



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**"CARACTERIZAR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON
ROMIPLOSTIM EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE
PRIMARIA REFRACTARIA A OTROS TRATAMIENTOS, EN
POBLACIÓN MEXICANA"**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

HEMATOLOGÍA

PRESENTA

LOURDES ELENA GALAZ CORDERO

ASESOR

JOSÉ ANTONIO DE LA PEÑA CELAYA

RPI: 066.2023

Ciudad de México, Agosto 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**“CARACTERIZAR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ROMIPLOSTIM EN PACIENTES
CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA REFRACTARIA A OTROS TRATAMIENTOS,
EN POBLACIÓN MEXICANA” RPI: 066.2023**

Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

Dr. Christian Gabriel Toledo Lozano
Encargado de la Coordinación de Investigación

Dr. José Luis Aceves Chimal
Encargado de la Coordinación de Enseñanza

Dr. José Luis Álvarez Vera
Encargado de Servicio de Hematología

Dra. Martha Alvarado Ibarra
Profesor titular del Curso de Hematología

Dr. José Antonio De la Peña Celaya
Asesor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero dedicar todo este trabajo y los años de esfuerzo a mi madre, Rosi, todo lo que he logrado ha sido gracias a la persona que formó y los valores que inculcó y a que siempre, sin importar la situación pude contar con su amor y apoyo incondicional, yo no sería la persona que soy sin ti, y siempre me esfuerzo en ser mejor para ti, te amo.

A Laura, quien ha sido mi amiga desde 1993, y que aun cuando, siempre ha sido mi pequeña hermanita, hoy es mucho más grande que yo, y en los últimos años ha sido un ejemplo a seguir, estoy orgullosa de ti, siempre.

A la Dra. Alvarado por su confianza al momento de brindarme la oportunidad de iniciar este camino, agradeceré cada día el momento en que me abrió las puertas y que hoy culmina con la certeza que su confianza estaba bien depositada en mí.

A mis adscritos y maestros, de quienes he aprendido tanto en estos años. Al Dr. Juan Manuel Pérez Zúñiga, de quien he aprendido tanto y cuyas enseñanzas me las llevaré a la vida diaria para la práctica de la hematología y a mi vida personal. Al Dr. Eleazar Hernández Cruz, por su constancia y palabras de ánimo, y por compartir su amor por los linfomas y la morfología. A la Dra. Leire Montoya Jiménez, que me ha dado fuerza en momentos difíciles y siempre tiene la respuesta más práctica a cualquier problema, y que junto a la Dra. Luara Luz Arana, son un gran ejemplo a seguir como mujeres y madres. Dra. Arana su ética de trabajo me enseñó que los errores surgen menos al ser metódicos y constantes. Al Dr. José Antonio De la Peña Celaya por ser mi tutor y apoyarme en el camino de la tesis, y por su paciencia y su manera de acatar las reglas. Finalmente al Dr. José Luis Álvarez Vera, jefe del servicio y profesor por su apoyo y amor por los mielomas, gracias.

A mis compañeras y compañeros a lo largo de los años, en los buenos y malos momentos han estado ahí y hemos compartido “sangre, sudor y lágrimas”, algunas risas, pero sobre todo el amor por la hematología, de todos me llevo algo en mi corazón. Pero especialmente a mis “hermanos”: Vania por estar a mi lado y apoyarme y mostrarme en más de una ocasión la respuesta y que no siempre las tormentas apagan los incendios, su calma y amor son parte de nuestra amistad hoy y siempre. Y a Jacobo, de quien aprendí muchas cosas, y aunque no puedo dejar de pensar ahora en: “Karma es un gato”, siempre recordaré que “I had the time of my life fighting dragons with you”.

Finalmente, al amor de mi vida, “My Lover”, Amir, quien a la distancia o a la cercanía siempre está ahí para apoyarme y amarme, todo este tiempo a tu lado sólo me hace agradecer que la vida junto nuestros caminos y que aún me quedan muchos años más a tu lado. Y a Amelia, hace mucho que te amo y siempre te amaré.

RESUMEN

Introducción: La trombocitopenia Inmune Primaria (TIP) es una enfermedad autoinmune caracterizada por trombocitopenia aislada, (plaquetas <100,000) en ausencia de otras causas, con riesgo de hemorragia mucocutánea (de leve a mortal). Los Análogos del receptor de trombopoyetina (AR-TPO), como el Romiplostim, son fármacos con tasas de respuesta de > del 80%, por lo que describir la respuesta es importante para establecer su utilidad.

Objetivo: Caracterizar la respuesta al tratamiento con Romiplostim en pacientes con TIP refractaria a otros tratamientos, en población mexicana.

Material y método: Cohorte retrospectiva, estudio observacional y descriptivo, de pacientes con TIP tratados con Romiplostim, entre enero de 2018 y diciembre de 2022, seguimiento a 6 meses. Los datos se describieron con medidas de tendencia central, y se establecieron medianas e intervalos mínimos y máximos para las variables cuantitativas

Resultados: Se incluyeron, 20 pacientes, 14 mujeres, con una mediana de edad de 60 años. La mediana de plaquetas previo a Romiplostim fue 7,000/mm³ (mín. 1,000 y máx. 64,000/mm³), a los 6 meses mostró una mediana de 165 000/mm³, (mín. 8 000 y máx. 346 000/mm³), con una correlación 0.467 ($p= 0.027486$); el máximo de plaquetas alcanzado fue de 201 000/mm³, (mín. 2000 y máx. 1 200 000/mm³); la mediana del tiempo de respuesta es de dos meses; 65 % de pacientes alcanzaron algún tipo de respuesta, 25% de Respuesta parcial (IC del 95%= 6.02% - 43.98%) y un 40% de Respuesta Completa (IC del 95%= 18.53% - 61.47%). El 45% de los pacientes tuvieron algún tipo de efecto adverso y de los que fallecieron, sólo la mitad (n=4) tuvieron una causa de muerte asociada directamente a la trombocitopenia

Conclusiones: En nuestra población, el Romiplostim logró 65% de respuestas por lo menos parciales que disminuyen el riesgo de hemorragia severa o muerte, y mantiene dicha respuesta a los 6 meses.

ÍNDICE

| | |
|----------------------------|---------|
| ABREVIATURAS | 5 |
| INTRODUCCIÓN | 6 |
| ANTECEDENTES | 7-14 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 15 |
| JUSTIFICACIÓN | 16 |
| OBJETIVOS | 17 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 17 |
| METODOLOGÍA | 17-19 |
| DEFINICIÓN DE VARIABLES | 19-20 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 21 |
| RESULTADOS | 22-25 |
| DISCUSIÓN | 25 – 28 |
| CONCLUSIONES | 29 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 30-32 |

ABREVIATURAS

Ac: Anticuerpo

AMO: Aspirado de Médula Ósea

AR-TPO: Análogos del receptor de Trombopoyetina

BH: Biometría hemática

CMN: Centro Médico Nacional

ERH: Episodios relacionados con hemorragias

ET: Estándar de Tratamiento

FDA: *Food and Drug Administration*

FSP: Frotis de sangre periférica

ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

TIP: Trombocitopenia Inmune primaria

UI: Unidad internacional

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune (TIP) es una enfermedad autoinmune caracterizada por trombocitopenia aislada, es decir, una cuenta plaquetaria menor a 100, 000, en ausencia de otras causas desencadenantes; la presentación de las manifestaciones es amplia, yendo desde asintomático hasta hemorragias que amenacen la vida **(1)**.

Aunque solo el 5% de los pacientes con TIP presentan hemorragia grave, en aproximadamente el 15% se desarrolla una hemorragia que conduce al ingreso hospitalario dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico, e independientemente de los problemas hemorrágicos, los pacientes con TIP a menudo informan marcado deterioro de la calidad de vida **(1)**.

Es así que en los pacientes que no logran respuesta al tratamiento, tienen alguna enfermedad crónica, resistente o dependiente de tratamiento, debe valorarse el inicio de tratamiento de segunda línea, que aunque debe ser individualizado, principalmente con relación a la severidad y existencia de sangrados, y las repercusiones en la calidad de vida; puede agruparse en seis grandes grupos, entre los que se encuentran los Análogos de la trombopoyetina, cuyo uso en general fue aprobado desde 2016 por la *Food and Drug Administration* (FDA), por su efectividad y baja incidencia de efectos adversos **(2)**.

Los AR-TPO como el Romiplostim, estimulan la producción de plaquetas sin que se produzcan anticuerpos antitrombopoyetina autorreactivos y están recomendados en pacientes que después de la esplenectomía o con cronicidad de la enfermedad continúan con un cuadro de trombocitopenia persistente y grave, así como en pacientes que tienen contraindicada la esplenectomía y los que son aptos para recibir la segunda línea de tratamiento y no desean o tienen contraindicación para ser esplenectomizados, con tasas de respuesta de hasta el 80%, con aprobación en México, para TIP crónica en pacientes a partir de 1 año que sean refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas) **(3)**.

Es por esto que es importante caracterizar la respuesta a Romiplostim en pacientes de nuestro centro médico, para conocer el grado de respuesta con el uso de Romiplostim de acuerdo a incremento de cifras plaquetarias en citometría hemática, lo cual se traduce en la frecuencia de hospitalizaciones, la frecuencia y severidad de episodios de sangrado, la mortalidad y complicaciones al uso de Romiplostim en pacientes con Trombocitopenia Inmune Primaria.

ANTECEDENTES

La TIP es un trastorno autoinmunitario adquirido que se caracteriza por un recuento bajo de plaquetas como resultado de la destrucción y producción deficiente de las mismas. La TIP tiene una incidencia de 2 a 5 por 100 000 habitantes en adultos; mientras que la prevalencia de trombocitopenia inmunitaria primaria crónica es de 9.5 a 23 casos por cada 100,000 habitantes. **(4, 5)** y puede ser una afección primaria aislada o puede ser secundaria a otras afecciones, es un trastorno heterogéneo con síntomas clínicos variables y sigue siendo un diagnóstico de exclusión de otras causas de trombocitopenia, la probabilidad de una remisión espontánea está directamente relacionada con la edad, con tasas de remisión a 1 año del 74% en niños de 1 año de edad, 67% en aquellos entre 1 y 6 años de edad, y 62% en aquellos de 10 a 20 años, los datos de la historia natural de la TIP en adultos están poco descritos, con informes de 20% a 45% de pacientes que lograron resultados completos y remisión a los 6 meses, esto debido a que identificar las remisiones espontáneas más allá de los 6 meses es más difícil debido al uso de terapias que modifican la enfermedad **(4)**.

Ha sido descrito en la literatura que existen polimorfismos clínicamente relevantes en los farmacogenes que codifican enzimas que metabolizan fármacos, que en protocolos farmacológicos de EE. UU se han encontrado el CYP3A5 *3, CYP2C9 *3, CYP2C19 *4 y UGT2B7 con predominio de expresión en población hispana, frente a poblaciones no hispanas. Estableciendo una traducción de esta variabilidad interétnica e intraétnica en las frecuencias de polimorfismos genéticos para enzimas metabolizadoras, lo que resalta la necesidad de definir la ascendencia de los participantes en los estudios de farmacogenética, por su aparente relevancia clínica donde las prevalencia de estas variantes que pueden ser parte de múltiples loci causales o en desequilibrio de ligamiento con variantes funcionales, y por lo tanto en variaciones en la respuesta farmacológica y presentación de complicaciones **(6)**.

En México, hay pocos datos epidemiológicos, lo que representa retos en la práctica hematológica en el país ya que las recomendaciones en guías fuera del país, carecen de utilidad la mayoría de las veces en nuestro país principalmente por la disparidad de recursos entre ellos y nosotros; otro factor relevante a comentar que contribuye a las dificultades para establecer epidemiologías y mejorar la práctica médica es la diversidad sociocultural del país y las adversidades para el acceso a la información y los servicios de salud que varían de región a región; todos estos factores condicionan una práctica médica poco estandarizada que brinda opciones y presenta múltiples líneas de tratamiento y respuestas tan diversas que no permiten establecer estadística confiable para el estudio de esta y otras patologías en nuestro país **(7)**.

En el ISSSTE, en un estudio de 116 pacientes realizado del 2001 al 2011, con una media de seguimiento de 19 meses se encontró un predominio del sexo femenino, con edad media de 46 años, siendo la diabetes mellitus la comorbilidad más observada en un 40%; más de la mitad no había recibido tratamiento y un predominio de tratamiento inicial con corticoesteroides. Con un 83% de respuestas completas, 6% de respuestas parciales y 14% de fallas, con una mediana de respuesta en 15 días, alcanzando remisión permanente, por más de un año, en 59 enfermos, 52 recaídas que pasaron a la variedad remitente, y dos con púrpura resistente, aconteciendo tres defunciones por hemorragia cerebral **(8)**.

La TIP es un trastorno caracterizado por la destrucción acelerada de las plaquetas por medio de un mecanismo mediado por autoanticuerpos, aloanticuerpos o anticuerpos dependientes de medicamentos. Aunque la fisiopatología de la trombocitopenia inmune (TIP) no se comprende completamente, se considera que el evento clave es la producción de autoanticuerpos antiplaquetarios. Estos autoanticuerpos se dirigen a las plaquetas para su destrucción por los macrófagos en el bazo, el hígado o ambos a través de la activación de los receptores Fcγ, este proceso está controlado por la tirosina quinasa del bazo (Syk). Los autoanticuerpos también pueden destruir las plaquetas a través de otros mecanismos e inhibir la producción de plaquetas por los megacariocitos. Se cree que los antígenos de las plaquetas fagocitadas son presentados por el complejo principal de histocompatibilidad clase II (MHCII) a los receptores de células T (TCR), estimulando las células T autorreactivas. Los cambios en las células T observados en la TIP y que se hipotetizan como patológicos incluyen la desviación de las células T auxiliares (Th) hacia un fenotipo T colaborador tipo 1 (Th1) y tipo 17 T colaborador (Th17), reducción de la actividad reguladora de las células T y un aumento en células T citotóxicas,

algunos estudios sugieren que las células T citotóxicas también pueden destruir o inhibir directamente la producción de plaquetas **(1)**.

La TIP se clasifica, de acuerdo con el grado de respuesta alcanzada **(Tabla 1.)** y según su duración **(1)**:

- ✓ De reciente diagnóstico, diagnosticada en los últimos tres meses.
- ✓ Persistente, la que ha durado de 3 a 12 meses.
- ✓ Crónica, la que ha permanecido durante más de 12 meses.

| Tabla 1. Clasificación de acuerdo al grado de Respuesta alcanzada | |
|--|---|
| Respuesta parcial | Cuenta plaquetaria $\geq 50,000$ y más de dos veces la cuenta basal determinada en dos ocasiones, en un intervalo de siete días, más ausencia de hemorragia |
| Respuesta Completa | Una cuenta plaquetaria $\geq 100,000$ determinada en dos ocasiones, en un intervalo de siete días, más ausencia de hemorragia |
| Sin respuesta | Cuenta plaquetaria $< 50,000$ o incremento menor al doble de la cuenta basal, o con hemorragia |
| Pérdida de respuesta completa | Cuenta plaquetaria $< 100,000$, medida en dos ocasiones con más de un día de intervalo, hemorragia o ambas |
| Pérdida de respuesta parcial | Cuenta plaquetaria $< 50,000$ o hemorragia |
| Resistencia | Es la falla o pérdida de la respuesta después de esplenectomía o necesidad de tratamiento para sostener una cuenta plaquetaria $> 30,000$. Debe confirmarse excluyendo otras causas de trombocitopenia |

1. Diagnóstico:

Las herramientas de diagnóstico para pacientes con sospecha de TIP son variadas y el diagnóstico por sí mismo puede ser un desafío, ya que el diagnóstico diferencial de trombocitopenia es extenso y en todos los casos la TIP secundaria debe ser excluida, por lo que un diagnóstico presuntivo de TIP se hace cuando la historia clínica, el examen físico, el hemograma completo y el examen del frotis de sangre periférica no sugieren otras etiologías de trombocitopenia. La falta de existencia de una prueba "estándar de oro" para establecer de manera confiable el diagnóstico, permite aceptar como método diagnóstico la respuesta a la terapia específica para la TIP, pero al mismo tiempo no excluye causas secundarias **(2)**.

La información histórica importante del paciente debe incluir sangrado después de una cirugía anterior, odontología o trauma, hemogramas previos, exposición a fármacos y toxinas, viajes y vacunas al extranjero recientes, infecciones, accidentes por piquete accidental de agujas usadas y transfusiones previas con productos sanguíneos. La incidencia y el grado de sangrados de cualquier tipo son importantes. La trombocitopenia hereditaria debe considerarse en todos los pacientes con trombocitopenia de larga duración con poca respuesta al tratamiento, en aquellos con antecedentes familiares de trombocitopenia o trastornos hemorrágicos, o si hay otras características atípicas (trastornos o malignidad) **(2)**.

Examen físico. El examen físico debe ser normal excepto tal vez por las manifestaciones hemorrágicas. La esplenomegalia moderada o masiva sugiere una causa alternativa. Los síntomas constitucionales pueden indicar un trastorno subyacente (VIH, enfermedad hepática crónica, lupus eritematoso sistémico [LES], enfermedad de almacenamiento lisosómico o enfermedad linfoproliferativa) **(2)**.

Conteo sanguíneo periférico: El hemograma completo suele ser normal a excepción de la trombocitopenia aislada. La anemia microcítica por pérdida de sangre, si está presente, debe ser proporcional a la cantidad y duración del sangrado; puede indicar deficiencia de hierro. El recuento de reticulocitos se puede utilizar para identificar la causa de la anemia, ya que la deficiencia severa de vitamina B12 y folato puede resultar en trombocitopenia. El volumen plaquetario medio (VPM), realizada por contador electrónico, es normal o levemente alto. En las trombocitopenias hereditarias existen macro o micro plaquetas. EL VPM solo tiene

relevancia si existe una gran diferencia, en las trombocitopenias hereditarias el volumen puede ser 50 a 100% mayor al normal **(9)**.

En el FSP se evalúa morfología tanto de las plaquetas como de otras líneas celulares, con énfasis primordial a la búsqueda de acúmulos plaquetarios para excluir pseudotrombocitopenia debida a la aglutinación plaquetaria dependiente de EDTA (ácido etilendiaminotetraacético). Las plaquetas están disminuidas en cantidad, con morfología y tamaño normal, aunque en ocasiones se pueden observar macro plaquetas **(9)**. Se recomienda no realizar AMO, independientemente de la edad de presentación, en quienes la valoración inicial con historia clínica completa, examen físico meticuloso, BHC y el FSP no sugieran otra etiología **(10)**.

Los episodios hemorrágicos son a menudo impredecibles y los pacientes con TIP, incluso en el contexto de una trombocitopenia grave, pueden no presentar hemorragias más allá de los hematomas y las petequias. Sin embargo, pueden producirse hemorragias mucosas más graves, que incluyen menorragia, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria o, en raras ocasiones, hemorragia intracraneal (HIC). Se ha informado HIC en el 1.4% de los adultos y del 0.1% al 0.4% de los niños con TIP. Se informa hemorragia grave en el 9.5% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 4.1-17.1) de los adultos y el 20.2% (10.0-32.9) de los niños. Los adultos con TIP tienen una mortalidad de 1,3 a 2,2 veces mayor que la población general debido a enfermedades cardiovasculares, infecciones y hemorragias **(4)**.

Además del sangrado, la TIP tiene un impacto significativo en la calidad de vida, especialmente en el primer año tras el diagnóstico, relacionado con la restricción de actividades, la ansiedad por el riesgo de sangrado y la carga de tratamiento y seguimiento. La fatiga es común y se informa en 22 a 45% de los pacientes con TIP **(4)**.

Se recomienda, realizar la valoración clínica con base al grado de manifestaciones hemorrágicas, con apoyo de las herramientas y escalas establecidas **(10)**. La puntuación de Page para adultos, también conocida como escala hemorrágica en TIP (IBLS por sus siglas en inglés), evalúa la gravedad de la hemorragia desde 0 (sin hemorragia) a 2 (hemorragia marcada), de 9 sitios anatómicos por antecedente; (piel, oral, epistaxis, gastrointestinal genitourinario, ginecológico, pulmonar, intracraneal y subconjuntival), y de 2 sitios en la exploración física (piel y oral) **(11)**.

La escala de hemorragia de Buchanan y Adix es una clasificación general en grados del 0 al 5, el cual incluye la evaluación de 3 sitios anatómicos, que incluye hemorragia cutánea, y mucosas, graduando desde 0 (ausencia de hemorragia) a 5 (hemorragia que pone en riesgo la vida); esta clasificación es la más utilizada en niños al ser rápida, fácil de aplicar y con alta confiabilidad entre evaluadores para hemorragia no cutánea **(12)**.

2. Tratamiento de la TIP:

Debido a las opciones actuales de tratamiento en pacientes adultos con TIP, éste debe ser individualizado; El objetivo del tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria primaria es proporcionar un recuento de plaquetas que dé seguridad para controlar o evitar manifestaciones hemorrágicas importantes (cuenta plaquetaria hemostática) e inducir la remisión de la enfermedad (más de 100,000 plaquetas/ μ L); además, debe tomarse en cuenta la toxicidad y el costo económico del tratamiento **(8)**.

En México, el tratamiento no está completamente estandarizado y su indicación se basa en lo establecido en guías internacionales, con una inadecuada aplicabilidad en la población mexicana, sin embargo, en el ISSSTE se han realizado estudios sobre TIP donde se ha observado que de los sujetos que tuvieron algún tipo de tratamiento previo, los que recibieron inmunosupresores tuvieron menos respuestas iniciales (38%), con $p=0.001$, comparados con los tratados con esplenectomía o corticoesteroides. Las complicaciones asociadas con el tratamiento de primera línea fueron hipertensión arterial e hiperglucemia en 9. Casi la mitad de los pacientes requirieron tratamiento de segunda línea y posterior a esta, la mayoría curso con purpura remitente y el número máximo de recaídas fue bajo, sin encontrarse mayor eficacia en alguna u otra de las opciones de

segunda línea, con tasas de recuperación variables de 1 a 20 meses, con un 82% de curaciones y 10% de remisiones parciales al final del estudio **(8)**.

2.1 Corticosteroides

El tratamiento de primera línea es con corticosteroides, que logran respuesta de 70 a 80% a partir de la cuarta semana e incluso antes, son baratos y el aumento del recuento plaquetario ocurre de manera rápida, de 5 a 7 días en 75% de los pacientes; sin embargo, las respuestas a largo plazo en adultos se observan únicamente en 25% de los pacientes. Los efectos secundarios, como descontrol metabólico e hipertensión, son muy comunes y tienen el potencial de ser graves. En la actualidad, los corticosteroides disponibles incluyen prednisona, prednisolona, metilprednisolona y dexametasona **(13)**.

El mecanismo de acción en la TIP puede explicarse por 3 mecanismos fundamentales:

- Disminución del secuestro esplénico de plaquetas recubiertas con anticuerpos al disminuir los receptores Fc en los macrófagos y monocitos.
- Disminución de la producción de anticuerpos.
- Incremento en la producción plaquetaria debido al efecto de la reducción de anticuerpos antiplaquetarios sobre la trombopoyesis, por disminución de la síntesis de anticuerpos por los linfocitos en la médula ósea **(13)**.

La prednisona se ha prescrito principalmente como tratamiento de primera línea, en lugar de dexametasona, pero estudios recientes de esta última sugieren que las tasas de respuesta son más altas y la remisión prolongada es más frecuente, (riesgo relativo, 2.96; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1.03-2.96); sin embargo, el número de ciclos, la duración del tratamiento con dexametasona y el recuento de plaquetas utilizados para establecer la remisión no son consistentes entre los estudios. La otra diferencia de respuesta significativa fue un aumento en la respuesta inicial general para el día 7 entre los pacientes que recibieron dexametasona (1.31; IC del 95%, 1.11-1.54). Faltan datos sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y no hubo diferencias significativas entre la respuesta al mes, la respuesta duradera y eventos de hemorragia mayor. Por lo tanto, según los resultados preseleccionados, el equilibrio entre los efectos deseables e indeseables no pareció favorecer ninguno de los enfoques. Clínicamente, la selección del tipo de corticosteroide depende de las características individuales del paciente, como las comorbilidades que afectarían el perfil de efectos secundarios.

Por lo tanto, la dexametasona (40 mg / kg 3-4 días) o la prednisona (0.5-2.0 mg / kg por día) es una terapia inicial aceptable para adultos con TIP de reciente diagnóstico, evitando siempre su uso prolongado en cualquiera de los regímenes de corticosteroides y con estrecha vigilancia de los efectos secundarios importantes **(4)**.

2.2 Inmunoglobulina

Se han planteado varios mecanismos por los cuales las inmunoglobulinas ejercen su acción:

- Modulación de la activación del complemento: impide la deposición de C3b y C4b en la membrana celular y evita la activación del complejo de ataque a la membrana (C5-C9).
- Regulación de anticuerpos anti-idiotipos: son anticuerpos presentes en los preparados de inmunoglobulinas que interactúan con el sitio antigénico de los autoanticuerpos, lo que produce su neutralización.
- Saturación de los receptores Fc en los macrófagos: bloquea el aclaramiento de plaquetas opsonizadas a nivel del bazo. Considerado el principal mecanismo de acción **(2, 14)**.

Su uso está reservado para situaciones de emergencia, cuando se requiera un incremento rápido, aunque transitorio, del recuento de plaquetas. La dosis habitual es de 400 mg/kg/día durante 5 días; también puede utilizarse a razón de 1 g/kg/día durante 2 días. Se obtienen respuestas completas entre el 50 y el 65 % de los pacientes, de corta duración entre 3-4 semanas antes de caer nuevamente a los niveles pretratamiento **(14)**.

En general es bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes (3-20 %) incluyen dolor de cabeza, flebitis y fiebre, que pueden controlarse deteniendo o disminuyendo el ritmo de la infusión. En ocasiones se presenta reacción anafiláctica que puede estar asociada con sensibilización a IgA en pacientes IgA deficientes.

Complicaciones como dolor torácico, hipertensión, broncoespasmo, hemólisis provocadas por hemolisinas ABO contenidas en el preparado, y eventos trombóticos fatales, han sido raramente comunicados **(2, 14)**.

2.3 Rituximab.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une específicamente al antígeno CD-20, expresado en los linfocitos pre B y B maduros, tanto normales como tumorales. Actúa mediante su unión al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B, lo cual desencadena una respuesta inmune para mediar la lisis de las células B a través de citotoxicidad directa e indirecta a través del complemento, y también induce la muerte celular por apoptosis, en la TIP se ha asociado con una reducción de anticuerpos antiplaquetarios y como consecuencia un incremento del número de plaquetas **(2, 15, 16)**.

Algunas publicaciones reportan la prescripción de rituximab en la TIP con tasas de respuesta de 60% con aproximadamente 40% de respuesta completa, que generalmente ocurren de 2 a 8 semanas y duran dos meses y en pacientes con respuesta parcial hasta cinco años o más en 15 a 20% de los pacientes tratados **(2, 15, 16)**.

El uso de Rituximab en TIP se ha estudiado en comparación a la respuesta obtenida con corticosteroides, siendo que ambos tratamientos en ensayos clínicos controlados (n 5 177) demostraron un aumento en la respuesta sostenida (recuento de plaquetas > 50 x 10⁹/L después de 6 meses de tratamiento), con tasas del 35% con dexametasona en monoterapia y del 60% con terapia combinada (p = 0,004; IC del 95%, 0,079-0,455). Un número considerable de pacientes en cada grupo de estudio (27% en monoterapia y 47% en combinación) requirió tratamiento adicional con corticosteroides o Inmunoglobulina Intravenosa durante los primeros 28 días del período de prueba del estudio. No hubo datos adicionales sobre otras variables, como eventos de hemorragia mayor y CVRS. La población identificada para las guías fueron pacientes sin tratamiento previo; sin embargo, debido a la falta de datos de seguridad, los IC amplios, el aumento del costo inicial y la necesidad de datos seguimiento a largo plazo, los corticosteroides como monoterapia continúan siendo preferidos como tratamiento inicial de los adultos con PTI recién diagnosticada **(2, 4)**.

Usualmente la dosis utilizada es de 375 mg/m² de superficie corporal una vez a la semana, en ciclos que se repiten hasta 4 semanas. Aunque el momento de cuándo utilizar el rituximab aún es fuente de discusión, muchos autores plantean que debería utilizarse tempranamente e incluso antes de la esplenectomía, para obtener los mejores resultados **(17)**.

2.4 Esplenectomía

Se recomienda como segunda línea de tratamiento al considerarse con mayor tasa de respuesta (80%) y duración (66%); sin embargo, aproximadamente 14% de los pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria no responden a la esplenectomía y 20% de los que sí responden en un inicio experimentan una recaída posterior. La esplenectomía se define como la extirpación parcial o total del bazo, que puede realizarse por abordaje convencional o mediante procedimiento laparoscópico. La esplenectomía se asocia con complicaciones infecciosas, trombóticas y posoperatorias, por lo que se recomienda inmunización previa al procedimiento para evitar incremento en el riesgo de septicemia y mortalidad, además de profilaxis antitrombótica y posibles complicaciones posoperatorias **(2)**.

De acuerdo a las guías de la ASH, surgieron varios conceptos clave al evaluar una terapia de segunda línea frente a la otra, y ya que nunca ha sido evaluado en conjunto las tres opciones de segunda línea, se determinó que los AR-TPO aprobados por la FDA (Romiplostim y Eltrombopag) eran igualmente eficaces, sin diferencias significativas más allá de la vía de administración y potencial de anomalías de laboratorio hepatobiliares con Eltrombopag; la selección de un enfoque de tratamiento puede verse influida por la duración de la enfermedad; la preferencia del paciente juega un papel importante en la elección del tratamiento; y el riesgo calculado a lo largo del tiempo de los efectos secundarios no se puede determinar con la evidencia actual **(2)**.

2.5 Los agonistas del receptor de trombopoyetina

Estimulan la producción de plaquetas sin que se produzcan anticuerpos antitrombopoyetina autorreactivos y están recomendados en pacientes que después de la esplenectomía o con cronicidad de la enfermedad

continúan con un cuadro de trombocitopenia persistente y grave, así como en pacientes que tienen contraindicada la esplenectomía y los que son aptos para recibir la segunda línea de tratamiento y no desean o tienen contraindicación para ser esplenectomizados. La respuesta de los pacientes con agonistas de receptores de trombopoyetina llega a ser de 80% **(3)**.

La decisión de elegir entre uno y otro AR-TPO es difícil por la heterogeneidad de los pacientes en relación a la edad, sexo, peso y líneas previas de tratamiento y grados de respuesta a las mismas; donde esta variabilidad genera incertidumbre en las cifras documentadas por los servicios de salud con respecto a los costos reales que ocasiona el uso de los AR-TPO o el ahorro en el control de la enfermedad, más aun al integrar todas las distintas alternativas de tratamiento al análisis económico **(18)**.

En una revisión de costo-efectividad en población mexicana, se estableció un beneficio a la elección de Romiplostim sobre Eltrombopag con costos totales fueron más bajos con el uso de Romiplostim (\$260,768) vs Eltrombopag (\$271,738), con una proporción más alta de pacientes con respuesta plaquetaria global a beneficio de Romiplostim (84.7% vs 46.3%); con un análisis del costo promedio por paciente que alcanzó respuesta plaquetaria global mejor con Romiplostim **(19)**.

2.5.1 Mecanismo de acción

Romiplostim es una proteína de fusión Fc péptido (cuerpo peptídico) que señala y activa las rutas de transcripción intracelular a través del receptor de la Trombopoyetina (TPO, también denominado cMpl) para aumentar la producción de plaquetas. La molécula del cuerpo peptídico está formada por un dominio Fc de la inmunoglobulina humana IgG1, con cada subunidad de cadena simple unida mediante enlace covalente en el extremo C a una cadena peptídica que contiene dos dominios de unión del receptor de la TPO. No existe homología secuencial de aminoácidos entre romiplostim y la TPO endógena. En ensayos clínicos y preclínicos ningún anticuerpo anti romiplostim reaccionó de forma cruzada con la TPO endógena **(20)**.

2.5.2 Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia de romiplostim han sido evaluadas durante tres años de tratamiento continuo. Observándose en los ensayos clínicos que el tratamiento con romiplostim produjo aumentos del recuento plaquetario dependientes de la dosis, con un tiempo hasta alcanzar el efecto máximo sobre el recuento plaquetario de aproximadamente 10-14 días, donde se observó que tras una dosis única subcutánea de entre 1 y 10 mcg/kg de romiplostim en pacientes con PTI, el recuento máximo de plaquetas era entre 1.3 y 14.9 veces superior al recuento de plaquetas de la situación basal tras un periodo de dos a tres semanas y la respuesta variaba entre pacientes. En la mayoría de los pacientes con TIP que recibieron 6 dosis semanales de 1 ó 3 mcg/kg de romiplostim los recuentos plaquetarios estaban en el intervalo de 50 a 450 x 10⁹/l. De los 271 pacientes que recibieron romiplostim en los ensayos clínicos sobre TIP, 55 (20%) tenían 65 o más años y 27 (10%) tenían 75 años o más. No se han observado diferencias de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada o más jóvenes en los ensayos controlados con placebo **(20)**.

2.5.3 Resultados de los ensayos de registro controlados con placebo

Se evaluó de forma inicial la seguridad y eficacia de romiplostim en dos ensayos controlados con placebo, doble ciego, en adultos con PTI que habían finalizado como mínimo un tratamiento antes de su entrada en el ensayo y que son representativos de la totalidad del espectro de dichos pacientes con TIP **(20)**.

En el primero, se evaluaron pacientes no esplenectomizados y que habían presentado una respuesta insuficiente o intolerancia a los tratamientos previos. Los pacientes habían sido diagnosticados de TIP en una mediana de 2.1 años (intervalo de 0.1 a 31.6) antes del momento de su inclusión en el ensayo. Los pacientes habían recibido una mediana de 3 (intervalo, de 1 a 7) tratamientos para la PTI antes de su inclusión en el ensayo. Los tratamientos previos eran corticosteroides (el 90% de los pacientes), inmunoglobulinas (76%), rituximab (29%), terapias citotóxicas (21%), danazol (11%) y azatioprina (5%). Los pacientes tenían una mediana de recuento plaquetario de 19 x 10⁹/l en el momento de su inclusión en el ensayo **(3)**.

En el segundo, se evaluaron pacientes esplenectomizados y que seguían teniendo trombocitopenia. Los pacientes habían sido diagnosticados de TIP en una mediana de 8 años (intervalo de 0,6 a 44,8) antes del momento de su inclusión en el ensayo. Además de esplenectomía, los pacientes habían recibido una mediana de seis (intervalo, de 3 a 10) tratamientos previos a su inclusión en el ensayo. Los tratamientos previos fueron corticosteroides (el 98% de los pacientes), inmunoglobulinas (97%), rituximab (71%), danazol (37%), terapias citotóxicas (68%) y azatioprina (24%). Los pacientes tenían una mediana de recuento plaquetario de $14 \times 10^9/l$ en el momento de su inclusión en el ensayo **(21)**.

Ambos ensayos se diseñaron de manera similar. Los pacientes (≥ 18 años) fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 para recibir una dosis de inicio de 1 mcg/kg de romiplostim o placebo. Los pacientes recibieron una única inyección subcutánea semanal durante 24 semanas. Las dosis se ajustaron para mantener (de 50 a $200 \times 10^9/l$) los recuentos plaquetarios. En ambos ensayos, se determinó la eficacia como un aumento de la proporción de pacientes que conseguía una respuesta plaquetaria duradera. La mediana de la dosis promedio semanal para los pacientes esplenectomizados era de 3 mcg/kg y para los pacientes no esplenectomizados era de 2 mcg/kg **(20)**.

En ambos ensayos, una proporción significativamente superior de pacientes que recibían romiplostim alcanzó una respuesta plaquetaria duradera en comparación con los pacientes que recibían placebo. Después de las cuatro primeras semanas del ensayo, romiplostim mantuvo los recuentos plaquetarios $\geq 50 \times 10^9/l$ en entre un 50% y un 70% de los pacientes durante el periodo de seis meses de tratamiento en los ensayos controlados con placebo. En el grupo de placebo, entre el 0% y el 7% de los pacientes fueron capaces de mantener una respuesta del recuento plaquetario durante los seis meses de tratamiento **(20)**.

El estudio S3 fue un estudio abierto, aleatorizado de 52 semanas, en 131 pacientes adultos que recibieron romiplostim o terapia estándar (SOC). Este estudio evaluó pacientes no esplenectomizados con PTI y recuento plaquetario $< 50 \times 10^9 /L$. Romiplostim fue administrado a 157 pacientes por vía subcutánea (SC), con una inyección semanal, comenzando a una dosis de 3 mcg/kg, y ajustada durante todo el estudio dentro de un rango de 1-10 mcg/kg, para mantener el recuento plaquetario entre 50 y $200 \times 10^9 /L$, 77 pacientes recibieron SOC, de acuerdo con el estándar de la práctica habitual o las guías terapéuticas. La tasa de incidencia global de esplenectomía en pacientes fue del 8.9% (14 de 157 pacientes) en el grupo de Romiplostim comparado con 36.4% (28 de 77 pacientes) en el grupo de SOC, con una razón de momios (Romiplostim versus SOC) de 0.17 (95% IC 0.08; 0.35) **(22)**.

En México, Romiplostim está aprobado por la autoridad sanitaria únicamente para el tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Inmune (Idiopática) (PTI) crónica en pacientes a partir de 1 año que sean refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas).

La agencia reguladora de medicamentos de Estados Unidos, la FDA, aprobó el uso de Romiplostim para dos indicaciones específicas que son:

- Pacientes adultos con TIP que han tenido una respuesta insuficiente a los corticosteroides, inmunoglobulinas o esplenectomía.
- Pacientes pediátricos de 1 año de edad y mayores con TIP durante al menos 6 meses que han tenido una respuesta insuficiente a los corticosteroides, inmunoglobulinas o esplenectomía **(2)**.

Y establece como limitaciones para su uso: no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia debida al síndrome mielodisplásico (SMD) o cualquier otra causa de trombocitopenia que no sea la TIP, debe usarse solo en pacientes con TIP cuyo grado de trombocitopenia y condición clínica aumenten el riesgo de hemorragia, y bajo ningún concepto debe usarse para intentar normalizar el recuento de plaquetas **(2)**.

La dosis inicial aprobada es de 1 mcg / kg, utilizando el peso corporal real al inicio del tratamiento, y los ajustes de dosis futuros se basan únicamente en cambios en el recuento de plaquetas, es así que la dosis establecida es la más baja para lograr y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9 / L$, en incrementos de 1 mcg / kg hasta, no excediendo una dosis máxima semanal de 10 mcg/kg, observándose que la mayoría de los pacientes

adultos que respondieron a Romiplostim, mantuvieron recuentos de plaquetas $\geq 50 \times 10^9 / L$ con una dosis mediana de 2-3 mcg/kg **(22, 23)**.

El ajuste de dosis se basa en la dosis mínima con incrementos según sea necesario para reducir el riesgo de hemorragia, administrándose en forma de una inyección subcutánea semanal con ajustes de dosis según la respuesta del recuento de plaquetas; debiendo ser suspendido si el recuento de plaquetas no aumenta a un nivel suficiente para evitar hemorragias clínicamente importantes después de 4 semanas de terapia a la dosis máxima semanal de 10 mcg/kg **(24)**.

Se administra por vía subcutánea una vez por semana, iniciando el tratamiento con una dosis de 1 mg/kg e incrementándola en 1 mg/kg/semana si el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^9 / l$, sin exceder la dosis máxima de 10 mg/kg. La máxima respuesta se alcanza a las 2 semanas de la primera dosis. Si la cifra de plaquetas en 2 semanas consecutivas es $150 \times 10^9 / l$, debe bajarse la dosis en 1 mg/kg. Si la cifra de plaquetas es $250 \times 10^9 / l$, debe suspenderse el tratamiento temporalmente, para volver a iniciarlo con una dosis inferior en 1 mg/kg cuando la cifra de plaquetas sea $< 150 \times 10^9 / l$ **(24)**.

El diagnóstico de la TIP en adultos y en pacientes de edad avanzada debería haber sido confirmado por la exclusión de otras entidades clínicas que presentan trombocitopenia; en particular, se debe excluir el diagnóstico de SMD. Se debe realizar un aspirado y biopsia de médula ósea en el curso de la enfermedad y tratamiento, sobre todo en pacientes mayores de 60 años, que presenten síntomas sistémicos o signos anormales, tales como las células blásticas periféricas aumentadas **(22)**.

En estudios clínicos en adultos con Romiplostim para el tratamiento de pacientes con SMD, se notificaron casos de un incremento transitorio del recuento de células blásticas y casos de progresión de la enfermedad de SMD a LMA. Un estudio aleatorizado, controlado con placebo, en pacientes con SMD tratados con Romiplostim se interrumpió prematuramente debido a un exceso en el número de progresiones de la enfermedad a LMA y un aumento en los blastos circulantes de más del 10% en pacientes que recibían Romiplostim. De los casos de progresión de la enfermedad de SMD a LMA que se observaron, los pacientes con clasificación AREB-1 de SMD al inicio fueron más propensos a presentar progresión de la enfermedad a LMA en comparación con los de SMD de riesgo más bajo. Romiplostim no se debe utilizar para el tratamiento de la trombocitopenia debida a SMD ni a ninguna otra causa de trombocitopenia que no sea la TIP, fuera de ensayos clínicos **(22)**.

Se cree que el aumento de la reticulina en la médula ósea es el resultado de la estimulación del receptor de la TPO, que conlleva un aumento de la cantidad de megacariocitos en la médula ósea, que en consecuencia liberarán citocinas. Los cambios morfológicos de las células de la sangre periférica pueden sugerir un aumento de la reticulina, que puede detectarse mediante una biopsia de la médula ósea. Por tanto, se recomienda realizar análisis para detectar anomalías morfológicas celulares utilizando un frotis sanguíneo periférico y un hemograma completo antes y durante el tratamiento con Romiplostim **(22)**.

Tampoco está indicado para normalizar el recuento plaquetario, debido principalmente a las complicaciones trombóticas/tromboembólicas secundarias a trombocitosis inducida por fármacos que pueden resultar de aumentos en el recuento de plaquetas con el uso de Romiplostim, independientemente de la enfermedad subyacente. Y aunque realmente no hay evidencia suficiente para establecer una relación entre el umbral máximo de plaquetas y el riesgo de complicaciones trombóticas/ tromboembólicas, si se han observado y notificado casos de trombosis de la vena porta en pacientes con enfermedad hepática crónica que reciben Romiplostim **(22)**.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La TIP, es una patología de características y curso clínico muy variable, adquirida, que genera valores insuficientes de plaquetas en el paciente en relación a las características de autoinmunidad y producción insuficiente que definen la enfermedad, teniendo un diagnóstico de dificultad al ser de exclusión con enfermedades que condicionan trombocitopenias y dificultan el diagnóstico y manejo oportuno; además de que por lo general la enfermedad tiene un curso crónico y en un importante número puede llegar a amenazar la vida en relación a la severidad en la disminución de las cifras plaquetarias y a la gravedad o sitio de instauración de las hemorragias que se producen a consecuencia de la trombocitopenia.

Si bien no es una enfermedad de alta incidencia, y de acuerdo a epidemiología internacional se considera dentro de las patologías hematológicas “benignas y raras”, tiene un impacto en un sector de la población económicamente activa por el grupo etario de mayor frecuencia de presentación, y un impacto económico al generar hospitalizaciones, complicaciones necesidad de seguimiento por especialista y servicios de urgencias y los relacionados directamente al uso de más de una línea de tratamiento e incluso medicamentos de alto costo o procedimiento quirúrgicos como la esplenectomía, sin mencionar el tiempo no laboral que le ocasiona al paciente.

Y siendo la población de estudio de esta tesis principalmente trabajadores activos del ISSSTE, es relevante intentar la caracterización de estos pacientes, para poder establecer la utilidad del manejo de esta patología con AR-TPO como el Romiplostim y el impacto que puede tener iniciarlo desde segundas líneas de tratamiento en el desenlace del paciente, ya que por lo menos en este centro no se ha determinado si posterior a su aprobación hemos logrado un mejor control de esta enfermedad.

No se han analizado puntos relevantes como: la dosis usual de Romiplostim en nuestros pacientes, el valor plaquetario inicial y posterior a su uso, si es mayor o menor a lo esperado, o si existen complicaciones como la trombocitosis, o la trombosis; si existen alteraciones en la sangre periférica o en la médula ósea, si condiciona otras citopenias, como la anemia al relacionarse con hemorragias importantes, cuáles son los sitios de presentación más usuales de estas, la severidad de presentación si tienen reincidencia o no al iniciar el manejo con Romiplostim, si estas hemorragias u otras complicaciones generaron hospitalizaciones o incluso el fallecimiento del paciente; y sobre todo buscamos establecer cuál es el grado de respuesta alcanzado y el tiempo que se mantiene en respuesta, ya sea que el paciente haya tenido dos o más líneas previas de tratamiento y describir cuales fueron. Es por todo esto que este trabajo busca explicar.

¿Cuál es la respuesta al tratamiento con Romiplostim en pacientes con trombocitopenia inmune primaria refractaria a otros tratamientos, en población mexicana?

JUSTIFICACIÓN

La TIP no ha variado la incidencia a nivel mundial a lo largo del tiempo, sin embargo la prevalencia de su forma crónica es mayor a la de la incidencia general, sin datos exactos sobre su comportamiento en población mexicana pero con desenlaces aparentemente similares, que genera costos de atención de gran magnitud y tiene un gran impacto en la morbimortalidad en un segmento de la población económicamente activa, sobre todo en su presentación crónica o refractaria y en relación al número de líneas de tratamiento utilizadas por paciente, por lo que es conveniente conocer con precisión, la el comportamiento del Romiplostim para el manejo específico planteado y su beneficio en la población afectada de nuestra institución.

Es además importante establecer la importancia de la determinación de la respuesta en población mexicana, debido a que es completamente conocido que los polimorfismos genéticos tienen injerencia directa en la respuesta farmacológica, por lo que, a pesar de conocer la respuesta descrita en protocolos internacionales, no se ha establecido su efectividad en población mexicana;

Siendo este estudio una manera de evaluar mejor el grado de respuesta, y su relación con el uso del Romiplostim, lo que permitiría calcular las necesidades de su uso en esta institución, fundamentado en lo encontrado en casos actuales y su aplicabilidad a casos futuros que pudieran ser candidatos a esta intervención, generando un beneficio aplicable a los pacientes de forma individual y al médico tratante, que podrá tener una mayor variedad de opciones para mejorar la atención a los derechohabientes, donde la persistencia de respuesta pudiera incluso derivar en menores tasas de hospitalización y atenciones de seguimiento ambulatorio, pudiendo traducirse en una disminución de los costos de atención hospitalaria.

OBJETIVOS

Objetivo general

Caracterizar la respuesta al tratamiento con Romiplostim en pacientes con trombocitopenia inmune primaria refractaria a otros tratamientos, en población mexicana.

Objetivos específicos

- Conocer el grado de respuesta con el uso de Romiplostim de acuerdo a incremento de cifras plaquetarias en citometría hemática, para el tratamiento de recaída, refractariedad y mantenimiento de la TIP, a los 6 meses de inicio del Romiplostim.
- Conocer la frecuencia de hospitalizaciones, en pacientes con TIP, en tratamiento con Romiplostim.
- Conocer la frecuencia y severidad de episodios de sangrado, en pacientes con TIP, en tratamiento con Romiplostim.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo, retrolectivo (periodo de revisión de expedientes del año enero 2018 a diciembre 2022), longitudinal (de tipo cohorte retrospectiva).

Población de estudio

Pacientes adultos en tratamiento con Romiplostim con TIP refractaria a otros tratamientos, tratados en el CMN "20 de Noviembre",

Universo de trabajo

Todos los pacientes adultos con TIP tratados en el CMN "20 de Noviembre", enero 2018 a diciembre 2022.

Tiempo de estudio

De enero 2018 a diciembre 2022.

Tiempo de ejecución

6 meses.

Definición del grupo a estudiar

Pacientes adultos con TIP refractaria a otros tratamientos, del CMN "20 de Noviembre", que reciben tratamiento con Romiplostim, de acuerdo a criterio de médico tratante, independientemente de su participación en el estudio.

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de TIP con falla o recaída a una o más líneas de

- tratamiento, que se encuentren o hayan recibido manejo con Romiplostim
- Hombres y mujeres
- Edad mayor a 18 años

Criterios de exclusión

- Pacientes con trombocitopenia secundaria a otra patología
- Paciente con diagnóstico de TIP que reciba otro RA-TPO

Criterios de eliminación

Pacientes con información incompleta en el expediente clínico, que no permitan establecer temporalidad de uso de Romiplostim, cifra plaquetaria u complicaciones hemorrágicas, manejo previo y grado de respuesta.

Tipo de muestreo.

Muestreo no probabilístico, por conveniencia de acuerdo con los criterios de selección

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

No aplicó, ya que se incluyeron a todos los pacientes bajo tratamiento con Romiplostim en el servicio de hematología del CMN del "20 de Noviembre".

Definición de variables

| VARIABLE | DESCRIPCIÓN | DEFINICIÓN OPERACIONAL | TIPO | UNIDAD |
|-------------------------------|---|---|----------------------------------|----------------------------|
| Edad | Número de años que ha vivido el paciente hasta el inicio de Romiplostim, | Obtenido de historia clínica y hojas de seguimiento | Cuantitativa/ Discreta | Años |
| Sexo | Descripción genotípica del sujeto que lo define como hombre o mujer | Obtenido de historia clínica y hojas de seguimiento | Cualitativa/ Dicotómica | Hombre o mujer |
| Plaquetas | Número de plaquetas al inicio de la enfermedad y durante cada evaluación que se realice en el paciente. Se identifica mediante citometría hemática y se mide en miles por mm ³ | Obtenido de expediente clínico y hojas de seguimiento | Cuantitativa/ Discreta | Miles por milímetro cúbico |
| Máximo de plaquetas alcanzado | Valor más alto de plaquetas posterior al inicio de Romiplostim, independientemente del tiempo de tratamiento. Se identifica mediante citometría hemática y se mide en miles por mm ³ | Obtenido de expediente clínico y hojas de seguimiento | Cuantitativa/ Discreta | Miles por milímetro cúbico |
| Tratamiento previo | Tratamiento médico (primera línea) que haya recibido el paciente previo a recibir el tratamiento a estudiar (Romiplostim) | Obtenido de expediente clínico y hojas de seguimiento | Cualitativa/ Nominal/ Polinómica | Nombre del tratamiento |

| | | | | |
|-----------------------------|---|---|----------------------------------|--|
| Hemorragia | Pérdida sanguínea a través de cualquier sitio, de los principales son vía digestiva, urinaria, mucosa oral o nasal, conjuntival, o bien hemorragias mayores tales como en sistema nervioso central, retroperitoneal o hematomas gigantes. | Obtenido de expediente clínico y hojas de seguimiento | Cualitativa/ Ordinal | Leve, moderada o severa |
| Hospitalizaciones | Número de hospitalizaciones relacionadas a eventos hemorrágicos severos. | Obtenido de expediente clínico | Cuantitativa/ Discreta | Número de veces |
| Frotis de Sangre periférica | Los hallazgos del primer frotis de sangre periférica al diagnóstico. Se describirán características cualitativas y cuantitativas para establecer hallazgos normales o no. | Obtenido de expediente clínico y hojas de seguimiento | Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica | Normal/ anormal |
| Médula ósea | Los hallazgos de la médula ósea obtenida mediante aspirado directo. Se describirán características cualitativas y cuantitativas para establecer hallazgos normales o no. | Obtenido de expediente clínico y hojas de seguimiento | Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica | Normal/ anormal |
| Tipo de TIP | Se describe de acuerdo a la clasificación clínica: <ul style="list-style-type: none"> • De reciente diagnóstico, diagnosticada en los últimos tres meses. • Persistente, la que ha durado de 3 a 12 meses. • Crónica, la que ha permanecido durante más de 12 meses. | Obtenido de expediente clínico y hojas de seguimiento | Cualitativa/ Nominal/ Politómica | De reciente diagnóstico/ persistente/ crónica |
| Respuesta alcanzada | Respuesta parcial: plaquetas $\geq 50,000$ y más de dos veces la cuenta basal determinada en dos ocasiones consecutivas, más ausencia de hemorragia Respuesta Completa: plaquetas $\geq 100,000$ determinada en dos ocasiones consecutivas, más ausencia de hemorragia | Obtenido de expediente clínico y hojas de seguimiento | Cualitativa/ Ordinal/ Politómica | Respuesta parcial / Respuesta completa / Sin respuesta |

| | | | | |
|-------------------------------|---|---|----------------------------------|--------------|
| | Sin respuesta: Cuenta plaquetaria < 50,000 o incremento menor al doble de la cuenta basal, o con hemorragia | | | |
| Pérdida de respuesta completa | Cuenta plaquetaria < 100,000, medida en dos ocasiones con más de un día de intervalo, hemorragia o ambas | Obtenido de expediente clínico y hojas de seguimiento | Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica | Sí/no |
| Pérdida de respuesta parcial | Cuenta plaquetaria < 50,000 o hemorragia | Obtenido de expediente clínico y hojas de seguimiento | Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica | Sí/no |
| Resistencia | Es la falla o pérdida de la respuesta después de esplenectomía o necesidad de tratamiento para sostener una cuenta plaquetaria >30,000. Debe confirmarse excluyendo otras causas de trombocitopenia | Obtenido de expediente clínico y hojas de seguimiento | Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica | Sí/no |
| Duración de TIP | Tiempo desde el diagnóstico hasta la evaluación | Obtenido de expediente clínico y hojas de seguimiento | Cuantitativa/ Discreta | Años y meses |
| Duración con Romiplostim | Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la evaluación | Obtenido de expediente clínico y hojas de seguimiento | Cuantitativa/ Discreta | Años y meses |
| Complicaciones | Complicaciones médicas asociadas al tratamiento | Obtenido de expediente clínico y hojas de seguimiento | Cualitativa/ Nominal/ Polinómica | Sí/no |

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Se realizó el estudio por medio de la revisión de expedientes (físico y electrónico) de pacientes con TIP, que ya se encontraban o en algún momento recibieron tratamiento con Romiplostim y en seguimiento en el CMN “20 de Noviembre”, en el periodo de enero 2018 a diciembre 2022. En ningún momento se aplicó o inició tratamiento a ningún paciente, únicamente se tomaron los datos de pacientes que ya se encontraban con indicación y aprobación para su uso de acuerdo al criterio de médico tratante.

METODOLOGÍA DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se obtuvo el nombre y registro de los pacientes con diagnóstico de TIP de la base de datos del servicio de Hematología del CMN “20 de Noviembre”, se revisó: la Base de Datos del Servicio de Hematología, los expedientes físico y electrónico para la obtención de las variables descritas y completar hoja de recolección de datos (anexo 1).

Se utilizó el programa estadístico SPSS v23.0 para Windows y el análisis descriptivo se realizó con medidas de tendencia central, principalmente mediana y media, y se establecieron valores mínimos y máximos; en las medidas de dispersión se utilizó el rango estadístico; también se establecieron porcentajes de frecuencia. Se utilizó Tau (τ) de Kendall (b) para establecer la correlación de variables cuantitativas.

ASPECTOS ÉTICOS.

Dado que se trata de un estudio retrolectivo, realizado en una población no vulnerable, que consiste en la revisión de datos a través del expediente clínico y evaluación de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, como fue en este caso, la extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml, por lo que el riesgo de investigación se clasificó como de riesgo mínimo de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Este estudio se considera “Sin riesgo”, ya que se revisaron los datos plasmados en expediente y hojas de seguimiento de pacientes con diagnóstico de la enfermedad de estudio que ya se encontraban bajo tratamiento con el fármaco especificado, siendo además importante recalcar el beneficio que conlleva este estudio para conocer la dinámica del tratamiento y su respuesta en el paciente que en el futuro, nos permitirá establecer algoritmos de tratamiento basados en los resultados e iniciar la búsqueda de posibles terapias alternativas, en caso de que no fuese una opción adecuada.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el desarrollo de este proyecto no representó ningún riesgo adicional a la salud de los participantes, ya que establece como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio, clasificándolo en categorías.

Este proyecto se agrupa dentro de la categoría de **Investigación sin riesgo**, que son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta

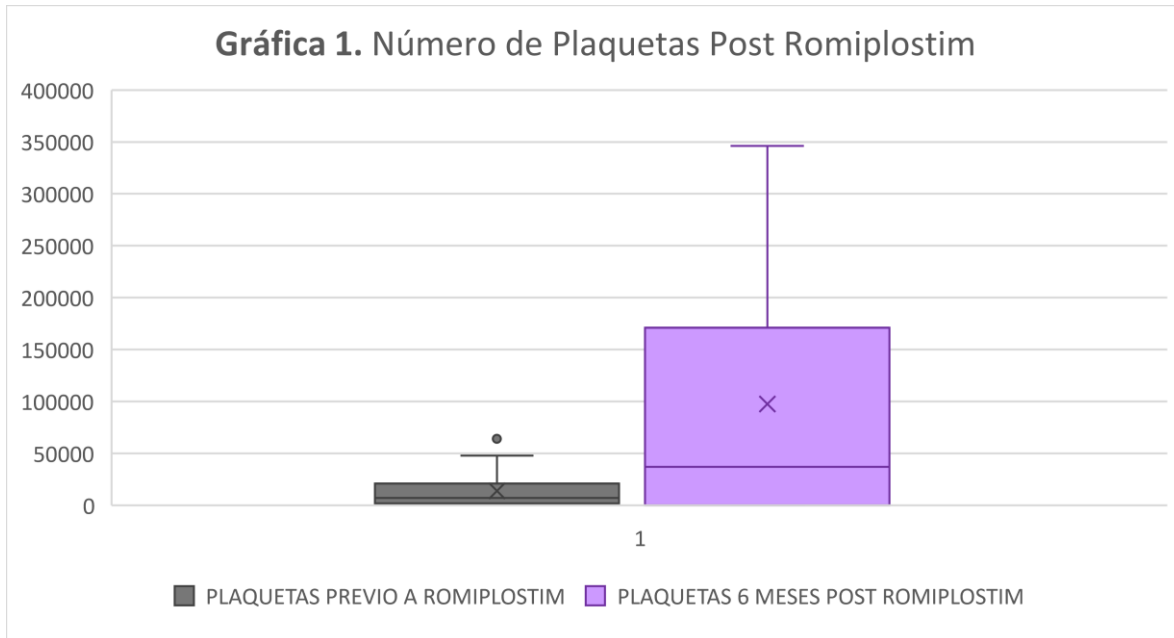
RESULTADOS

Se revisaron expedientes de 28 pacientes con aprobación para el uso de Romiplostim, sin embargo únicamente se concluyó la revisión y se incluyeron a análisis 20 pacientes (n=20), ya que los demás correspondían a TIP secundaria, y aun cuando se había aprobado de forma inicial el tratamiento con Romiplostim, se suspendió al iniciar manejo de la causa desencadenante, incluyendo en el análisis únicamente a los 20 pacientes diagnosticados con TIP refractaria a otros tratamientos, atendidos en el CMN “20 de Noviembre” de enero 2018 a diciembre 2022. **(Tabla 2)** Se observó una mediana de edad al diagnóstico de 60 años (con un mínimo de edad de 14 años a un máximo de 82 años), donde el 70% corresponde al sexo femenino (n=14).

Tabla 1. Tabla de características de los pacientes

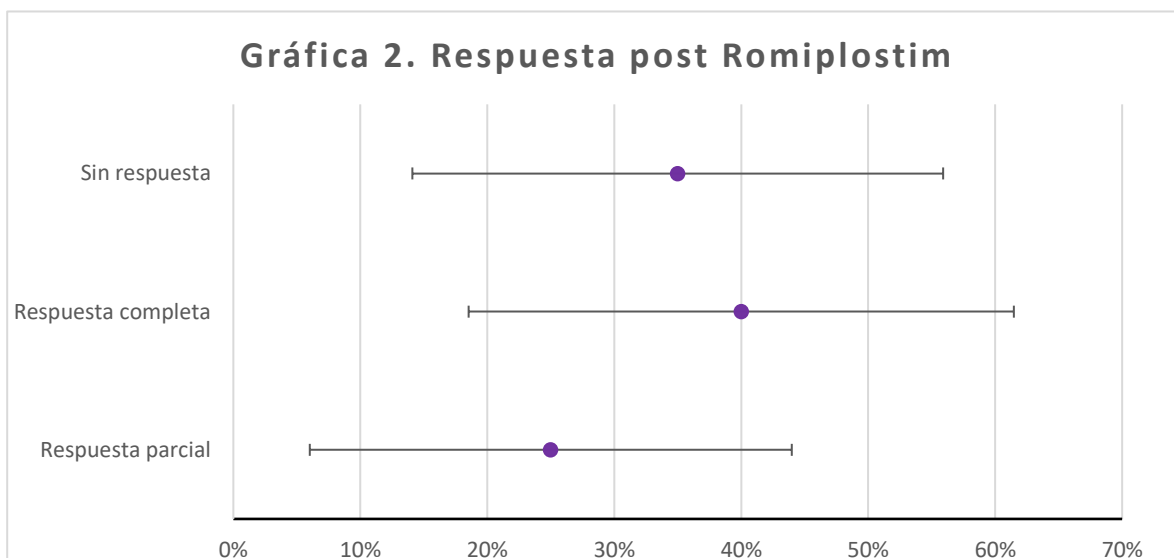
| Características | Descriptivos |
|---|-----------------------------|
| Total de pacientes n(%) | 20 (100%) |
| Edad al diagnóstico en años. Mediana (mínimo – máximo) | 60 (14-82) |
| Sexo n(%): | |
| Hombre | 6 (30 %) |
| Mujer | 14 (70%) |
| Hemoglobina al diagnóstico. Mediana (mínimo – máximo) | 13.0 g/dL (6.9 – 16.2 g/dL) |
| Alteraciones al diagnóstico n(%): | |
| Frotis de sangre periférica | 15 (75%) |
| Aspirado de médula ósea | 13 (65%) |
| Clasificación previa de la TIP n(%): | |
| Sin respuesta | 11 (55%) |
| Pérdida de la respuesta parcial | 4 (20%) |
| Pérdida de la respuesta completa | 3 (15%) |
| Resistencia a tratamiento | 2 (10%) |
| Número de líneas previas a Romiplostim n(%): | |
| Una línea previa | 7 (35%) |
| De 2 a 3 líneas | 8 (40%) |
| Más de tres líneas | 5 (25%) |
| Uso de esteroides en primera línea n(%): | 16 (80%) |
| Más de un tipo de esteroide | 5 (25%) |
| Prednisona | 8 (40%) |
| Metilprednisolona | 3 (15%) |
| Hidrocortisona | 1 (5%) |
| Deflazacort | 1 (5%) |
| Dexametasona | 3 (15%) |
| Tratamientos usados previo a Romiplostim n(%): | |
| Inmunoglobulina | 11 (55%) |
| Danazol | 8 (40%) |
| Rituximab | 4 (20%) |
| Azatioprina | 5 (25%) |
| Esplenectomía | 2 (10%) |
| Eltrombopag | 7 (35%) |

La cifra plaquetaria en la citometría hemática al diagnóstico tuvo una mediana de 7 000/mm³, siendo la menor de 1 000/mm³ y la mayor de 64 000/mm³. La medición a los 6 meses posteriores al inicio de Romiplostim, mostró una mediana de 165 000/mm³, (con un mínimo de 8 000 – y un máximo de 346 000/mm³) **(Gráfica 1)**, con un tiempo de respuesta aproximado de dos meses (con un intervalo aproximado de tiempo de 0-10 meses), por lo que también determinamos la cifra plaquetaria máxima alcanzada, independientemente del tiempo de inicio de Romiplostim, que correspondió a una mediana de 201 000/mm³, (con un mínimo de 2 000 – y un máximo de 1 200 000/mm³). Con un coeficiente de correlación (Tau de Kendall) entre el número de plaquetas previo a Romiplostim y 6 meses posterior a su uso es de 0.467 (p= 0.027).

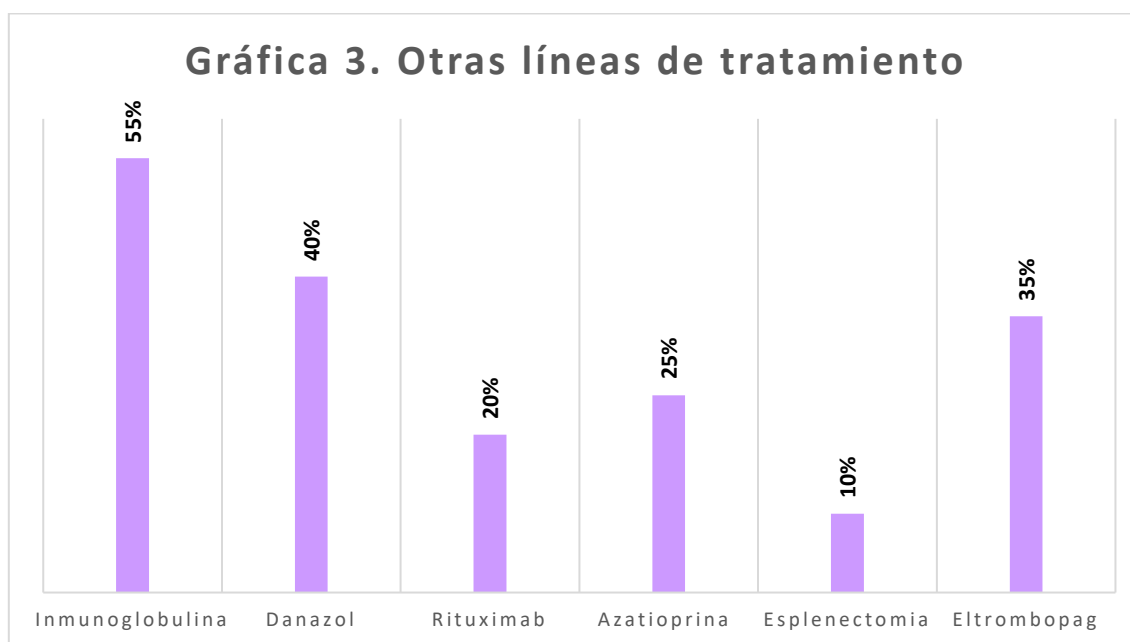


Al diagnóstico un 75% de pacientes tenían alteraciones en el frotis de sangre periférica (trombocitopenia) y 65% en el aspirado de médula ósea (incremento en número de megacariocitos totales, disminución en el tamaño o algunos con displasia).

De forma inicial, previo a su uso, un 55% (n=11) de las TIP se clasificaron como TIP sin respuesta, un 20% (n=4) como pérdida de la respuesta parcial, 15% (n=3) como pérdida de la respuesta completa, y 10% (n=2) como resistentes a tratamiento. La dosis inicial de Romiplostim fue de 250 mcg/bimensual en un 50%, 250 mcg/semanas en un 40% y 500 mcg/bimensual. El 65% de pacientes (n=13) alcanzaron algún tipo de respuesta, correspondiendo a un 25% de Respuesta parcial (IC= 6.02% - 43.98%) y un 40% de Respuesta Completa (IC= 18.53% - 61.47%), con el uso de Romiplostim, siendo que el 35% (IC= 14.10% - 55.90%), no presentaron ningún tipo de respuesta al uso de Romiplostim (**Gráfica 2**); en todos los pacientes se decide el inicio de Romiplostim porque se había observado refractariedad en el 55% (n=11), siendo las otras indicaciones, hemorragias severas que comprometían la vida y en donde se necesitaba un incremento probado y rápido de la cifra plaquetaria, intolerancia al tratamiento con esteroides, desabasto en fármaco previo, entre otras causas, no relacionadas a refractariedad.



En cuanto al manejo previo, el Romiplostim no está aprobado como primera línea, por lo que se analizó el número de líneas previas a su uso, encontrando que el 35% (n=7) tenían una línea de tratamiento previa, 40% (n=8) habían utilizado de 2 a 3 líneas y el 25% (n=5) más de tres líneas previas a Romiplostim. Con respecto a la primera línea, 80% (n=16) uso esteroides y hubo un 20% (n=4) que utilizó más de un tipo de esteroide. En orden de frecuencia, se utilizaron: prednisona (40%), metilprednisolona (15%), hidrocortisona (5%), deflazacort (5%), dexametasona (15%). En cuanto a los otros fármacos usados previo a Romiplostim, fueron: Inmunoglobulina (55%), Danazol (40%), Rituximab (20%), Azatioprina (25%), esplenectomía (10%), y Eltrombopag (35%) (**Gráfica 3**).



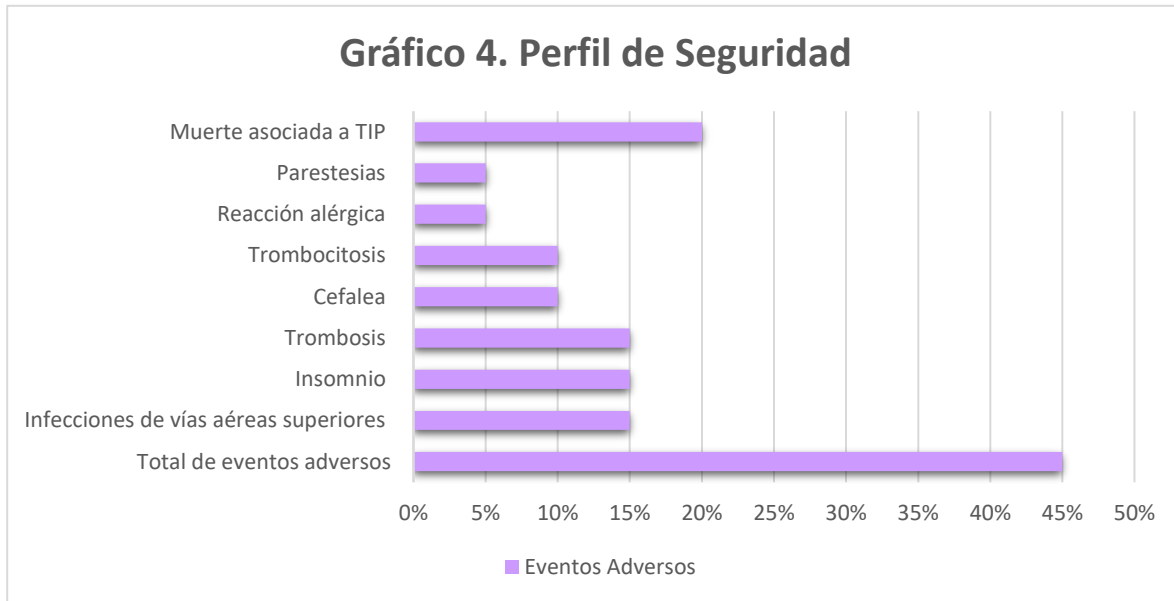
El número de eventos hemorrágicos promedio después del inicio de Romiplostim fue de 2 (rango de 8 eventos), con un predominio del 70% (n=14), en piel y mucosas, y un 20% presentaba más de un sitio de hemorragia a la vez; el número de hospitalizaciones relacionadas a eventos hemorrágicos severos posterior al inicio del medicamento fue de aproximadamente una por paciente (con rangos de 5 hospitalizaciones) (**Tabla 3**).

Tabla 3. Tabla de complicaciones

| Características | Descriptivos |
|--|--------------|
| Numero de eventos de hemorragia (mínimos y máximos) | 2 (0-8) |
| Sitios de Hemorragia n(%): | |
| Piel y mucosas | 14 (70%) |
| Tubo digestivo | 1 (5%) |
| Más de un sitio de sangrado | 4 (20%) |
| Numero de hospitalizaciones (mínimos y máximos) | 1 (0-5) |

Observamos que un 45% (n=9) de los pacientes bajo tratamiento con Romiplostim tuvieron algún tipo de efecto adverso (**Gráfica 4**). Sin embargo, no se encontró información para definir los grados de toxicidad de los efectos adversos descritos, únicamente se logró establecer cuales era, y entre las cuales se encontraban distribuidas de la siguiente manera: cefalea 10%, reacción alérgica en un 5%, infecciones de vías aéreas superiores e insomnio en un 15%, parestesias en un 5%, trombosis un 15%, trombocitosis solo en un 10%, y finalmente en cuanto a los pacientes que fallecieron (n=8), sólo la mitad (n=4) tuvieron una causa de muerte asociada directamente a la trombocitopenia, siendo redundante el patrón donde a pesar del uso de romiplostim, presentaron hemorragias tan graves que ocasionaron la muerte dentro de los primeros días,

donde el 87.5% fallecieron en los primeros días o semanas, sin alcanzar un mes de tratamiento, (rango de 13 meses).



DISCUSIÓN

En el estudio obtuvimos una muestra total de 20 pacientes en tratamiento con romiplostim, diagnosticados con TIP de 2018 a 2022 (incidencia de 60 pacientes en total y 12 casos nuevos por año), y que habían sido refractarios a una o más líneas de tratamiento previamente (**8**), la incidencia de TIP registrada de forma global es de aproximadamente 2 a 4 casos por cada 100 000 personas, con una aproximado de 12 pacientes por año en nuestro centro (**20**).

Se observó una mediana de edad al diagnóstico de 60 años, donde el 70% corresponde al sexo femenino, esta información coincide con los datos epidemiológicos recientes que, si bien sugieren que la incidencia en adultos es prácticamente igual en ambos sexos, tiene una predilección por el sexo femenino en los pacientes que presentan una TIP entre los 30 y los 60 años de edad. (**25**)

La cifra plaquetaria en la citometría hemática previo al inicio de Romiplostim tuvo una mediana de 7 000/mm³, sin embargo, cabe mencionar que una gran cantidad de pacientes, se encontraban con una cifra plaquetaria menor a 10 000/mm³. En la medición a los 6 meses posteriores al inicio de Romiplostim, observamos incremento importante con una mediana de 165 000/mm³, con un tiempo de respuesta de dos meses (con un mínimo de respuesta de 0 meses a un máximo de 10 meses), por lo que también determinamos la cifra plaquetaria máxima alcanzada, independientemente del tiempo de inicio de Romiplostim, que correspondió a una mediana de 201 000/mm³, (2 000 – 1 200 000/mm³), semejando una pérdida de respuesta.

Sin embargo, se buscó establecer la asociación entre el incremento plaquetario a los 6 meses y el uso de Romiplostim, encontrando significancia entre estas dos variables, lo que sostiene que el Romiplostim si logra un incremento sostenido en la cifra plaquetaria a pesar de las aparentes disminuciones encontradas, lo cual puede obedecer a que debía buscarse un ajuste de dosis para que se mantuvieran en respuesta, pero sin

arriesgar al paciente a efectos adversos como la trombocitosis, lo que puede generar disminución en la cifra plaquetaria, lo cual está ampliamente reportado en la literatura, como un efecto esperado al momento del retiro o desescalación de dosis de todos los AR-TPO, e incluso se sugiere la búsqueda de anticuerpos específicos contra el Romiplostim en pacientes poco respondedores **(22, 24)**.

El número de eventos hemorrágicos promedio después del inicio de Romiplostim fue de 2, con rango de 0 hasta 8 eventos hemorrágicos, con predominio del 70% (n=14), en piel y mucosas, 20% presentaba más de un sitio de hemorragia a la vez, los cuales van en relación con el número de hospitalizaciones requeridos por eventos severos posterior al inicio del medicamento, que fue de una por paciente. Es importante mencionar que debido a que las hemorragias en pacientes con TIP varían en un rango importante en cuanto a severidad y frecuencia de paciente a paciente, el Romiplostim solo está completamente aprobado su uso para segunda línea de tratamiento, sin embargo recientemente se han brindado recomendaciones en las guías, que mencionan que deben tomarse en cuenta como tratamiento de primera línea en casos de sangrado que pongan en peligro la vida; por un lado el Grupo de Trabajo Europeo sugiere que los Análogos del Receptor de Trombopoyetina (AR-TPO) o rituximab pueden ser considerados junto con corticosteroides en ausencia de una respuesta significativa al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y transfusión de plaquetas en un paciente tratado con corticosteroides **(26)**. Del mismo modo, el Informe de Consenso Internacional sugiere que el uso de un AR-TPO debe ser considerado para pacientes con diagnóstico reciente de PTI en casos de sangrado que ponga en peligro la vida, si la hemostasia no se ha logrado después de aplicar las medidas mencionadas anteriormente **(2)**.

En la población estudiada, hubo varias pautas de manejo, con dosis iniciales de acuerdo a lo recomendado en la mitad de los paciente, sin embargo también presentamos datos de que a la otra mitad se les otorgaron dosis de 3-4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de Romiplostim, debido a que la dosis total del vial es aprovechada al inicio para no desechar una parte del fármaco, por los altos costos y necesidad de incrementar cifra plaquetaria a la brevedad; y aunque se ha observado que una dosis inicial de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ es capaz de inducir respuestas rápidas, de hasta un 93% de los pacientes respondiendo de forma parcial en un tiempo medio de 2.1 semanas de tratamiento, de acuerdo a datos de ensayos clínicos recientes, los pacientes que recibieron romiplostim a una dosis semanal de 3-4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, mostraron una respuesta plaquetaria mayor que los que (recibieron placebo o tratamiento estándar). Tanto en pacientes con TIP ≤ 1 año (74%, 204/277 vs 18%, 6/34) como para pacientes con TIP > 1 año (71%, 450/634 vs 9%, 8/92) **(27, 28)**.

Se ha establecido en numerosas publicaciones un tiempo medio desde el diagnóstico de TIP hasta el inicio de Romiplostim de 2.2 meses, con recuentos plaquetarios medios de $20 \times 10^9/\text{l}$, con un número medio de meses con respuesta plaquetaria ($\geq 50 \times 10^9/\text{l}$) de 11 meses,**(27)** lo cual es similar a lo reportado por nosotros, con una mediana de tiempo en meses desde el diagnóstico, hasta el inicio de Romiplostim de 1 mes; el tiempo aproximado de respuesta en los pacientes que lograron algún tipo de respuesta (n=13) fue de 2 meses.

Al diagnóstico un 75% de pacientes tenía alteraciones en el frotis de sangre periférica, y 65% en el aspirado de médula ósea, y no otorgaba ningún cambio en cuando la dosis inicial o el tiempo de inicio de tratamiento; lo cual respalda la opinión general de que el estudio de la médula ósea no debe realizarse de forma rutinaria, sobre todo cuando nos encontramos ante una TIP típica y ha de reservarse su realización para pacientes con características particulares (mayores de 60 años, previo a la esplenectomía, hallazgos atípicos en frotis o mala respuesta al tratamiento,), o cuando sospechamos otra patología hematológica asociada, para lo cual la utilidad radica en la realización complementaria del aspirado y otros estudios complementarios (biopsia de hueso, estudio citogenético y una citometría de flujo) que permitan un abordaje integral **(4, 29)**.

Sólo un 65 % de pacientes alcanzaron algún tipo de respuesta, correspondiendo a un 25% de Respuesta parcial y un 40% de Respuesta Completa al uso de Romiplostim, con un 35% de pacientes que no lograron alcanzar ningún tipo de respuesta; en ensayos clínicos, se ha observado que los pacientes que recibieron romiplostim también tuvieron mejores resultados en medidas de respuesta más rigurosas (por ejemplo, respuesta plaquetaria $\geq 75\%$ o $\geq 90\%$ de las mediciones, o respuesta durante ≥ 6 semanas), y hubo poca diferencia entre aquellos con TIP ≤ 1 año frente a > 1 año **(27)**.

A pesar de la respuesta alcanzada previo a su uso, en todos los pacientes se decide el inicio de Romiplostim porque se había observado refractariedad en un 55%, siendo las otras indicaciones, hemorragias severas que comprometían la vida y en donde se necesitaba un incremento probado y rápido de la cifra plaquetaria, intolerancia al tratamiento con esteroides, desabasto en fármaco previo, entre otras causas, no relacionadas a refractariedad. Se ha observado en múltiples estudios que un número significativo de pacientes tratados con AR-TPO lograron una remisión duradera después de suspender el tratamiento, inicialmente se habló de remisión sin tratamiento (TFR) en TIP crónica de larga duración, logrando tasas de 29% después de suspender el AR-TPO durante una mediana de 13.5 meses, o 48% por 6 meses, pero sin determinar qué tanto de ese porcentaje correspondía a remisiones espontáneas, por lo que un estudio controlado con suspensión programada de Romiplostim, demostró una TFR de 32% con mediana de 27 semanas, que permitió la aprobación de la FDA en 2019 para extender el uso de romiplostim a pacientes con PTI recién diagnosticada y persistente (dentro de los 3-12 meses posteriores al diagnóstico) en adultos después de una respuesta insuficiente a corticosteroides e inmunoglobulina intravenosa. **(30, 31)**

En cuanto al manejo previo, el Romiplostim no está aprobado como primera línea, por lo que se analizó el número de líneas previas a su uso, encontrando que el 35% (n=7) tenían una línea de tratamiento previa, 40% (n=8) habían utilizado de 2 a 3 líneas y el 25% (n=5) más de tres líneas previas a Romiplostim.

Observamos que la primera línea, se mantiene en concordancia con guías internacionales, ya que un 80% de los pacientes inicio el manejo de primera línea con esteroides, e incluso hubo un 20% que utilizo más de un tipo de esteroide, probablemente debido a disponibilidad o urgencia de aplicación, o vía disponible. Las recomendaciones actuales, y guías, mantienen como opción de primera línea a los glucocorticoides, preferentemente prednisona, durante 3-4 semanas, con la subsecuente disminución progresiva; este esquema de tratamiento se prefiere en vez de tratamientos más cortos, pues la respuesta es más duradera con tratamientos más prolongados; nuestro centro se adapta a estas recomendaciones, ya que también podemos reportar que en orden de frecuencia, los esteroides que se utilizaron fueron: prednisona (40%), metilprednisolona (15%), hidrocortisona (5%), deflazacort (5%), dexametasona (15%). **(32)**

En cuanto al tiempo idóneo para la administración o pautas de tapering, en los tratamientos de primera línea, no se ha logrado un consenso en el tiempo de duración, por lo que observamos que algunas guías recomiendan que el tratamiento con corticosteroides debe ser reducido gradualmente y detenido a las 6-8 semanas, incluso en aquellos que responden al tratamiento. **(27)** Lo estipulado por el Consenso Internacional sobre TIP reconoció que un pequeño grupo de pacientes que responden de manera estable podría beneficiarse con una dosis diaria baja de corticosteroide (≤ 5 mg), sin embargo, a largo plazo, la toxicidad de los corticosteroides suele superar sus beneficios **(2)**.

La guía japonesa recomienda un tratamiento con prednisolona durante 2-4 semanas antes de reducir gradualmente durante 8-12 semanas, para suspender la administración en pacientes que alcancen un recuento plaquetario $\geq 100 \times 10^9/l$ o continuar con una terapia de mantenimiento (prednisolona ≤ 10 mg/día si se tolera bien) para aquellos que mantienen un recuento plaquetario $>30 \times 10^9/l$ **(33)**. Por otro lado, el Grupo de Trabajo Europeo recomienda tres regímenes en adultos: 1-2 semanas de prednisona o prednisolona oral o intravenosa (luego reducir gradualmente); 1-5 días de metilprednisolona (luego reducir con prednisona); o 4-6 ciclos bisemanales o mensuales de 4 días de dexametasona **(26)**.

En cuanto a los otros fármacos usados previo a Romiplostim, fueron: Inmunoglobulina (55%), Danazol (40%), Rituximab (20%), Azatioprina (25%), esplenectomía (10%), Eltrombopag (35%). Las consideraciones actuales sobre el uso de inmunoglobulina, establecen que puede usarse en conjunto con esteroides, siempre y cuando las complicaciones no sean importantes, ya que esta asociación incrementa el riesgo de las mismas, en comparación con el uso individual y en caso de falla a la misma, debemos considerar continuar con AR-TPO o valorar el beneficio de esplenectomizar al paciente **(2, 4, 26, 33)**, sin embargo, de acuerdo a las pautas de la ASH, después de la terapia inicial con corticosteroides, se puede optar por un AR-TPO o la esplenectomía (siempre que haya pasado ≥ 1 año después del diagnóstico), lo cual es reiterativo en las guías europeas y en la

guía japonesa, ya que si bien, la esplenectomía es una opción viable y adecuada, que puede resultar en una remisión a largo plazo, se considera una opción terapéutica posterior ya que está asociada con complicaciones, incluido un mayor riesgo de infección y trombosis. **(4, 33, 32, 34)**

En cuanto al uso de Romiplostim versus Eltrombopag, es un tema que no compete a esta discusión, pero es importante mencionar que ambos son AR-TPO, con tasas de respuesta similares, un poco más lentas con Eltrombopag, pero prácticamente iguales, ambos bien tolerados, con un rango de complicaciones un poco mayor con Eltrombopag, debido a la hepatotoxicidad asociada y trombosis relacionada a AR-TPO, por lo que no es competencia de esta tesis extender la discusión sobre este tema, aunque sería de interés realizar un estudio que los compare en poblaciones institucionales similares y sobre todo en pacientes con pérdida de respuesta o refractariedad a tratamiento. **(34, 35, 36, 37)**

En lo que respecta al perfil de seguridad, observamos que un 45% de los pacientes bajo tratamiento con Romiplostim tuvieron algún tipo de efecto adverso asociado, de las cuales, llama la atención la trombosis y la trombocitosis, ya que lo reportado en la literatura actual, establece que existe preocupación de que el romiplostim, al igual que otros AR-TPO, pueda aumentar aún más el riesgo de complicaciones trombóticas/tromboembólicas, ya que se ha observado en diversos ensayos clínicos, una incidencia de eventos trombóticos/tromboembólicos al año del 6% con romiplostim, pero sin diferencias estadísticamente significativas en comparación con placebo **(38)**.

Y aunque nuestra incidencia hallada, fue de 15% en 5 años, más baja que lo reportado, el riesgo trombótico debe tenerse en cuenta en pacientes que reciben terapia con AR-TPO y presentan factores de riesgo significativos, como síndrome antifosfolipídico, tromboembolismo previo, uso concomitante de estrógeno/progesterona (o sus derivados/sintéticos), edad avanzada, obesidad o inmovilización, En algunos casos, se recomienda la profilaxis para la trombosis (por ejemplo, en pacientes sometidos a cirugía, incluida la esplenectomía) **(38, 39, 42)**.

Finalmente documentamos un 20% de muertes asociada directamente a la trombocitopenia, ya que los pacientes que fallecieron por causas relacionadas a la TIP, a pesar del uso de romiplostim, debido a que tuvieron hemorragias tan graves que ocasionaron la muerte dentro de los primeros días, no alcanzando en muchas ocasiones ni un mes de tratamiento o incluso falleciendo posterior a la primera dosis. Como es sabido en la TIP, la hemorragia severa (grado 3 o superior) es la principal asociada a mortalidad, y uno de los objetivos del Romiplostim es disminuir este riesgo, ya que en los estudios fase 3 se ha observado como un desenlace menos común en el grupo tratado con romiplostim en comparación con el grupo tratado con placebo (7% frente a 12%) u otras terapias. **(3, 30, 41)**

Es necesario ante los datos encontrados en esta población pequeña, continuar esta línea de investigación, ya que puede ampliarse el tiempo de seguimiento y el número de pacientes evaluados, para establecer de forma adecuada la utilidad real de su indicación, y eficacia en mantener cifras plaquetarias en periodos prolongados de tiempo, debe darse seguimiento a estos pacientes para determinar el tiempo que se mantiene la respuesta, ya que de acuerdo a lo encontrado en este protocolo, podemos decir que es una opción de utilidad, por la eficacia que permite para el manejo de nuestros pacientes con TIP, pudiendo en un futuro considerarse su uso tanto en primera como en segunda línea.

Las decisiones, con respecto a la elección y el inicio de la terapia de segunda línea en la TIP, deben ser tomadas caso por caso y en común acuerdo por médico y paciente, buscando como objetivo minimizar los efectos secundarios relacionados con el tratamiento y maximizar la respuesta al mismo; siempre buscando de igual manera, minimizar el impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y cuidadores.

CONCLUSIONES.

Las decisiones, con respecto a la elección y el inicio de la terapia de segunda línea en la TIP, deben ser tomadas caso por caso y en común acuerdo por médico y paciente, buscando como objetivo minimizar los efectos secundarios relacionados con el tratamiento y maximizar la respuesta al mismo; siempre buscando de igual manera, minimizar el impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y cuidadores.

El romiplostim es una opción segura y eficaz para el manejo de TIP en segunda línea, ya que el manejo inicial con esteroides y otras terapias recomendadas sigue siendo adecuada y mucho más accesible para la mayoría de los centros e instituciones públicas. Existe asociación entre el uso de Romiplostim y el incremento de la cifra plaquetaria, lo que nos brinda una opción valiosa en casos donde la TIP se encuentra en refractariedad y/o resistencia a otros tratamientos, ya que permite un inicio inmediato en comparación con otras opciones, como la esplenectomía que si bien es otra opción eficaz, las guías recomiendan que se debe esperar un año para considerar esta opción, y el riesgo de complicaciones es mayor.

Esta acción rápida también se mantiene lo suficiente para permitir a los pacientes mantener sus actividades de la vida diaria en un perfil aceptable, observando que los pacientes que alcanzan respuesta son los que parecen mantenerla, mientras los que no logran responder adecuadamente a la terapia con Romiplostim no alcanzarán respuesta a pesar de esperar el tiempo recomendado, e incluso encontrando en este último grupo a los pacientes fallecidos en este estudio.

El perfil de seguridad del Romiplostim es excelente, y las complicaciones asociadas a su uso son prácticamente nulas; al mejorar la cifra plaquetaria también observamos que las hospitalizaciones asociadas a hemorragias severas no aumentan y aunque requiere atención especial el riesgo trombótico, no se ha demostrado como un factor relevante para desaconsejar su uso en ninguna guía, pero que tiene sentido considerar al usar cualquier AR-TPO; sin embargo es mucho más preocupante el riesgo de muerte asociado a hemorragias severas en el paciente con TIP y cifras muy disminuidas de plaquetas.

Es por esto que Romiplostim representa una opción rápida en acción y aplicación para el manejo urgente de estas condiciones, otorgando así, al médico y paciente la seguridad de que a la brevedad se observara un incremento plaquetario, ya que como se ha comentado previamente, el Romiplostim permite respuestas por lo menos parciales que disminuyen el riesgo de hemorragia severa o muerte, y mantiene dicha respuesta a los 6 meses.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Solomon, CG.; Cooper, N; Ghanima, W. Immune Thrombocytopenia. *NEJM*, 2019. 5; 381(10), 945–955.
2. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(22):3780-3817.
3. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008 Feb 2; 371 (9610): 395-403
4. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et, al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019. 10;3(23):3829-3866
5. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol* 2009; 83:83-89.
6. Claudio-Campos, K., Duconge, J., Cadilla, C. L., & Rúaño, G. Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes in US Hispanics. *Drug metabolism and personalized therapy*, 2015. 30(2), 87–105.
7. Meillón-García LA, García-Chávez J, Gómez-Almaguer D, Gutiérrez-Espíndola GR, Martínez-Murillo C. Trombocitopenia inmune primaria (TIP) del adulto en México: características nacionales y su relación con la literatura internacional. *Gac Med Mex*. 2014; 150:279-88.
8. López-Hernández MA, Medina-Guzmán L, Alvarado-Ibarra M, Álvarez-Vera JL. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria. Experiencia en un solo hospital. *Med Int Méx* 2015;31:3-12.
9. Consolini R, Costagliola G, Spatafora D. The Centenary of Immune Thrombocytopenia-Part 2: Revising Diagnostic and Therapeutic Approach. *Front Pediatr*. 2017 Aug 21;5:179
10. Diagnóstico y Tratamiento de Trombocitopenia Inmune Primaria. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2019.
11. Arnold DM, Nazy I, Clare R, Jaffer AM, Aubie B, Li N, Kelton JG. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood Adv*. 2017 Nov 28;1(25):2414-2420
12. Schoettler ML, Graham D, Tao W, Stack M, Shu E, Kerr L, Neufeld EJ, et al. Increasing observation rates in low-risk pediatric immune thrombocytopenia using a standardized clinical assessment and management plan. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 May;64(5)
13. George JN. Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2006 Aug;4(8):1664-72.
14. Terrell DR, Neunert CE, Cooper N, Heitink-Pollé KM, Kruse C, Imbach P, Kühne T, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia (ITP): Current Limitations in Patient Management. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Nov 30;56(12):667
15. Alvarado-Ibarra M, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Amador-Pérez AO y col. Trombocitopenia inmunitaria primaria. Consenso 2016 por hematólogos del ISSSTE. *Rev Hematol Mex*. 2016 octubre;17(4):268-286.
16. Ghanima W, Khelif A, Waage A, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9978):1653–1661.
17. Marangon M, Vianelli N, Palandri F, Mazzucconi MG, Santoro C, Barcellini W, Fattizzo B, Volpetti S, Lucchini E, Polverelli N, Carpenedo M, Isola M, Fanin R, Zaja F. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol*. 2017 Apr;98(4):371-377.
18. Parrondo, J., Grande, C., Ibáñez, J., Palau, J., Páramo, J. A., & Villa, G. Evaluación económica del tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria crónica refractaria con agonistas del receptor de la trombopoyetina. *Farm Hosp*, 2013 37(3), 182-191.
19. Carlos-Rivera F, Guzmán-Caniupan JA, Alva-Esqueda M, Aubry de Maraumont T, Camacho-Cordero LM. Evaluación económica de la administración de agonistas del receptor de trombopoyetina en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria en México. *Hematol Méx* 2022; 23 (1):

- 17-27.
20. Keating GM. Romiplostim: a review of its use in immune thrombocytopenia. *Drugs* 2012; 72:415-435.
 21. Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized phase III clinical trial. *Int J Hematol* 2011 Jul; 94 (1): 71-80
 22. INN.Nplate.Romiplostim de la Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. Consultado el 06.08.22 en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08497005/FT_08497005.html#1-nombre-del-medicamento
 23. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010 Nov 11; 363 (20): 1889-99
 24. Nplate: EPAR-Ficha de información de producto de la European Medicines Agency; con última actualización el 06.diciembre.2021, consultado el 06.08.22 en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nplate>.
 25. Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic experience in 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: multicentric trial of the Cooperative Latin American Group on hemostasis and thrombosis. *Blood*. 1984;64(6):1179-83
 26. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, et al. Immune thrombocytopenia – Current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, OGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat*. 2018;41(Suppl):51–30
 27. Lozano M L, Godeau B, Grainger J, Matzdorff A, Rodeghiero F, Hippenmeyer J, et al.. Romiplostim in adults with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia. *Expert Review of Hematology*. 2020;13(12), 1319–1332.
 28. Newland A, Godeau B, Priego V, et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br J Haematol*. 2016;172 (2):262–273
 29. Eysenbach G, Wyatt J. Using the internet for surveys and health research. *J Med Internet Res*. 2002;4(2):e13
 30. Chen, F., McDonald, V., & Newland, A. (2021). Experts’ review: the emerging roles of romiplostim in immune thrombocytopenia (ITP). *Expert Opinion on Biological Therapy*, 1–11.
 31. Zaja F, Carpenedo M, Baratè C, Borchiellini A, Chiurazzi F, Finazzi C, et al. Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: Real-world recommendations. *Blood Reviews*, 2019;100647.
 32. Godeau, B, Chevret S, Varet B, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a 31 randomized, multicenter trial. *Lancet*. 2002;359(9300):23-9.
 33. Kashiwagi H, Kuwana M, Hato T, et al. Reference guide for management of adult immune thrombocytopenia in Japan: 2019 Revision. *Int J Hematol*. 2020;111(3):329–351
 34. Nam CH, Byun JM, Shin DY, Hong J, Kim I, Yoon SS, Koh Y. Romiplostim plus danazol as salvage treatment for eltrombopag refractory immune thrombocytopenia: a retrospective pilot study. *Blood Res*. 2021 Sep 30;56(3):202-204.
 35. Bidika E, Fayyaz H, Salib M, Memon AN, Gowda AS, Rallabhandi B, Cancarevic I. Romiplostim and Eltrombopag in Immune Thrombocytopenia as a Second-Line Treatment. *Cureus*. 2020 Aug 21;12(8):e9920
 36. Gilbert MM, Grimes AB, Kim TO, Despotovic JM. Romiplostim for the Treatment of Immune Thrombocytopenia: Spotlight on Patient Acceptability and Ease of Use. *Patient Prefer Adherence*. 2020 Jul 22;14:1237-1250.
 37. Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T, Liebman H, Lee S, Wojdyla M, Vredenburg M, Cuker A. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: A multicentre US study. *Br J Haematol*. 2022 May;197(3):359-366.
 38. Boyle S, White RH, Brunson A, et al. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013;121(23):4782–4790.
 39. Al-Samkari H, Kuter DJ. Optimal use of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719841735.
 40. Zaja F, Barcellini W, Cantoni S, et al. Thrombopoietin receptor agonists for preparing adult patients

with immune thrombocytopenia to splenectomy: results of a retrospective, observational GIMEMA study. *Am J Hematol.* 2016;91(5):E293–5.

41. Mahevas M, Fain O, Ebbo M, et al., The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. *Br J Haematol.* 165(6): 865–869. 2014
42. Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? *Am J Hematol.* 2016;91(1):39–45.

ANEXOS

Anexo 1: hoja de recolección de datos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

| VARIABLE | Paciente: |
|--------------------------------|-----------|
| <i>Edad</i> | |
| <i>Sexo</i> | |
| <i>Diagnóstico inicial</i> | |
| <i>Tratamiento previo</i> | |
| <i>Plaquetas cifra inicial</i> | |
| <i>Plaquetas cifra 3 m</i> | |
| <i>Plaquetas cifra 6 m</i> | |
| <i>Plaquetas cifra 12 m</i> | |
| <i>Hemorragia</i> | |
| <i>Biopsia de hueso</i> | |
| <i>FSP</i> | |
| <i>Médula ósea</i> | |
| <i>Tipo de TIP</i> | |
| <i>Inicio de Romiplostim</i> | |
| <i>Esplenectomía</i> | |
| <i>Otro tratamiento</i> | |
| <i>Tipo de respuesta</i> | |
| <i>Fecha de cierre</i> | |
| <i>Complicaciones</i> | |