesta en los informes recientes que varían de 11% a 65% con índices más favorables en pacientes que respondieron de forma adecuada al primer ciclo que en pacientes inicialmente refractarios.

En cuanto al manejo con ciclosporina algunos pacientes son estables después de la interrupción del tratamiento, mientras que otros (15%-25%) tienen una dependencia significativa de la ciclosporina. La disminución progresiva de la ciclosporina (durante aproximadamente 1 año) se ha asociado con una disminución de la recaída, algunos pacientes permanecen estables o mejoran lentamente en el estado hematológico, mientras que otros pueden recaer de manera “espontánea” o por medio de “provocaciones” como el embarazo y otros continúan desarrollando hallazgos citogenéticos clonales persistentes y mielodisplasia o leucemia mielocítica aguda.

El trasplante de células hematopoyéticas sigue siendo el tratamiento de primera línea recomendado para las personas con anemia aplásica grave o muy grave que tienen un hermano donador compatible. El límite superior de edad para esta recomendación ha sido de 40 años, aunque hay una variación creciente en este sentido, especialmente con el uso de regímenes de acondicionamiento menos agresivos. Una revisión europea retrospectiva grande encontró una tasa de supervivencia global significativamente inferior del 73% en pacientes que recibieron

trasplantes entre 1991 y 1996, en comparación con el 80% de los que recibieron trasplantes entre 1997 y 2002.

En cuanto a la edad pediátrica la última cohorte fue aún mayor al 91% de supervivencia global. El pilar de acondicionamiento ha sido la ciclofosfamida con o sin agentes adicionales. Sin embargo, en pacientes que no son candidatos a recibir trasplante de células progenitoras, se han estudiado otras opciones, por ejemplo, adición de micofenolato y más tarde sirolimus a la ciclosporina/timoglobulina de caballo que fueron negativas, sin aumento en las tasas de respuesta.

Un curso de reducción gradual de ciclosporina más allá de 6 meses no aumentó la respuesta o, en última instancia evitó que se produjeran recaídas. La sustitución de timoglobulina de caballo por ciclofosfamida, timoglobulina de conejo y alemtuzumab fue igualmente decepcionante en el prospectivo comparativo por una mayor toxicidad y/o una tasa de respuesta hematológica más baja. Por lo que se tuvo la creencia de que se había alcanzado un “límite máximo” para explorar regímenes inmunosupresores más intensos en anemia aplásica. (5)

Se ha observado que Eltrombopag administrado en paciente con anemia aplásica de moderada a severa puede resultar en un incremento en el conteo plaquetario, ocasionando disminución de requerimientos transfusionales tanto plaquetarios como de glóbulos rojos y menos episodios de sangrado. (5)

## MARCO TEÓRICO

A partir de investigaciones internacionales se establece que en la timoglobulina hubo una pausa en la terapia para anemia aplásica, hasta 2014 cuando fue aprobado Eltrombopag para dicha enfermedad, ya que desde hace 10 años tiene un uso para trombocitopenia inmune primaria estimulando a los megacariocitos para incrementar la producción de plaquetas; después de una respuesta insuficiente a la terapia inmunosupresora inicial. La base para esta aprobación fue la observación de la actividad de Eltrombopag en esta población de pacientes; donde el 40% a 50% recuperó los recuentos sanguíneos en aquellos donde estaba involucrado más de un linaje de células hematopoyéticas.

El logro de la independencia de transfusión confirmó el beneficio clínico de este abordaje. El aumento de la celularidad de la médula ósea y las células CD34+ sugirieron una recuperación a una médula ósea más funcional. Durante su evolución, Eltrombopag se asoció a timoglobulina de caballo estándar más ciclosporina en primera línea, produciendo incrementos en general (aproximadamente el 90%) y tasas de respuestas completas en aproximadamente el 40%, conduciendo a la independencia de transfusión y una excelente supervivencia.

Originalmente se buscó una respuesta plaquetaria dado que las transfusiones frecuentes de plaquetas (una a dos veces por semana) tienden a ser más limitantes para los pacientes, pero también se observaron cambios en el aumento de la celularidad de la médula y aumento de las células CD34+. Los niveles muy altos de TPo endógeno no parecían obstaculizar la capacidad del paciente para recuperarse.

También se ha observado que ejerce efectos inmunomoduladores a través de un aumento en las células T y B reguladoras, secreción del factor de crecimiento transformante beta, menor liberación de IFN gamma y FNT-alfa. Eltrombopag tiene en su estructura un esqueleto quelante que moviliza el hierro intracelular lo que resulta en una disminución de la carga total de hierro. Si no se observa respuesta a

los 6 meses de la dosis optima (150 mg), se debe suspender eltrombopag, dado los riesgos / beneficios y la posible evolución clonal con su uso continuado a largo plazo. (5)

En un estudio publicado por la Sociedad Americana de Hematología realizado en Francia se identificaron 12 niños tratados con anemia aplásica severa (7) y muy severa (5) que inicialmente fueron tratados con ciclosporina y timoglobulina de caballo como primera línea, todos los pacientes tenían un cariotipo normal, no se encontraron donadores relacionados. La mediana entre el tiempo de inicio de inmunosupresión y el inicio de Eltrombopag fue de 3.5 meses. La mediana de tratamiento fue de 5.5 meses. 75% de los pacientes alcanzaron respuesta hematológica para más de una línea celular. En estos pacientes la hemoglobina incremento  $3 \pm 1.3$  g/dL, neutrófilos  $2.5 \pm 3.5$  G/L y plaquetas  $89.8 \pm 39.7$ . El inicio de la respuesta hematológica en las tres líneas celulares es progresivo y se alcanza 3-6 meses después del inicio de eltrombopag. (6)

Otra experiencia realizada en una institución de Grecia, donde se evaluaron en un período de 4 años, 15 pacientes pediátricos, con diagnóstico de anemia aplásica (9 masculinos y 6 femeninos), con una media de edad entre 7.64 (rango de 2 a 15 años). De los cuales 10 pacientes recibieron terapia inmunosupresora (globulina antitimocito, ciclosporina y metilprednisolona), 8 de los 9 pacientes respondieron a la terapia. 6 de estos pacientes también recibieron tratamiento con agonista oral del receptor de la trombopoyetina, durante al menos 6 meses. Fue bien tolerado sin toxicidad adicional. Cinco pacientes mostraron mejoría progresiva de los valores hematológicos durante el tratamiento con eltrombopag.(9)

En otro estudio realizado con pacientes con anemia aplásica severa refractaria, se incluyeron mayores de 12 años de edad, refractarios al menos a un curso de terapia inmunosupresora a base de timoglobulina iniciada al menos 6 meses previos y con recuento plaquetario  $30 \times 10^3$ /microlitos. El plan inicial con eltrombopag fue a una dosis de 50 mg, que se incrementó en 25 mg cada 2 semanas, si el recuento de plaquetas no había aumentado en  $20 \times 10^3$ /microlitos, hasta una dosis máxima de 150 mg. En este estudio la evaluación de la respuesta se dio a los 3 a 4 meses

donde la respuesta hematológica se definió como recuperación de una o más líneas: respuesta plaquetaria  $<20 \times 10^3/\text{microlitos}$ , por encima del nivel de referencia o conteo de plaquetas estables con independencia de la transfusión por un mínimo de 8 semanas en aquellos pacientes dependientes de transfusión desde el inicio del protocolo. Respuesta eritroide con aumento de 1.5 g/dl del nivel basal o en pacientes transfundidos, una disminución de las unidades de transfusiones de glóbulos rojos en un número absoluto de 4 transfusiones en 8 semanas y por último incremento de neutrófilos cuando el recuento antes del tratamiento es menor a  $0.5 \times 10^3/\text{microlitro}$  como al menos un 100%. Por lo que 11 de los 25 pacientes iniciales (44%) tuvieron una respuesta hematológica a eltrombopag a los 3 a 4 meses, en la segunda cohorte se recibieron 18 pacientes adicionales, de estos 6 de 18 respondieron cuando menos a un linaje, para obtener una tasa de respuesta general de 17 de 43 (40%). Un paciente obtuvo respuesta en una línea celular y 4 pacientes tuvieron respuesta favorable en dos líneas celulares. Un total de 9 de 15 pacientes se hicieron independientes de transfusiones plaquetarias. Tiempo medio para respuesta inicial de 12 semanas. Sin diferencias significativas en el número de episodios de sangrado e infecciones entre los respondedores y los no respondedores (figura 1, ver en Anexo). (10)

Por último en un metaanálisis y revisión sistemática que se realizó acerca de eltrombopag se obtuvo una respuesta hematológica general del 88%, para los pacientes tratados con eltrombopag más terapia inmunosupresora y del 47% para los pacientes con anemia aplásica refractaria utilizando únicamente eltrombopag.

(11)

Estudio	Duración	Población de pacientes		Intervención	Resultados		Diseño del estudio	
		Condición	Edad (Años)		N	Regimen de tratami		Tasa de respi.
Avgerinou et al. [45]	2012–2016	AA	7.64 [2, 15]	6	(Elt+ATG+CsA)+ methylprednisolon	5/6 (83%)	–	Serie de Casos
Townsley et al. [42] Cohort	2012–2015	uSAA	39 [12, 72]	30	Elt+ATG+CsA	24/30 (80%)	7/92 (8%)	Estudio de un solo brazo
Townsley et al. [42] Cohort	2012–2015	uSAA	28 [3, 68]	31	Elt+ATG+CsA	27/31 (87%)	–	Estudio de un solo brazo
Townsley et al. [42] Cohort	2012–2015	uSAA	29 [11, 82]	31	Elt+ATG+CsA	29/31 (94%)	–	Estudio de un solo brazo
Lengline et al. [47] Cohort	2012–2016	uSAA	53.4 [26.3, 67.3]	11	Elt/Elt+CsA	7/11 (64%)	2/12 (16%)	Serie de Casos
Lengline et al. [47] Cohort	2012–2016	rSAA	73.7 [60.9, 77.5]	35	Elt/Elt+CsA	26/35 (74%)	–	Serie de Casos
Gill et al. [46]	2012–2015	rAA	49 [20, 68]	10	Elt+CsA	5/10 (50%)	–	Serie de Casos
Kadia et al. [40]	Poco claro	uAA	Poco claro	14	Elt+IST + (esteroides, G-CSF)	11/14 (79%)	1/14 (7%)	Estudio de un solo brazo
Olmes et al. [38]	2009–2011	rSAA	44 [18, 77]	25	Elt	11/25 (44%)	3/25 (12%)	Estudio de un solo brazo
Nance et al. [41]	Poco claro	AA	Poco claro	8	Elt	6/8 (75%)	–	Estudio de un solo brazo
Patel et al. [39]	Poco claro	rAA	Poco claro	26	Elt	15/26 (58%)	4/26 (15%)	Estudio de cohorte (Elt+IST vs IST)
Desmond et al. [28]	2009–2013	rSAA	44 [17, 77]	18	Elt	6/18 (33%)	5/18 (28%)	Estudio de un solo brazo
Winkler et al. [43]	2013–2017	rSAA	Poco claro	39	Elt	19/39 (49%)	7/39 (18%)	Estudio de un solo brazo
Fattizzo et al. [44]	2012–2017	AA	Poco claro	49	Elt	11/49 (22%)	4/49 (8%)	Serie de Casos

AGT globulina antitrombocítica, CsA ciclosporina, Elt eltrombopag, G-CSF estimulante de colonia de granulocitos, IST terapia inmunosupresora, rAA anemia aplástica refractaria, rSAA anemia aplástica refractaria severa, uSAA AGT-naive anemia aplástica severa, uAA AGT-naive anemia aplástica severa.

### Respuesta hematológica:

Independencia transfusional es definido cuando transfusiones de sangre y plaquetas no son requeridas en un periodo de 8 semanas, la dependencia transfusional se define por requerir por lo menos 2 unidades de células sanguíneas o 5 unidades de plaquetas radiadas o su equivalente en aféresis por mes o por un período de 8 semanas. La duración de independencia de transfusiones de plaquetas o sangre debe ser evaluado por separado. (7)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se ha reportado en ensayos clínicos que la Independencia transfusional es definido cuando transfusiones de sangre y plaquetas no son requeridas en un periodo de 8 semanas, la dependencia transfusional se define por requerir por lo menos 2 unidades de células sanguíneas o 5 unidades de plaquetas radiadas o su equivalente en aféresis por mes o por un período de 8 semanas. La duración de independencia de transfusiones de plaquetas o sangre debe ser evaluado por separado.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿El uso de Eltrombopag logra mejoría en parámetros hematológicos en pacientes con diagnóstico de Anemia Aplásica, posterior a un régimen de 6 meses de tratamiento?

## JUSTIFICACIÓN

La terapia de primera línea en la anemia Aplásica es el trasplante de médula ósea, con limitantes por alto costo, elevada morbilidad y mortalidad, así como falta de donadores compatibles, recurriéndose de forma más frecuente a la terapia inmunosupresora, con alto grado de falla y recaída al tratamiento, persistiendo el requerimiento transfusional y las complicaciones derivadas de la falla medular.

Eltrombopag es un mimético de la trombopoyetina que actúa selectivamente en los ligandos endógenos para el receptor de trombopoyetina, interactuando con el dominio transmembrana del R-TPO humano e inicia las cascadas de señalización similares pero no idénticas a las de la trombopoyetina endógena (TPO), induciendo la proliferación y diferenciación de los megacariocitos desde las células progenitoras de la médula ósea. En los últimos años se encontró una mejoría en la respuesta de los tratamientos inmunosupresores cuando se asoció con el uso de eltrombopag, mejorando la sobrevida 60%, de estos pacientes.

En México no hay reportes de resultados de uso de Eltrombopag en pacientes pediátricos con anemia Aplásica, en nuestra institución se inició su uso en el 2014, se realiza estudio de casos y controles para evaluar la eficacia del tratamiento en estos pacientes.

## HIPÓTESIS

**Alternativa:** El uso de Eltrombopag logra mejoría en parámetros hematológicos en pacientes con diagnóstico de Anemia Aplásica, posterior a un régimen de 6 meses de tratamiento.

**Nula:** El uso de Eltrombopag no logra mejoría en parámetros hematológicos en pacientes con diagnóstico de Anemia Aplásica, posterior a un régimen de 6 meses de tratamiento.

## OBJETIVO GENERAL

Analizar la respuesta hematológica de los pacientes pediátricos con anemia aplásica que utilizaron Eltrombopag en un periodo comprendido de 2014 a 2018.

## OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Evaluar la dependencia transfusional de los pacientes que usaron Eltromobopag a las 8 semanas de iniciado tratamiento, y comparar con respecto al grupo control.
2. Describir las características epidemiológicas de los pacientes pediátricos con anemia aplásica diagnosticados en nuestro servicio.
3. Identificar la prevalencia de anemia aplásica idiopática en la Institución en el periodo del 2014-2018.
4. Describir las cifras de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos al diagnóstico de los pacientes con anemia aplásica.

## METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio documental sin riesgo, longitudinal, analítico.

Se considera a una población con características determinadas en un periodo de tiempo para identificar y analizar los resultados por el uso de un medicamento en un tiempo y espacio.

- **Población de Estudio**

Pacientes pediátricos con diagnóstico de anemia aplásica idiopática diagnosticados en el servicio de Hematología Pediátrica en el periodo del 2014-2018, que recibieron Eltrombopag.

- **Universo de Trabajo**

Pacientes pediátricos con diagnóstico de anemia aplásica idiopática diagnosticados en el servicio de Hematología Pediátrica en el periodo del 2014-2018.

- **Tiempo de Ejecución**

Los investigadores consideran que, una vez aprobado el presente proyecto, su ejecución se desarrollará en un tiempo aproximado de 2 meses.

- **Grupo Control**

Cada caso será su mismo control: la observación de la respuesta del uso de Eltrombopag se llevará a cabo a los 2, 4 y 6 meses desde el inicio de su administración.

- **Criterios de Inclusión**

- Expedientes de pacientes atendidos en el servicio de hematología pediátrica durante el periodo de 2014 a 2018 con diagnóstico de anemia aplásica.
- Diagnóstico de anemia aplásica idiopática severa o muy severa de acuerdo con los criterios de Camitta.
- Edad de 1 a 18 años al momento del diagnóstico.
- Sexo femenino o masculino
- Sin tratamiento inmunosupresor previo a su ingreso a esta unidad.
- Con tratamiento inmunosupresor iniciado en nuestro servicio.

- **Criterios de Exclusión**

Pacientes con diagnóstico de anemia aplásica de origen genético.

- **Criterios de Eliminación**

- Sin conclusión de tratamiento a 8 semanas (redacción).
- Si no se cuenta con el medicamento para concluir el tratamiento (Eltrompag).
- Expedientes sin la información necesaria para el desarrollo del presente trabajo

- **Tamaño de Muestra**

- Los investigadores tomarán el total de la población con el diagnóstico de AA idiopática, atendida en el periodo señalado. Tamaño de muestra con margen de error de 5% y IC 95 de un total de 8.

## DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Definición	Tipo de variable	Escala	Medida
Anemia aplásica idiopática:	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Anemia aplásica severa  Celularidad de médula ósea <25% (o <50% si <30% de médula ósea son células hematopoyéticas.  Y > o = a 2 de los siguientes:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conteo de neutrófilos en sangre periférica &lt;0,5 X10<sup>9</sup>/L</li> <li>• Conteo plaquetario en sangre periférica &lt;20 X 10<sup>9</sup>/L</li> </ul> Conteo de reticulocitos en sangre periférica <2%	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>	<b>Si/No</b>
Anemia aplásica muy severa  Lo anterior, pero el conteo en sangre periférica debe ser menor a 0.2 X 10 <sup>9</sup> /L.	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>	<b>Si/No</b>
Edad:  Edades comprendidas entre 1 año y 18 años al momento del diagnóstico.	<b>Cuantitativa</b>	<b>Numérica discreta</b>	<b>Años cumplidos.</b>
Sexo:  fenotipo del paciente	<b>cualitativa</b>	<b>Nominal dicotomica</b>	<b>Femenino Masculino</b>
Independencia transfusional:	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>	<b>Si/No</b>
Hemoglobina  Incremento de hemoglobina basal de 1.5 gramos/dl o más. Cuando el nivel de hemoglobina basal es menor de 8 g/dl. Disminución de más de 4 unidades de transfusiones 8 semanas posteriores a iniciar el tratamiento. (8)	<b>cuantitativa</b>	<b>Continua</b>	<b>g/dl</b>
Neutrófilos  Incremento de conteo de neutrófilos de nivel basal por más de 500 microlitros o más. Sin uso de estimulante de colonia de granulocitos. (8)	<b>cuantitativa</b>	<b>continua</b>	<b>Mm3</b>
Plaquetas  Incremento de conteo plaquetario por arriba de 20.000 microlitros o mas (en ausencia de transfusión plaquetaria) o no transfusión de plaquetas por más de 8 semanas. (8)	<b>cuantitativa</b>	<b>continua</b>	<b>10<sup>3</sup>/microlitro</b>

Tratamiento Eltrombopag Dosis de Eltrombopag desde 50 mg cada 24 hrs hasta dosis máxima de 150 mg/día.	<b>Numérica</b>	<b>Dicotómica</b>	<b>50 mg/24 hrs</b> <b>100 mg/24 hrs</b> <b>&gt;100 mg/24 hrs</b>
---	-----------------	-------------------	---

## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos serán procesados y analizados en el software Stata versión 13. El análisis descriptivo se realizará a través de números absolutos, razones y porcentajes. Las variables numéricas analizadas a través de medidas de tendencia central y de dispersión; se cuantificará el valor de prevalencia de infecciones, tomando como variables el número de pacientes en el periodo de tiempo de presentación.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio se apega a los lineamientos establecidos en el REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, artículo 13 y 14, Título segundo, capítulo 1; y a la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

## RESULTADOS

Se evaluaron los casos de pacientes diagnosticados y atendidos por parte del Departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, con diagnóstico de Anemia Aplásica que cumplieran con los criterios de Camitta, en el periodo comprendido de 2014 a 2018. Se obtuvo información de 9 pacientes, de los cuales se excluyó a uno del protocolo de estudio al no contar con la información necesaria para el estudio.

De la población estudiada 5 pacientes (62.50%) corresponde al sexo femenino y 3 pacientes (37.5%) masculino. Por rangos de edad al momento del diagnóstico, la mínima de edad fue de 4 años con un máximo de 17 años, una media de edad 8 años, mediana de 7.5, 4.06 DE. Por tipo clasificación acorde a los criterios de Camitta, el 62.5% (5 pacientes) corresponden dentro de la variable Muy severa y el 37.5% (3 pacientes) Severa. Por antecedentes solo el 37.5% de los casos (3 pacientes) reportó antecedente de infección previa, siendo el agente más frecuente infección por PV B19 en el 100% de los casos.

Se evaluaron las características bioquímicas de cada uno de los pacientes al momento del diagnóstico, así como al momento de inicio de terapia a base de Eltrombopag. Al momento del diagnóstico: el valor de Hemoglobina (Hb) reportaba valores mínimos de 7.1 g/dl y máxima de 13.1 g/dl, media de 9.88 g/dl, mediana de 9.4 mg/dl, DE 2.16; valores celulares de Neutrófilos mínima 90 mm<sup>3</sup>/ml máxima 1 206 mm<sup>3</sup>, media 427 mm<sup>3</sup>, mediana 265 mm<sup>3</sup>, DE 383.53; valores celulares Plaquetas mínima 1, 000 x10<sup>3</sup>/mcL, máxima 9, 400 x10<sup>3</sup>/mcL, media 32, 750 x10<sup>3</sup>/mcL, mediana 25. 000 x10<sup>3</sup>/mcL, DE 27, 509.74.

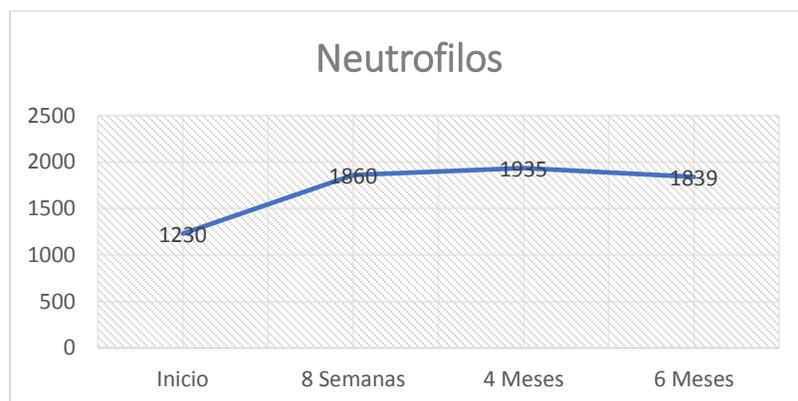
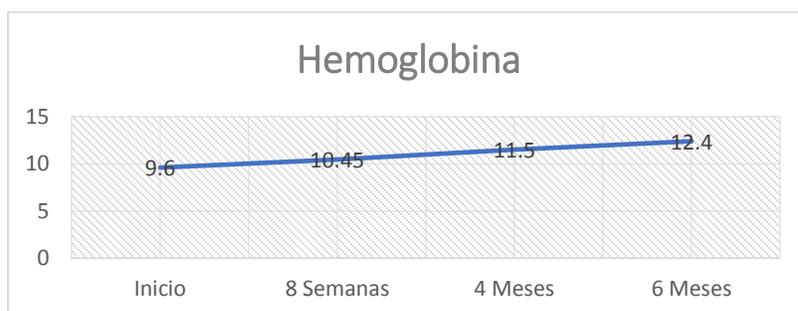
<b>Tabla 1. Variables Bioquímicas al Diagnóstico</b>				
<b>Variable</b>	<b>Rango</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>DE</b>
Hemoglobina (g/dl)	7.1 – 13.1	9.88	9.4	2.16
Neutrófilos (mm <sup>3</sup> )	90 – 1 206	427	265	383.53
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> /mcl)	1 000 – 9 400	32 750	25 000	27 509.74

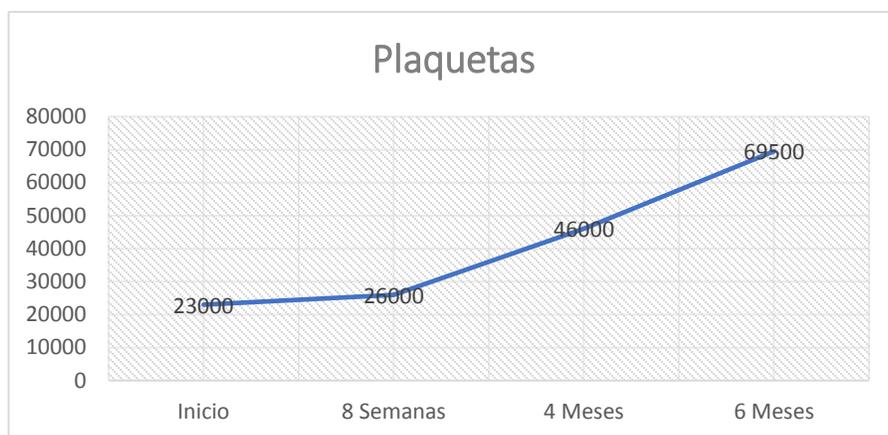
Previo al empleo de Eltrombopag, se emplearon los siguientes medicamentos como esquema de tratamiento, Tabla 2. El 100% de los pacientes requirieron transfusiones previas al empleo de Eltrombopag.

<b>Tabla 2. Medicamentos previos a Eltrombopag (n = Pacientes)</b>		
<b>Medicamentos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Timoglobulina - Si	8	100
Ciclosporina - Si	7	87.50
Micofenolato de Mofetil - Si	3	37.50
Danazol - Si	3	37.50
Metilprednisolona - Si	4	50
Alemtuzumab - Si	1	12.50

Se evaluaron los efectos posteriores al uso de Eltrombopag, al inicio de tratamiento, a las 8 semanas, 4 meses y 6 meses de tratamiento, observando las variaciones. En la Tabla 3, se resumen las características dentro de las variables de tiempo estudiadas. Se observó incremento en todas las variables posterior a los 6 meses de tratamiento, con mayor representación en los niveles plaquetarios.

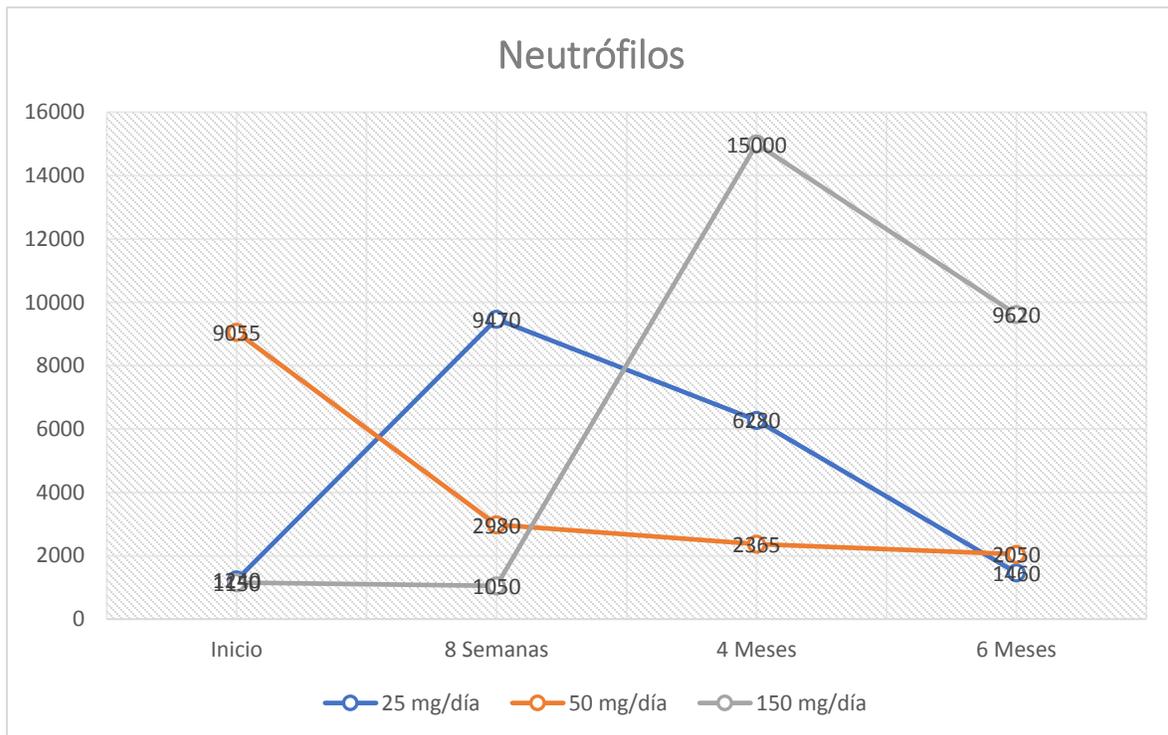
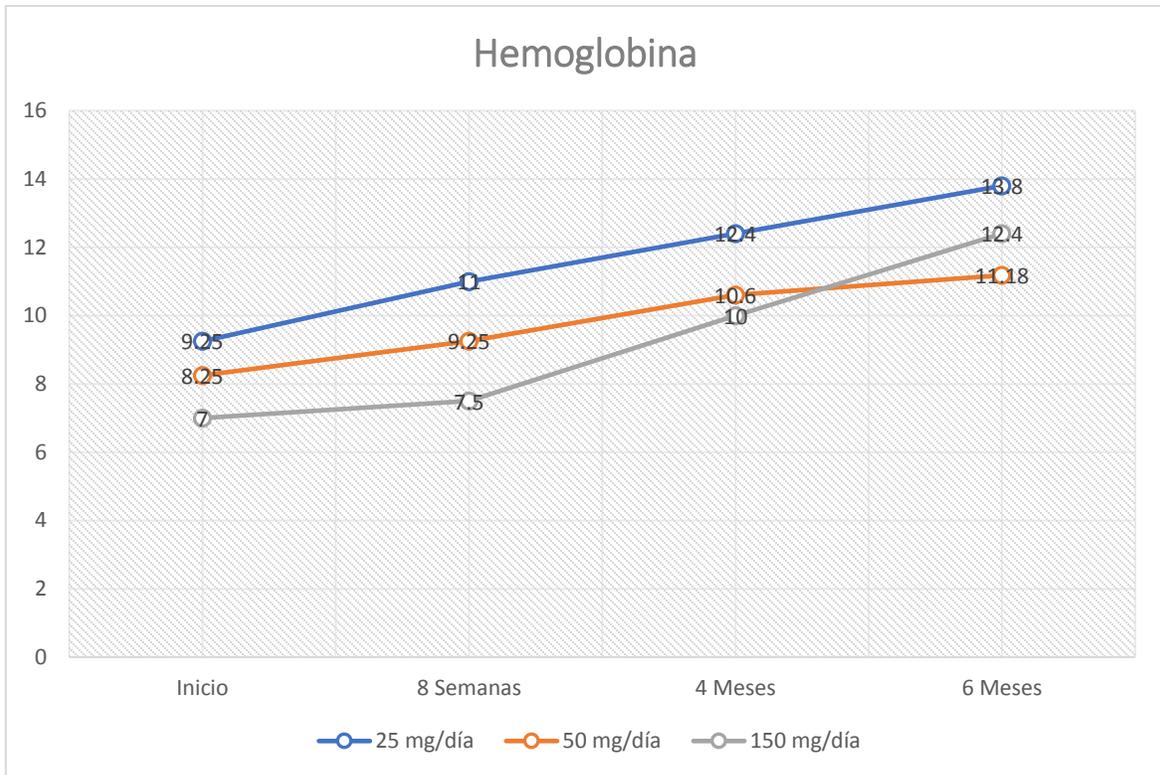
Tabla 3. Variables Posterior Eltrombopag				
Variable	Inicio	8 semanas	4 meses	6 meses
Hemoglobina (g/dl)				
- Rango	7 – 13.2	7.5 – 11.5	4.2 – 13.2	7.9 – 13.8
- Media	10.15	9.8	10.75	11.66
- Mediana	9.6	10.45	11.5	12.4
- DE	2.22	1.52	2.81	1.90
Neutrófilos (mm <sup>3</sup> )				
- Rango	170 – 46 860	860 – 9 470	920 – 15 000	120 – 9620
- Media	7 090	3 548	4 433	2 922
- Mediana	1 230	1 860	1 935	1 839
- DE	12 114.65	3 217.57	4 804.21	3 108.57
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> /mCL)				
- Rango	6 000 – 87 000	13 000 – 94 000	8 000 – 200 000	16 000 – 140 000
- Media	37 375	36 000	57 375	63 375
- Mediana	23 000	26 000	46 000	69 500
- DE	31 527.48	28 700.42	59 766.06	41 606.79
Trasfusiones				
- Si n (%)	4 (50)	4 (50)	2 (25)	3 (37.5)



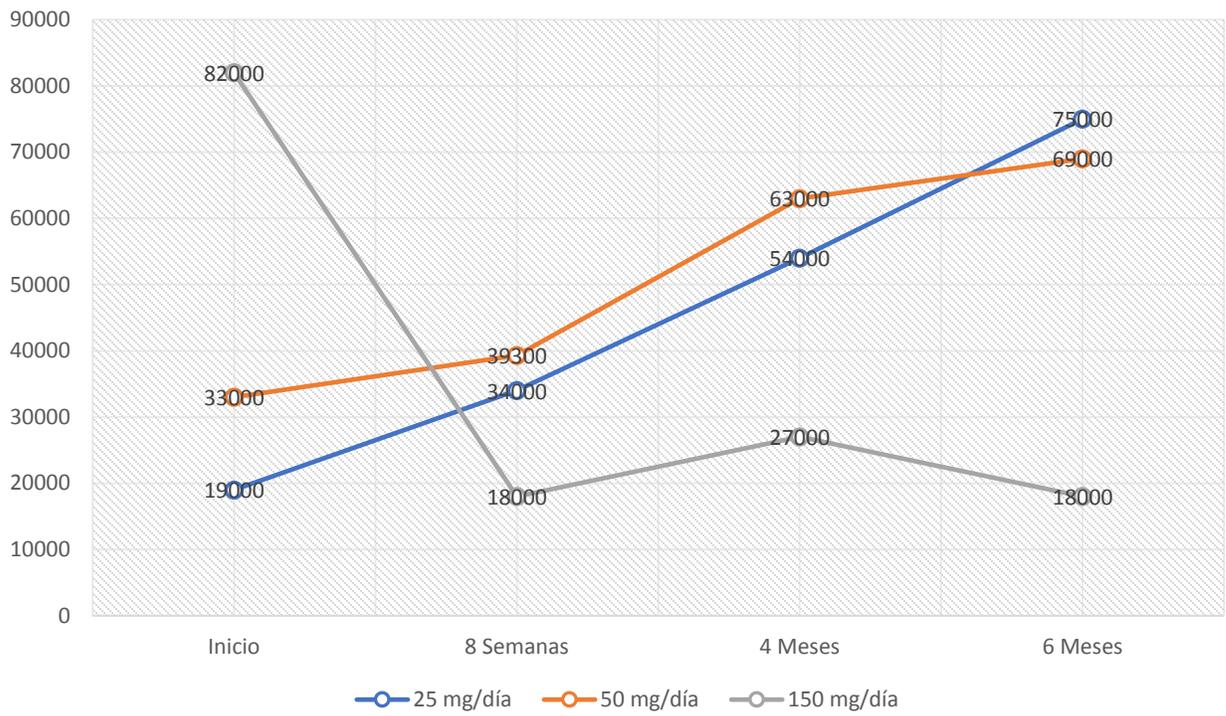


Las dosis empleadas de Eltrombopag en nuestra población estudiada fueron 25, 50 y 150 mg/día; en el 75% de la población (6 pacientes) se emplearon las dosis de 50 mg/día, las dosis de 25 y 150 mg/día, solo fueron empleadas en el 25% de los pacientes (1 paciente) respectivamente. En la tabla 4 y las Gráficas 4 – 6, se reportan los valores medios de cada una de las dosis; a pesar de que se observó mayor incremento en las dosis de 25 y 150 mg/día, de manera comparativa que los de 50 mg/día, no se reportaron valores estadísticamente significativos, ya que solo se compara 1 valor contra 6.

Variable	Inicio	8 semanas	4 meses	6 meses
Hemoglobina (g/dl)				
- 25 mg/día	9.5	11	12.4	13.8
- 50 mg/día	8.25	9.25	10.6	11.18
- 150 mg/día	7	7.5	10	12.4
Neutrófilos (mm <sup>3</sup> )				
- 25 mg/día	1 240	9 470	6 280	1 460
- 50 mg/día	9 055	2 980	2 365	2 050
- 150 mg/día	1 150	1 050	15 000	9 620
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> /mCL)				
- 25 mg/día	19 000	34 000	54 000	75 000
- 50 mg/día	33 000	39 300	63 000	69 000
- 150 mg/día	82 000	18 000	27 000	18 000



# Plaquetas



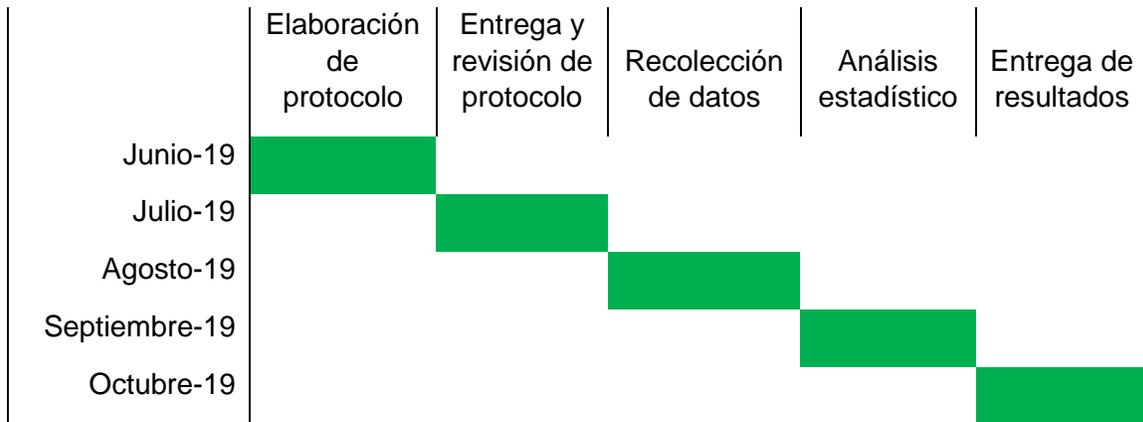
## DISCUSION

En el estudio más relevante acerca del uso de Eltrombopag en pacientes pediátricos que se menciona en la literatura realizado por la Sociedad Americana de Hematología, la mediana de tratamiento fue de 5.5 meses y se observó que un 75% de los pacientes alcanzaron respuesta hematológica para más de una línea celular, en nuestro estudio el 100% de los pacientes presentaron incremento en todas las variables a los 6 meses de tratamiento, con predominio en el conteo plaquetario, estas respuestas se observaron tanto en dosis de 50 mg que utilizaron el 75% de los pacientes, como con un paciente que recibió dosis máxima de 150 mg que corresponde al 25% de la población. Estos incrementos se observaron a los 6 meses de haber tenido el tratamiento, tal y como lo establece la literatura, ya que posterior a dicho periodo si el paciente no presenta tal incremento el tratamiento debe suspenderse, ya que se evalúa riesgo-beneficio del medicamento. En nuestra población todos los pacientes recibieron ciclosporina, timoglobulina de conejo y eltrombopag, observando incremento de la mayoría de las líneas celulares en el 100% de los pacientes, en comparación con la literatura donde se describe que este tratamiento tiene respuesta en el 90% de los casos, con la diferencia del uso de timoglobulina de caballo en dichos estudios y el uso de timoglobulina de conejo en este proyecto. En este estudio no se puede identificar de manera fidedigna las dosis ponderales necesarias para presentar una mejoría hematológica, a pesar de observar incremento de los parámetros hematológicos en las dosis de 25 y 150 mg/día, ya que se requiere una población más grande para hacer dichas observaciones, en la literatura esta descrito que las dosis optimas son de 150 mg.

## CONCLUSIONES

- Posterior al empleo de Eltrombopag, se llegó a observar incremento de los parámetros hematológicos posterior a un régimen de 6 meses, con mayor preponderancia en los niveles de Plaquetas y Hemoglobina.
- La terapia a base de Eltrombopag, no hace exento el empleo de hemoderivados, observándose su empleo posterior al cumplimiento de 6 meses, por motivo de estudio no se evaluaron las indicaciones de dichas transfusiones.
- Se observó una presentación de superior al >35% con antecedente de infección de PV B19.
- No se puede identificar de manera fidedigna las dosis ponderales necesarias para presentar una mejoría hematológica, a pesar de observar incremento de los parámetros hematológicos en las dosis de 25 y 150 mg/día, se observó como limitante de estudio el no contar con una población adecuada para poder realizar dicha comparación.
- Nuestro estudio permite realizar múltiples líneas de investigación, tales como: identificar el papel de la infección por Parvovirus B19 en la patología de AA, dosis-respuesta en pacientes con AA, factores de riesgo para complicaciones; entre otras. Sin embargo, nos encontramos con la disyuntiva, que el experimentar en nuestra población pediátrica involucra varios criterios éticos.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Camitta BM, Storb R, Thomas ED. Aplastic anemia: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *N Engl jmed* 1982; 306: 645-650.
2. Marsh, J. C. W., Ball, S. E., Cavenagh, J., Darbyshire, P., Dokal, I., Gordon-Smith, E. C., Keidan, J., Laurie, A., Martin, A., Mercieca, J., Killick, S. B., Stewart, R., Yin, J. A. L. And Writing group: British Committee for Standards in Haematology (2009), Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *British Journal of Haematology*, 147: 43–70.
3. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006;108(8):2509-2519.
4. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. A randomized trial of horse versus rabbit antithymocyte globulin in severe acquired aplastic anemia. *The New England journal of medicine*. 2011;365(5):430-438.
5. Scheinberg P. Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia. *The Blood Advances and Hematology 2018 American Society of Hematology*. 13 november 2018, volume 2, number 21.
6. Nimrod Buchbinder, Regis Peffault De Latour, Flore Sicre De Fontbrune, Cecile Pochon, Catherine Pillard, Eloide Gouache, Jean-Hugues Dalle and Thierry Leblanc. Eltrombopag Rescue for Childhood Severe Acquired Aplastic Anemia after Poor Response to Immunosuppressive Treatment: A Nationwide Study on Behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *American Society of Hematology*. vol. 132 no. Suppl 1 1305
7. MaiAli, Assiut University. Eltrombopag in Children With Idiopathic Aplastic Anemia (Eltroplastic). *CriticalTrials.Gov*. August 9, 2017.
8. University of Utah. Efficacy and Safety of Eltrombopag In Patients With Severe and Very Severe Aplastic Anemia. *ClinicalTrials.Gov*. October1, 2017

9. Georgia Avgerinou, Katerina Katsibardi, Maria Filippidou, Natalia Tourkantoni, Eleni Atmatzidou, Kleoniki Roka, Nikoletta Selenti and Antonis Kattamis. The Changing Landscape of Treatment in Pediatric Aplastic Anemia; A Single Institution's Experience. *Blood* 2016 128:5082.

10. Cynthia E. Dunbar Margaret Bevans, Ankur R. Parikh, Kinneret Broder, Katherine R. Calvo, Colin O. Wu, Neal S. Young and Ronan Desmond, Danielle M. Townsley, Bogdan Dumitriu, Matthew J. Olnes, Phillip Scheinberg, Eltrombopag restores tri-lineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia which can be sustained on discontinuation of drug. *bloodjournal.hematologylibrary.org*. January 27, 2014

11. Yaqun Hong<sup>1</sup>, Xiaofan Li<sup>1</sup>, Bo Wan, Nainong Li, Yuanzhong Chen. Efficacy and Safety of Eltrombopag for Aplastic Anemia: A Systematic Review and Meta-analysis. Springer Nature Switzerland AG 2018.

## ANEXOS

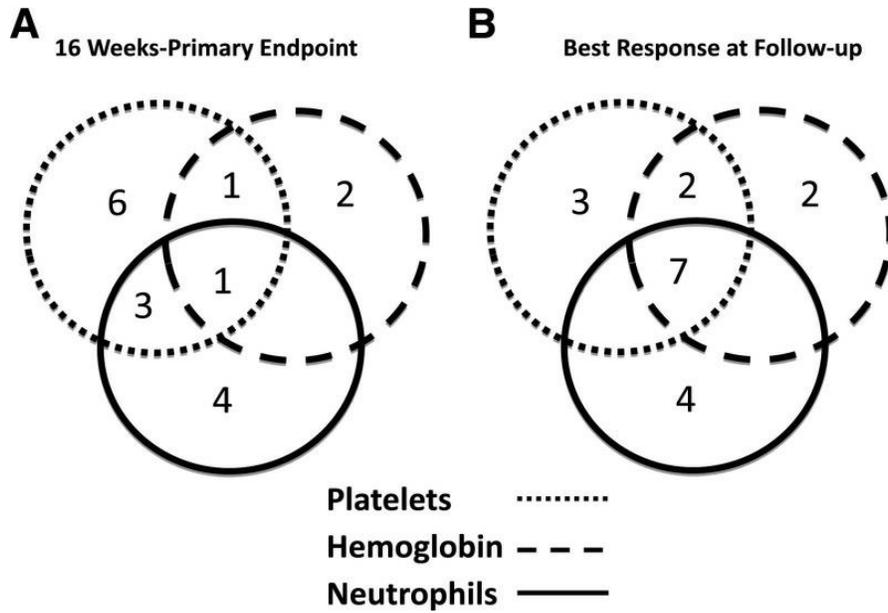


Figura 1. Diagrama de Venn donde se muestra el total de pacientes con respuestas de uni y multilínea en la evaluación de la respuesta (A) y mejor respuesta en el seguimiento (B)