

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA DE RESIDENTADO MEDICO Y ESPECIALIZACIÓN



**EFFECTIVIDAD DE ELTROMBOPAG EN PÚRPURA
TROMBOCITOPÉNICA INMUNE CRÓNICO/REFRACTARIO EN EL
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL
PERIODO SETIEMBRE 2016 – MAYO 2021**

**PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OPTAR POR EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

PRESENTADO POR JANET IVONNE RODRIGUEZ GASTELO

ASESORES

**GLORIA CHUMPITAZ ANCHIRAICO, GABRIELA VIDAL
SENMACHE**

LIMA-PERÚ 2021

INDICE

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

| | |
|---|---|
| 1.1. Descripción de la realidad problemática..... | 4 |
| 1.2. Formulación del problema..... | 5 |
| 1.3. Objetivos..... | 5 |
| 1.4. Justificación..... | 6 |
| 1.5. Limitaciones..... | 7 |
| 1.6. Viabilidad..... | 7 |

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

| | |
|--|----|
| 2.1. Antecedentes de la investigación..... | 8 |
| 2.2. Bases teóricas..... | 12 |
| 2.3. Definiciones conceptuales..... | 15 |
| 2.4. Hipótesis..... | 15 |

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

| | |
|--|----|
| 3.1. Tipo de estudio..... | 17 |
| 3.2. Diseño de la investigación..... | 17 |
| 3.3. Población y muestra..... | 17 |
| 3.4. Operacionalización de variables..... | 20 |
| 3.5. Técnicas de recolección de datos. Instrumentos..... | 22 |
| 3.6. Técnicas para el procesamiento de la información..... | 22 |
| 3.7. Aspectos éticos..... | 23 |

CAPÍTULO IV: RECURSOS Y CRONOGRAMA

| | |
|----------------------|----|
| 4.1. Recursos..... | 24 |
| 4.2. Cronograma..... | 24 |

| | |
|-------------------------------|----|
| 4.3. Presupuesto..... | 25 |
| REFERENCIAS BLIOGRÁFICAS..... | 26 |
| ANEXOS | 30 |

CAPITULO I

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Descripción de la realidad problemática

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la destrucción incrementada y producción subóptima de plaquetas. La característica principal de esta enfermedad es la aparición de sangrado mucocutáneo evidenciado hasta en 2/3 de la población⁽¹⁾ teniendo un curso benigno; pero en casos más severos produce sangrado en órganos vitales, principalmente a nivel cerebral; por lo que es una enfermedad con alta morbimortalidad si no es diagnosticada a tiempo, repercutiendo en la calidad de vida de los pacientes⁽²⁾⁽³⁾; además de haberse demostrado que los pacientes con PTI tienen mayor tiempo hospitalario, con mayores costos⁽⁴⁾.

La gran mayoría de pacientes pueden ser tratados con las terapias convencionales de primera línea como glucocorticoides o inmunoglobulina humana⁽⁵⁾, pero existen pacientes que no responden al tratamiento de manera eficaz, llegando a la cronicidad hasta en un 70 a 80% al año^(1,2), requiriendo nuevas terapias para disminuir el riesgo de sangrado, como la esplenectomía, rituximab y otras drogas ya aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) como los agonistas receptores de trombopoyetina en el 2008 o inmunosupresores^(6,7). Estas estrategias terapéuticas pueden reducir la destrucción de plaquetas, pero la eficacia de algunas drogas o de la esplenectomía pueden ser limitadas y podrían tener serios efectos adversos.

En el Perú, si bien es cierto los agonistas receptores de trombopoyetina, como eltrombopag, están autorizados para el tratamiento de PTI; en el Seguro Social de Salud - Essalud se encuentran autorizados como tratamiento para pacientes con PTI refractario a esplenectomía y otras líneas previas como inmunosupresores⁽⁸⁾, sin posibilidad de utilizarlos como tratamiento de segunda línea según lo pautado en diversos estudios y guías de recomendaciones para el manejo y tratamiento de PTI^(2,9), dentro de los

cuales se ha demostrado su buena eficacia y es una alternativa oportuna para el paciente que no desea la esplenectomía como opción terapéutica.

1.2. Formulación del problema

¿Es el uso de eltrombopag eficaz en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune crónico/refractario en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo setiembre 2016-mayo 2021?

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo principal

Determinar si el uso de eltrombopag mejora el recuento plaquetario y resuelve los síntomas y signos secundarios a púrpura trombocitopénica inmune crónico/refractario en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo setiembre 2016-mayo 2021.

1.3.2. Objetivos específicos

1. Determinar las características sociodemográficas y clínicas basales de los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune.
2. Determinar el tiempo de respuesta mediante el recuento plaquetario a los 1°, 6°, 12°, 24°, 36°, 56° mes de tratamiento con eltrombopag.
3. Determinar cuántos y cuáles fueron los tratamientos previos recibieron los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune.
4. Determinar si se utilizó un tratamiento concomitante a eltrombopag en los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune.
5. Determinar qué dosis de eltrombopag requirieron los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune como dosis inicial y de mantenimiento.

6. Determinar si los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune presentaron falla de respuesta al tratamiento con eltrombopag en relación a la dosis administrada y tiempo de tratamiento.
7. Determinar el tiempo del uso de eltrombopag antes de la suspensión en pacientes con respuesta al tratamiento.
8. Determinar el tiempo de remisión libre de tratamiento y la recaída posterior a la suspensión de eltrombopag en los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune.
9. Determinar las reacciones adversas más frecuentes del uso de eltrombopag en los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune.
10. Determinar tasa de abandono de eltrombopag en los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune.

1.4. Justificación

A nivel mundial, la prevalencia de púrpura trombocitopénica inmune (PTI) en adultos es de 9,5 a 10 por 100 000 personas, con una tasa de incidencia de 2 a 4 casos por 100 000 personas al año, a predominio de sexo femenino, y en adultos mayores con distribución similar⁽¹⁰⁾. Algunos logran remisión de la enfermedad espontáneamente o con tratamiento hasta en un 40% al año del diagnóstico y un 60% a los 3 años aproximadamente⁽²⁾.

En el Perú, se ha evidenciado que los factores de riesgo más asociados a refractariedad fueron pacientes mayores a 60 años y un recuento plaquetario menor 10 000/mm³⁽¹¹⁾. Por ello, los pacientes con estadio crónico, o los dependientes de corticoides a dosis bajas o aquellos pacientes en recaída posterior a la primera línea de tratamiento, nuevamente presentan un síndrome purpúrico asociado a sangrado de mucosas y, en casos más severos, puede tener alta mortalidad si no se realiza un buen control de la enfermedad⁽¹²⁾. Además, se ha evidenciado que los pacientes con diagnóstico de PTI tienen 1,6 veces más riesgo de tener tromboembolismo, complicando el manejo del paciente por el alto riesgo de sangrado^(2,6); afecta la calidad de vida y secundario a un sangrado

mayor, pueden presentar secuelas, principalmente neurológicas; por lo que es fundamental dar el tratamiento oportuno.

Por lo tanto, este estudio busca determinar si el uso de eltrombopag en los pacientes adultos con diagnóstico de PTI crónico o refractario, que requieren nueva línea de tratamiento, es eficaz para lograr una remisión o remisión completa. Con ello, podría valorarse y contribuir, con información relevante, sobre el uso de los agonistas receptores de trombopoyetina como segunda línea de tratamiento en el futuro.

1.5. Limitaciones

Pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmune con buena respuesta a primera línea de tratamiento o a esplenectomía, pautada por el Instituto de Evaluación y Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) o que hayan recibido como primera o segunda línea de tratamiento eltrombopag en otra institución.

1.6. Viabilidad

El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins es un centro de referencia a nivel nacional y presenta una alta incidencia de casos de púrpura trombocitopénica inmune debut y en tratamiento. Además, el hospital cuenta con la logística y financiamiento suficiente para brindar tratamiento especializado de acuerdo a lo aprobado por el Instituto de Evaluación y Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) para esta enfermedad. Por otro lado, cuenta con la especialidad de Hematología para la detección de casos y tratamiento; un comité de ética para la autorización y ejecución del proyecto sin problemas médico legales.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación

En el 2020, Liu X, et al. realizó un estudio multicéntrico controlado versus placebo, aleatorizado, realizado en 3 etapas: 6 semanas para la 1° etapa, aleatorizado, controlado versus placebo; 2° etapa de 24 semanas; y la 3° etapa de extensión continua. Este estudio evaluó la 2° etapa con la finalidad de evaluar la eficacia y seguridad de eltrombopag en pacientes con PTI crónico. En la 1° etapa fueron 2 grupos: 100 pacientes recibieron eltrombopag y 50 pacientes recibieron placebo evidenciándose mejoría a corto plazo del recuento plaquetario. En esta 2° etapa se encontró que la mediana del recuento plaquetario fue mantenida entre 41 000 a 80 000/mm³. La mayoría de los pacientes en ambos grupos lograron recuentos plaquetarios $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$ y ≥ 2 veces el recuento plaquetario inicial con el tratamiento de eltrombopag. Globalmente, 32% alcanzaron recuento plaquetario $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ en más del 75% de la evaluación del recuento plaquetario, con tendencia a un menor riesgo de sangrado menor y mayor comparado con la clínica inicial durante la 2° etapa del estudio. Entre los pacientes que recibieron más de un tratamiento para PTI al inicio del estudio; el 70,4% en el grupo de eltrombopag y el 40% en el grupo de placebo redujo o suspendió permanentemente más de un tratamiento para PTI. El estudio concluyó que eltrombopag tiene buena eficacia a largo plazo y respuesta sostenida con buena tolerabilidad en los pacientes con PTI crónico⁽¹³⁾.

Jaime-Perez J, et al. en el año 2020 publicó un estudio retrospectivo para evaluar el resultado el tratamiento y predictores de cronicidad en 175 pacientes con PTI estratificados en 2 grupos: niños menores 16 años y adultos mayores de 16 años, con un seguimiento de 10 años. se evaluó la respuesta al tratamiento clasificándose como repuesta completa y respuesta, según el uso de esteroides, esplenectomía, rituximab y eltrombopag. Los factores de riesgo para desarrollar PTI crónico fueron determinados por regresión múltiple, análisis multivariado, con $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Se obtuvo en el grupo de 123 adultos que 57,7% fueron mujeres; la respuesta al tratamiento de primera línea en total fue de 86,18%, con respuesta completa de 43,42% y de respuesta en

42,76%. Además, la respuesta inicial a esteroides fue del 83,9%: rituximab asociado a altas dosis de dexametasona fue del 87,2%; eltrombopag asociado a altas dosis de dexametasona fue del 90,9%. Los niños recibieron inmunoglobulina endovenosa presentando remisión al 100%, 9 niños que estuvieron en observación remitieron espontáneamente. El 15,21% de niños y 28,3% de los adultos tuvieron pérdida de respuesta con una mediana de seguimiento de 15,95 meses y 4,07 meses respectivamente. La progresión crónica fue de 30,76% en el grupo de niños y 37,39% en el grupo de los adultos, teniendo como factores de riesgo la edad ≥ 6 años en niños [HR 4,33; IC 95% (1,052 – 17,842), $p = 0,042$] y recuento plaquetario $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ [HR 5,05; IC 95% (1,71 – 14,96), $p = 0,003$] en el análisis univariado y multivariado. El estudio concluye que el curso clínico y los resultados del tratamiento para PTI son heterogéneos y es necesario mayor investigación para confirmar los factores predictores de cronicidad y con ello mejorar el manejo del PTI y la calidad de vida del paciente⁽¹⁴⁾.

Puavilai et al. realizó una revisión sistemática y metaanálisis en el 2019 de 14 ensayos clínicos controlados y aleatorizados para demostrar la eficacia del tratamiento en pacientes con PTI. Se eligió a pacientes con PTI persistente en segunda línea de tratamiento que contaran con la respuesta plaquetaria, conteo plaquetario, sangrado y eventos adversos. Se obtuvo que la respuesta plaquetaria con eltrombopag y romiplostim fue mejor versus placebo, pero sin ventaja significativa [RR 1,10, IC 95% (0,46 – 2,67)], y ambos agonistas receptores de trombopoyetina fueron mejores versus rituximab con un RR 4,56, IC 95% (1,56 – 10,94) para eltrombopag y un RR 4,13 (1,56 – 10,94). Para el conteo plaquetario, romiplostim fue superior versus eltrombopag, rituximab y la combinación de agonistas receptores de trombopoyetina con rituximab. Se evidenció que los eventos adversos más frecuentes sucedieron con rituximab asociado a agonistas receptores de trombopoyetina, seguido de rituximab, eltrombopag y romiplostim. Se concluyó que romiplostim tenía mejor equilibrio entre la eficacia al corto plazo y los eventos adversos, y que ambos agonistas receptores de trombopoyetina tienen una buena eficacia y seguridad⁽¹⁵⁾.

En el 2019, Çekdemir, et al. publicó un estudio multicéntrico, cohorte, retrospectivo de 7 años, sobre la eficacia de eltrombopag en 285 pacientes con PTI crónico refractario de 55 centros hospitalarios en Turquía. La respuesta al tratamiento fue evaluada de acuerdo al recuento plaquetario como respuesta completa (plaquetas $> 100\ 000/\text{mm}^3$), respuesta parcial (plaquetas $30\ 000 - 100\ 000/\text{mm}^3$ o que duplique el recuento inicial), no respuesta (plaquetas $< 30\ 000/\text{mm}^3$); características clínicas y efectos adversos. En la cohorte se obtuvo que el promedio de edad al diagnóstico fue de 43,9 años con una tasa de respuesta global fue 86,7%. Se evidenció que la respuesta completa fue de 63,8% y en adultos mayores de 60 a 80 años de 83%; respuesta parcial 22,8%; solo 13,4% de pacientes no tuvieron respuesta a eltrombopag. Además, se demostró que eltrombopag incrementó significativamente el recuento plaquetario a la 1°, 2°, 3°, 4° y 8° semana de tratamiento ($p < 0,001$); sin embargo, a medida que aumentaba el tiempo necesario para la respuesta parcial o completa, la respuesta al tratamiento se reducía significativamente. El tiempo para alcanzar los niveles máximos de plaquetas posterior al tratamiento fue variable (entre 1 a 202 semanas). Los efectos secundarios más frecuentes fueron: cefalea 21,6%, fatiga 13,7%, hepatotoxicidad 11,8%, trombosis 5,9%; los cuales se relacionaron cuanto mayor era el recuento de plaquetas máximo posterior al tratamiento con eltrombopag ($p = 0,004$). El estudio concluye que eltrombopag es seguro y efectivo incluso en poblaciones adultas mayores, siendo necesario un monitoreo estrecho de la respuesta al tratamiento y efectos adversos⁽¹⁶⁾.

Zhang et al., en el 2018, realizó una revisión sistemática de 9 ensayos controlados aleatorizados versus placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de los agonistas receptores de trombopoyetina (romiplostim y eltrombopag) en los pacientes con PTI. Los objetivos fueron demostrar la tasa de respuesta global y, evaluar resultados como seguridad, respuesta duradera, sangrado. Se obtuvo que eltrombopag y romiplostim pueden ser equivalentes en eficacia y seguridad en relación a respuesta global [RR = 0,98; IC 95%, CI: 0,79 - 1,21], la duración a la respuesta del tratamiento [RR = 0,47; IC 95%, CI: 0,08 - 2,81], y la incidencia de sangrado [RR = 1,15; IC

95%, CI: 0,52 - 2,57]. En conclusión, ambos tratamientos son óptimos como terapia de segunda línea y deben ser prescritos teniendo en cuenta el costo y las comorbilidades de cada paciente⁽¹⁷⁾.

Depré F, et al. en el 2018 publicó un estudio observacional retrospectivo de 20 años. Se evaluó 400 pacientes con diagnóstico de PTI crónico, con el objetivo de determinar la eficacia y tolerabilidad de tratamientos convencionales versus las nuevas drogas usadas para PTI. El estudio evaluó: género, edad, peso, comorbilidad, riesgo de sangrado. Se obtuvo que el tratamiento no fue requerido en un 25% durante la observación; el 75% restante requirió tratamiento y de ellos, el 59% respondió y toleró prednisolona, 32% presentó respuesta a azatioprina, 49% a eltrombopag, 59% a romiplostim, 75% a inmunoglobulina, y 60% a dexametasona. Solo el 6% presentó remisión sostenida con varias drogas; y lo que se sometieron a esplenectomía, 60% alcanzaron remisión. Solo 2 pacientes permanecieron refractarios a pesar del tratamiento quirúrgico y drogas usadas. En el estudio se concluye que ninguna de las drogas usadas en el tratamiento de PTI es invariablemente seguras y efectivas. La respuesta, la duración de la respuesta, la intolerabilidad, y el curso de la enfermedad es impredecible; por lo que es necesario tomar decisiones para cada paciente según su realidad⁽¹⁸⁾.

En el 2017, se publicó un estudio de Wong, et al. denominado estudio EXTEND, sobre seguridad y eficacia a largo plazo de eltrombopag en 302 pacientes con PTI crónico/refractario. Se realizó un seguimiento promedio de 2,37 años. Se obtuvo que la mediana de recuento plaquetario aumentó a 50 000/mm³ o más en la segunda semana de tratamiento y fueron sostenidas durante el tiempo de seguimiento. En general, 259 pacientes (85.8%) alcanzaron respuesta al menos en 1 oportunidad sin necesidad de medicación de rescate, y 133 pacientes (52%) alcanzaron respuesta continua de 25 semanas a más. La respuesta fue menor en pacientes que tuvieron recuento de plaquetas \leq 15 000/mm³ o tuvieron tratamientos previos con o sin esplenectomía. El 34% de 101 pacientes que recibían tratamiento concomitante para PTI, discontinuaron al menos 1 o más medicamentos. El riesgo de sangrado, según la clasificación de la Organización Mundial de la

Salud (OMS), disminuyó de 57% a 16% en el primer año. Existieron pocos eventos adversos e infrecuentes, como: eventos hepatobiliares, cataratas, trombosis venosa profunda, infarto cerebral, cefalea y mielofibrosis. Las tasas de eventos adversos más comunes (hepatobiliares 15% y tromboembólicos 6%) no aumentaron durante el tiempo de tratamiento con eltrombopag mayor a 1 año. Por lo tanto, el estudio concluye que eltrombopag es efectivo en el tratamiento y mantenimiento a largo plazo del recuento plaquetario $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$, reduce el riesgo de sangrado⁽¹⁹⁾.

Mazza P, et al. en el 2016 realizó un estudio retrospectivo, multicéntrico sobre el uso de agonistas receptores de trombopoyetina en 124 pacientes con PTI crónico. Se utilizó romiplostim en 55 pacientes (44,3%) y eltrombopag en 69 pacientes (55,6%). Se obtuvo que la edad promedio, tiempo del diagnóstico de PTI hasta el tratamiento con agonistas receptores de trombopoyetina, número de líneas de tratamiento previa fueron similares en ambos grupos. La tasa de respuesta global fue de 80% para romiplostim y 94,2% para eltrombopag, con una duración de respuesta y tiempo de respuesta similar. La tasa de respuesta de ambos agonistas en pacientes no esplenectomizados fue mayor versus los pacientes esplenectomizados ($p < 0,05$). La duración de la respuesta promedio fue de 3 meses para romiplostim y 15 meses para eltrombopag. La causa más frecuente de recaída fue la suspensión del medicamento, con mayor prevalencia en el grupo que recibió romiplostim en un 20% versus 7,2% de eltrombopag. Con respecto a los eventos adversos, se evidenció en 2 y 3% para romiplostim y eltrombopag respectivamente. El estudio concluye que ambos agonistas receptores de trombopoyetina son efectivos en la mayoría de pacientes con PTI crónico que han fallado a diversas líneas de tratamiento⁽²⁰⁾.

2.2. Bases teóricas

La púrpura trombocitopénica inmune es una enfermedad hematológica adquirida, caracterizada por trombocitopenia (recuento plaquetario $< 100\ 000/\text{mm}^3$) secundaria a una destrucción acelerada ^(1,21); convirtiéndose en una enfermedad de exclusión en ausencia de otras causas asociadas a

trombocitopenia. El PTI tiene un alto riesgo de morbimortalidad [RR 2,3; IC 95% (1,8 - 3)]⁽¹²⁾, que va desde un sangrado mucocutáneo como: petequias, equimosis, gingivorragia, epistaxis, sangrado gastrointestinal, hematuria; hasta progresar a un sangrado que compromete la vida del paciente, como la hemorragia cerebral, con una frecuencia de 1,4% en adultos y 0,4% niños, principalmente cuando el recuento plaquetario es $< 10\ 000/\text{mm}^3$ y en pacientes con un tiempo de enfermedad desde el diagnóstico mayor a 12 meses⁽²²⁾.

El PTI tiene una incidencia de 3,3 casos/100 000 personas a nivel mundial, con una prevalencia de 9.5 casos/100 000 en adultos. La edad de presentación es multimodal: en la niñez, entre los 20 a 40 años a predominio femenino y mayores de 60 años con similar incidencia en ambos géneros^(23,24).

Los mecanismos que promueven la aparición de PTI son complejos y poco entendibles, pero se conoce que los anticuerpos antiplaquetarios juegan un rol importante en la fisiopatología, donde destaca la alteración principalmente de las células T foliculares esplénicas, las cuales actúan como inductores de la proliferación y diferenciación de células B autorreactivas^(10,23). Estas células producen autoanticuerpos plaquetarios de la inmunoglobulina G y reaccionan a diversos receptores plaquetarios como la glicoproteína IIb/IIIa, Ib/IX; y menor proporción, a glicoproteína IV y V, Ia/IIa. Estos autoepítopes inducen la lisis celular mediante el secuestro plaquetario a nivel esplénico con posterior fagocitosis mediado por los macrófagos mononucleares, reaccionando con el complejo de autoanticuerpos de la fracción constante y receptores gamma RIIA. Por otro lado, las células T CD8 también contribuyen a la trombocitopenia a través de una mayor apoptosis. Recientemente se ha descubierto que los receptores de Ashwell-Morell⁽²⁵⁾, receptor de asialoglicoproteína predominantemente expresado en los hepatocitos, han mostrado un rol importante en la depuración de plaquetas mediante la unión al anticuerpo de la glicoproteína Ib α ; reduciendo la vida media plaquetaria. Adicionalmente, los megacariocitos en la médula ósea son incapaces de producir plaquetas normalmente, exacerbando la trombocitopenia

mediante dos mecanismos: la respuesta autoinmune contra los megacariocitos y el nivel de eritropoyetina insuficiente para estimular la producción de los mismos^(26,27).

Según la última actualización del International Working Group, se clasifica según la duración⁽¹⁰⁾:

- PTI de diagnóstico reciente: < 3 meses
- PTI persistente: de 3 a 12 meses
- PTI crónico: > 12 meses
- PTI severo: sangrado relevante que requiere tratamiento o requiere intervenciones adicionales o aumento de dosis del tratamiento

El principal propósito en el tratamiento de PTI es controlar y prevenir el sangrado, manteniendo el recuento plaquetario en valores seguros. Los pacientes pueden lograr remisión espontánea en un 25% pero un 75% llegará a requerir tratamiento continuo⁽¹⁸⁾. En primera línea de tratamiento se encuentran los corticoides como la dexametasona con dosis de 40mg por 4 días de 1 a 3 ciclos y prednisona 1mg/kg por 2 a 4 semanas, donde se demostró que la dexametasona tiene mayor tasa de remisión versus prednisona a corto plazo, pero a largo plazo ambos tienen similar respuesta. Otras drogas como la inmunoglobulina endovenosa, en dosis de 1-2 g/kg por 3 días, también es efectiva para el manejo a corto plazo. Si a pesar de ello, no se logra una respuesta adecuada, existen tratamientos de segunda línea como rituximab, agonistas receptores de trombopoyetina como eltrombopag y romiplostim con un 70-80% de efectividad; y el tratamiento quirúrgico que es la esplenectomía. Existen otros inmunosupresores más potentes como azatioprina, ciclofosfamida, vincristina, ciclosporina, que ayudan a prolongar la remisión del paciente. Sin embargo, a pesar de los tratamientos previamente descritos, algunos pacientes no logran la remisión completa o no responden al tratamiento, siendo refractarios.

De acuerdo al tratamiento recibido, la Sociedad Americana de Hematología (ASH) clasificó la respuesta al tratamiento⁽⁶⁾:

- Respuesta temprana: recuento plaquetas $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$ y al menos el doble del recuento inicial de plaquetas a la semana
- Respuesta inicial: recuento plaquetas $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$ y al menos el doble del recuento inicial de plaquetas en el 1° mes
- Respuesta duradera: recuento plaquetas $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$ y al menos el doble del recuento inicial de plaquetas a los 6 meses
- Remisión: recuento de plaquetas $> 100\ 000/\text{mm}^3$ a los 12 meses
- Corticoide-dependiente: requerimiento continuo de prednisona > 5 mg/día (o equivalente de corticoides) o cursos frecuentes de corticoides para mantener recuento plaquetario $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$ y/o evitar sangrado.

2.3. Definiciones conceptuales

- Púrpura trombocitopénica inmune: desorden hemorrágico autoinmune resultado de la destrucción plaquetaria y la inhibición de la producción de plaquetas⁽²⁾.
- Púrpura trombocitopénica inmune crónica: desorden hemorrágico autoinmune resultado de la destrucción plaquetaria y la inhibición de la producción de plaquetas, con duración de 3 a 12 meses desde el diagnóstico⁽¹⁰⁾.
- Púrpura trombocitopénica inmune crónico refractario: desorden hemorrágico autoinmune resultado de la destrucción plaquetaria y la inhibición de la producción de plaquetas, que a pesar del tratamiento de primera y segunda línea con requerimiento de aumento de dosis y asociado a esplenectomía, persiste síntomas mucocutáneos o hemorragias severas⁽²⁸⁾.

2.4. Hipótesis

2.4.1. Hipótesis nula

No se evidencia eficacia del uso de eltrombopag como tratamiento en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune crónico/refractario

durante el seguimiento en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

2.4.2. Hipótesis alterna

Se evidencia que existe eficacia del uso de eltrombopag como tratamiento en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune crónico/refractario durante el seguimiento en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de estudio

El presente estudio cuantitativo será cohorte retrospectivo, observacional, longitudinal.

3.2. Diseño de investigación

Es un estudio cuantitativo, cohorte retrospectivo, observacional y longitudinal ya que se tomarán la data de todos los pacientes con púrpura trombocitopénica inmune que hayan recibido eltrombopag, desde su aprobación realizado en setiembre 2016 por el IETSI, y se continuará el seguimiento hasta mayo 2021 con el fin de medir la eficacia de eltrombopag al mes, 6, 12, 36 y 56 meses, sin realizarse ninguna intervención experimental. Se aplicarán variables tanto cuantitativas y cualitativas para determinar la las características basales sociodemográficas y clínicas. Por otro lado, se aplicará inferencia estadística según la variable a estudiar.

3.3. Población y muestra

3.3.1. Población

La población de estudio serán todos los pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmune crónico y refractario en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión:

3.3.1.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayor o igual a 18 años con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmune en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins o que hayan sido referidos de otro centro hospitalario.

- Pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmune, al menos por 12 meses por médico hematólogo según criterio clínico y laboratorial.
- Pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmune refractario a una o más líneas de tratamiento, según criterio clínico y laboratorial.
- Pacientes con púrpura trombocitopénica inmune con al menos 4 semanas de tratamiento con eltrombopag prescrito por médico hematólogo del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.
- Pacientes con púrpura trombocitopénica inmune que tengan historia clínica completa y disponible tanto física y/o virtual.
- Pacientes que tengan recuento de plaquetas previo a eltrombopag y posterior a la respuesta.

3.3.1.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con púrpura trombocitopénica inmune menores de 18 años.
- Pacientes con púrpura trombocitopénica inmune secundario a embarazo, enfermedad autoinmune o infeccioso.
- Pacientes con púrpura trombocitopénica inmune que se encuentren en primera línea de tratamiento.
- Pacientes con púrpura trombocitopénica inmune que hayan utilizado eltrombopag como primera línea de tratamiento.
- Pacientes con púrpura trombocitopénica inmune con menos de 4 semanas de tratamiento con eltrombopag.
- Pacientes con púrpura trombocitopénica inmune que no tengan historia clínica completa y disponible tanto física y/o virtual.

- Pacientes que no tengan recuento de plaquetas previas al uso de eltrombopag.

3.3.2. Tamaño de la muestra

No se empleará una muestra. Se incluirá a toda la población que tenga diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmune crónico o refractario a dos o más líneas de tratamiento, tratados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins desde el periodo de setiembre 2016 a mayo 2021.

3.3.3. Selección de la muestra

No aleatorio. Se incluirá a toda la población con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmune crónico o refractario a una línea o más de tratamiento a partir de la fecha de estudio y mediante criterios de inclusión y exclusión.

3.4. Operacionalización de variables

| VARIABLE | DEFINICION CONCEPTUAL | DEFINICION OPERACIONAL | ESCALA DE MEDICION | TIPO DE VARIABLE RELACION Y NATURALEZA | CATEGORIA O UNIDAD |
|-----------------------------------|--|---|--------------------|--|--|
| Edad | Número de años del paciente al diagnóstico | Número de años indicado en la historia clínica | Razón Discreta | Independiente Cuantitativa | Años cumplidos |
| Sexo | Género orgánico | Género señalado en la historia clínica | Nominal Dicotómica | Independiente cualitativa | Femenino = 0 Masculino = 1 |
| Estadio de la enfermedad | Clasificación de la enfermedad desde el debut hasta su progresión: reciente < 3 meses, persistente de 3 12 meses, crónico > 12 meses | Clasificación consignada en la historia clínica | | | Reciente < 3 meses = 0 Persistente 3 – 12meses = 1 Crónico > 12 meses = 2 |
| Hemorragia menor | Sangrado que no compromete la vida del paciente y suele aparecer en piel y mucosas sin disminuir nivel de hemoglobina > 2g/dL; como petequias, equimosis, gingivorragia, epistaxis | Sangrado menor consignado en la historia clínica | Nominal Politómica | Independiente Cualitativa | Petequias = 0 Equimosis = 1 Gingivorragia = 2 Epistaxis = 3 Hematuria = 4 Hematemesis = 5 Melena = 6 |
| Hemorragia mayor | Sangrado sintomático que compromete la vida del paciente afectando una área crítica u órgano (a nivel intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, pericárdica o intramuscular o disminución de hemoglobina > 2g/dL | Sangrado mayor consignado en la historia clínica | Nominal Politómica | Independiente Cualitativa | Intracraneal = 0 Intraocular = 1 Retroperitoneal = 2 Pericárdica = 3 Intramuscular = 4 Hematuria = 5 Hematemesis = 6 Melena = 7 |
| Hemoglobina | Proteína que transporta el oxígeno | Hemoglobina en g/dL obtenida por método automatizado, consignado en historia clínica | Razón Continua | Independiente Cuantitativa | Hemoglobina g/dL |
| Leucocitos | Número de glóbulos blancos en sangre por mm ³ | Leucocitos en sangre por mm ³ consignados en la historia clínica | Razón Continua | Independiente Cuantitativa | Leucocitos/mm ³ |
| Neutrófilos | Tipo de glóbulo blanco en sangre por mm ³ obtenido por método automatizado | Neutrófilo en sangre por mm ³ consignado en historia clínica | Razón Continua | Independiente Cuantitativa | Neutrófilos/mm ³ |
| Linfocitos | Tipo de glóbulo blanco en sangre por mm ³ obtenido por método automatizado | Linfocito en sangre por mm ³ consignado en historia clínica | Razón Continua | Independiente Cuantitativa | Neutrófilos/mm ³ |
| Recuento plaquetario | Número de plaquetas por microlitro medido en la cámara de Neubauer o en un contador automático. | Recuento de plaquetas x 10 ³ /mm ³ consignado en historia clínica | Razón Discreta | Independiente Cuantitativa | > 150 = 0 < 150 = 1 < 100 = 2 < 50 = 3 < 30 = 4 |
| Lactato deshidrogenasa | Enzima tetramérica que, juntamente con la coenzima NAD ⁺ , cataliza la interconversión de lactato y piruvato. | Lactato deshidrogenasa en U/L ya consignado en la historia clínica | Razón Discreta | Independiente Cuantitativa | U/L |
| Aspartato amino transferasa (TGO) | Enzima de la clase de las transferasas que cataliza la conversión de L-aspartato y 2-cetoglutarato en oxaloacetato y L-glutamato. | Aspartato aminotransferasa en U/L ya consignado en la historia clínica | Razón Discreta | Independiente Cuantitativa | U/L |

| | | | | | |
|---|--|--|--------------------|----------------------------|---|
| Alanina Aminotransferasa (TGP) | Enzima que cataliza la conversión de L-alanina y 2-oxoglutarato en piruvato y L-glutamato | Alanina aminotransferasa en U/L ya consignado en la historia clínica | Razón Discreta | Independiente Cuantitativa | U/L |
| Comorbilidades | Trastorno que acompaña a una enfermedad primaria. Implica la coexistencia de dos o más patologías médicas no relacionadas (HTA, DM2, Insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, derrame pleural, EPOC, EPID, entre otras). | Enfermedades consignadas en la historia clínica | Nominal Dicotómica | Independiente Cualitativa | No = 0 Si = 1 |
| Tiempo de seguimiento | Número de meses de los pacientes en el estudio | Número de meses consignado en la historia clínica | Razón Discreta | Independiente Cuantitativa | meses |
| Tiempo de respuesta al tratamiento | Número de meses donde los pacientes han obtenido remisión o remisión completa a eltrombopag | Número de meses con respuesta a eltrombopag consignado en la historia clínica | Razón Discreta | Independiente Cuantitativa | meses |
| Tiempo de remisión libre de tratamiento | Número de meses posterior a la suspensión de eltrombopag | Número de meses posterior al uso de eltrombopag sin recaída de enfermedad consignado en la historia clínica | Razón Discreta | Independiente Cuantitativa | meses |
| Falla de respuesta al tratamiento | Disminución del recuento plaquetario $\leq 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ asociado a sangrado mayor o menor | Número de plaquetas consignado en la historia clínica | Nominal Dicotómica | Independiente cualitativa | No = 0 Si = 1 |
| Tratamiento previo | Medicación administrada de primera línea como glucocorticoides e inmunoglobulina humana o de segunda línea como agentes inmunosupresores, terapia biológica, androgénicos | Tratamiento de primera o segunda línea consignado en la historia clínica | Nominal Dicotómica | Independiente cualitativa | Primera línea = 0 Segunda línea = 1 |
| Tratamiento concomitante | Medicación administrada junto con otro medicamento | Tratamiento de primera o segunda línea consignado en la historia clínica | Nominal Dicotómica | Independiente cualitativa | Primera línea = 0 Segunda línea = 1 |
| Respuesta al tratamiento | Mejoría clínica y/o laboratorio posterior a la administración de tratamiento de primera línea con recuento plaquetario $\geq 30 \times 10^3/\text{mm}^3$, la cual puede ser temprana a los 7 días, respuesta inicial al mes, respuesta duradera a los 6 meses | Mejoría del recuento plaquetario al tratamiento de eltrombopag consignado en la historia clínica | Nominal politómica | Independiente cualitativa | Temprana = 0 Inicial = 1 Duradera = 2 |
| Remisión parcial | Mejoría clínica y/o laboratorio posterior a la administración de tratamiento de segunda línea con recuento plaquetario entre 30 a $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ o que duplique el valor inicial de plaquetas | Mejoría del recuento plaquetario con eltrombopag consignado en la historia clínica | Nominal Dicotómica | Independiente cualitativa | 0 = No 1 = Si |
| Respuesta completa | Mejoría clínica y/o laboratorio posterior a la administración de eltrombopag con recuento plaquetario $\geq 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ y sin | Mejoría del recuento plaquetario y sin manifestación clínica de sangrado mucocutáneo con el uso de eltrombopag | Nominal Dicotómica | Independiente cualitativa | 0 = No 1 = Si |

| | | | | | |
|-------------------------|--|---|--------------------|----------------------------|---|
| | manifestación clínica de sangrado mucocutáneo | consignado en la historia clínica | | | |
| Dosis inicial | Cantidad de medicamento en mg recibido al inicio del tratamiento con eltrombopag | Cantidad de eltrombopag en mg al inicio del tratamiento consignado en historia clínica | Razón Discreta | Independiente Cuantitativa | Mg |
| Dosis de mantenimiento | Cantidad de medicamento en mg durante el uso de eltrombopag | Cantidad de eltrombopag en mg durante el tratamiento consignado en historia clínica | Razón Discreta | Independiente Cuantitativa | mg |
| Recaída | Recuento plaquetario $< 30 \times 10^3/\text{mm}^3$ e inicio de sangrado mucocutáneo o sangrado mayor posterior al tratamiento con eltrombopag | Disminución del recuento plaquetario posterior al tratamiento con eltrombopag consignado en la historia clínica | Nominal Dicotómica | Independiente cualitativa | 0 = No 1 = Si |
| Esplenectomía | Procedimiento quirúrgico que implica la exéresis del bazo | Consignado en la historia clínica | Nominal Dicotómica | Independiente cualitativa | 0 = No 1 = Si |
| Reacciones adversas | Signos y síntomas no esperados secundarios hematológicos y no hematológicos al tratamiento con eltrombopag | Consignado en la historia clínica | Nominal Dicotómica | Independiente cualitativa | 0 = No hematológicas 1 = Hematológicas |
| Abandono de tratamiento | Suspensión de eltrombopag sin indicación médica | Suspensión de eltrombopag sin indicación médica consignado en historia clínica | Nominal Dicotómica | Independiente cualitativa | 0 = No 1 = Si |

3.5. Técnicas de recolección de datos. Instrumentos

Se recolectará los datos mediante el uso de la historia clínica en físico y/o virtual según las variables previamente descritas, los cuales se recopilarán en una ficha para recolección de datos digitalizada en una hoja de Excel para consolidar la información y su posterior procesamiento. (ver anexo 2).

3.6. Técnicas para el procesamiento de la información

Se utilizará una ficha de recolección de datos, de acuerdo a las variables del estudio, asignándose a cada paciente un código de identificación en base a su número de Documento Nacional de Identidad (DNI).

La información será registrada en el programa Microsoft Excel 2016; se usará el programa Infinity y Resulab del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, para obtener información sobre resultados laboratoriales de los pacientes con el fin de buscar datos adicionales pertinentes para el estudio. Posterior a la digitalización de los datos, se generará una copia como control de calidad y ambos archivos estarán con clave que sólo el

investigador conocerá. Al término de la investigación, los archivos serán eliminados para preservar la confidencialidad de los mismos.

Se realizará un análisis estadístico se realizará con el programa SPSS 15. Las variables cuantitativas serán analizadas con estadística descriptiva incluyendo la media y mediana, rangos. El test de Mann-Whitney será usada para comparar variables cuantitativas.

Para el análisis de tiempo de remisión libre de tratamiento y recaída se evaluará con el estimador de Kaplan Meier y se comparará entre los grupos con estadio de PTI crónico versus refractario utilizando test log-rank. Se utilizará $p < 0.05$ para considerar estadísticamente significativo.

3.7. Aspectos éticos

El proyecto será evaluado por el comité de metodología de la Universidad Ricardo Palma y el comité de ética en investigación del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Los datos para este proyecto serán obtenidos de revisión de la historia clínica en físico y/o virtual con la autorización de comité de ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

IV. RECURSOS Y CRONOGRAMA

4.1. Recursos

Recursos Humanos:

- Un investigador
- Dos asesores de proyecto
- Una persona para la tabulación de datos
- Estadista

Recursos materiales:

- Una computadora
- Servicio de fotocopias
- Servicio de impresión de documentos
- Servicio de anillado y encuadernación
- Útiles de escritorio

4.2. Cronograma

| | Julio 2020 | Agosto 2020 | Octubre 2020 | Marzo 2021 | Mayo 2021 | Mayo 2021 |
|--|------------|-------------|--------------|------------|-----------|-----------|
| Elaboración del proyecto | | | | | | |
| Aprobación del comité de investigación y ética del HNERM | | | | | | |
| Inicio del proyecto | | | | | | |
| Segundo control | | | | | | |
| Tercer control | | | | | | |
| Análisis de datos | | | | | | |
| Elaboración del informe final | | | | | | |

4.3. Presupuesto

| | Número | Unidad | Costo unitario (S/.) | Costo total (S/.) |
|--|--------|-----------------------------|----------------------|-------------------|
| Recursos humanos | | | | |
| Investigador | 1 | Horas | 20 | 2 000 |
| Asesor de proyecto | 2 | Horas | 40 | 4 000 |
| Persona para tabulación de datos | 1 | Horas | 5 | 500 |
| Estadista | 1 | Horas | 10 | 1000 |
| Recursos materiales | | | | |
| Computadora(tipeo)* | 1 | computadora portátil | 0 | 0 |
| Impresora* | 1 | impresora en blanco y negro | 0 | 0 |
| Útiles para guardar información | 2 | CD's | 5 | 10 |
| Tinta de impresora | 1 | tinta negra | 60 | 60 |
| Papel bond | 1 | Paquete de 500 hojas | 20 | 20 |
| Anillado | 5 | - | 5 | 25 |
| Útiles de escritorio | 5 | Lapiceros, resaltadores | 15 | 15 |
| Fotocopias | 100 | servicio de fotocopiado | 0.1 | 10 |
| Total | | | 180.10 | 7640 |
| *El investigador cuenta con dicho recurso | | | | |

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Audia S, Mahévas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev.* 1 de junio de 2017;16(6):620-32.
2. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 4 de septiembre de 2019;381(10):945-55.
3. Efficace F, Mandelli F, Fazi P, Santoro C, Gaidano G, Cottone F, et al. Health-related quality of life and burden of fatigue in patients with primary immune thrombocytopenia by phase of disease. *Am J Hematol.* 1 de octubre de 2016;91(10):995-1001.
4. An R, Wang PP. Length of stay, hospitalization cost, and in-hospital mortality in US adult inpatients with immune thrombocytopenic purpura, 2006–2012. *Vasc Health Risk Manag.* 2017;13:15-21.
5. Onisâi M, Vlădăreanu AM, Spînu A, Găman M, Bumbea H. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) - new era for an old disease. *Rom J Intern Med.* 1 de diciembre de 2019;57(4):273-83.
6. 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.* 3 de diciembre de 2019;3(23):3829-66.
7. National Hematology Committee, Sociedad Argentina de Pediatría, Donato H, Bacciedoni V, Rapetti MC, Elena G, et al. Trombocitopenia inmune. Guía de diagnóstico y tratamiento [Guideline for diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia]. *Arch Argent Pediatr.* 1 de diciembre de 2019;117(6):S243-S254.
8. IETSI-EsSalud. Seguridad y eficacia del uso de eltrombopag en púrpura trombocitopénica inmune primaria que ha fracasado a la primera línea de tratamiento. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 010-SDEPFyOTSDETS-IETS1-2016. Lima, Perú; 2016.
9. Kelton JG, Vrbensky JR, Arnold DM. How do we diagnose immune thrombocytopenia in 2018? *Hematology.* 30 de noviembre de 2018;2018(1):561-7.

10. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*. 25 de mayo de 2017;129(21):2829-35.
11. Diaz D. Perfil epidemiológico del PTI en el Hospital Dos de Mayo: 1998 - 2002. [Lima,Perú]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2003.
12. Nørgaard M, Jensen AØ, Engebjerg MC, Farkas DK, Thomsen RW, Cha S, et al. Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Blood*. 31 de marzo de 2011;117(13):3514-20.
13. Liu X, Hou M, Li J, Jin J, Huang M, Ziqiang Yu, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia: stage 2 results from a multicenter phase III study.
14. Jaime-Pérez JC, Aguilar-Calderón P, Jiménez-Castillo RA, Ramos-Dávila EM, Salazar-Cavazos L, Gómez-Almaguer D. Treatment outcomes and chronicity predictors for primary immune thrombocytopenia: 10-year data from an academic center. *Ann Hematol*. 1 de noviembre de 2020;99(11):2513-20.
15. Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, Ingsathit A, McEvoy M, Attia J, et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol*. 2019/08/18 ed. febrero de 2020;188(3):450-9.
16. Çekdemir D, Güvenç S, Özdemirkıran F, Eser A, Toptaş T, Özkocaman V, et al. A Multi-Center Study on the Efficacy of Eltrombopag in Management of Refractory Chronic Immune Thrombocytopenia: A Real-Life Experience. *Turk J Haematol Off J Turk Soc Haematol*. 2019/07/22 ed. 18 de noviembre de 2019;36(4):230-7.
17. Zhang J, Liang Y, Ai Y, Li X, Xie J, Li Y, et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: A systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. *PloS One*. 1 de junio de 2018;13(6):e0198504-e0198504.
18. Depré F, Aboud N, Mayer B, Salama A. Efficacy and tolerability of old and new drugs used in the treatment of immune thrombocytopenia: Results from a long-

term observation in clinical practice. *PLoS One*. 1 de junio de 2018;13(6):e0198184-e0198184.

19. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood*. 7 de diciembre de 2017;130(23):2527-36.

20. Mazza P, Minoia C, Melpignano A, Polimeno G, Cascavilla N, Di Renzo N, et al. The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a “real life” retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP). *Ann Hematol*. 1 de enero de 2016;95(2):239-44.

21. Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 1 de abril de 2017;177(1):39-54.

22. Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 1 de marzo de 2015;13(3):457-64.

23. Godeau B. Immune thrombocytopenic purpura: Major progress in knowledge of the pathophysiology and the therapeutic strategy, but still a lot of issues. *Autoimmune Cytopenias*. 1 de abril de 2014;43(4, Part 2):e47-8.

24. Lucchini E, Fanin R, Cooper N, Zaja F. Management of immune thrombocytopenia in elderly patients. *Eur J Intern Med*. 1 de diciembre de 2018;58:70-6.

25. Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, Vidarsson G, Leebeek FWG, Jansen AJG. Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. *Front Immunol*. 30 de abril de 2018;9:880-880.

26. Li J, Callum JL, Lin Y, Zhou Y, Zhu G, Ni H. Severe platelet desialylation in a patient with glycoprotein Ib/IX antibody-mediated immune thrombocytopenia and fatal pulmonary hemorrhage. *Haematologica*. 2014/02/14 ed. abril de 2014;99(4):e61-3.

27. Monzón Manzano E, Álvarez Román MT, Justo Sanz R, Fernández Bello I, Hernández D, Martín Salces M, et al. Platelet and immune characteristics of

immune thrombocytopaenia patients non-responsive to therapy reveal severe immune dysregulation. *Br J Haematol.* 1 de junio de 2020;189(5):943-53.

28. Miltiados O, Hou M, Bussel JB. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. *Blood.* 13 de febrero de 2020;135(7):472-90.

ANEXOS:

ANEXO 1: Matriz de consistencia

| Tipo de investigación | Pregunta de investigación | Objetivo | Hipótesis | Variables | Tipo y diseño de estudio | Población y muestra | Recolección de datos |
|---|---|---|--|--|---|--|--|
| Efectividad de eltrombopag en Púrpura Trombocitopénica Inmune crónico/refractario en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo setiembre 2016 – mayo 2021 | ¿Es el uso de eltrombopag eficaz en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune crónico/refractario en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo setiembre 2016 - mayo 2021? | Determinar si el uso de eltrombopag mejora el recuento plaquetario y resuelve los síntomas y signos secundarios a púrpura trombocitopénica inmune crónico/refractario en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo setiembre 2016 - mayo 2021. | <p>Hipótesis nula: No se evidencia eficacia del uso de eltrombopag en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune crónico/refractario durante el seguimiento en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.</p> <p>Hipótesis alterna: Se evidencia que existe eficacia del uso de eltrombopag en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune crónico/refractario durante el seguimiento en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.</p> | Edad Sexo Grado de instrucción Estadio de enfermedad Hemorragia menor Hemorragia mayor Hemoglobina Leucocitos Neutrófilos Linfocitos Recuento plaquetario Lactato deshidrogenasa TGO TGP Comorbilidades Tiempo de seguimiento Tiempo de respuesta al tratamiento Tiempo de remisión libre de tratamiento Falla de respuesta al tratamiento Tratamiento concomitante Respuesta al tratamiento Dosis inicial | Estudio cuantitativo, cohorte retrospectivo, observacional, longitudinal. | La población será todos los pacientes con diagnóstico de PTI crónico y refractario que no hayan tenido respuesta a primera línea a más en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Criterios de inclusión: Pacientes \geq a 18 años con diagnóstico de PTI, que tengan al menos 12 meses de tratamiento según criterio clínico y laboratorio, que hayan recibido al menos 4 semanas de eltrombopag y presenten historia clínica completa y disponible tanto física y/o virtual. Criterios de exclusión: Pacientes | Se recolectará los datos mediante el uso de la historia clínica en físico y/o virtual según las variables previamente descritas, los cuales se recopilarán en una ficha para recolección de datos digitalizada en una hoja de Excel para consolidar la información y su procesamiento. |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|--|--|
| | | | | <p>Dosis de mantenimiento</p> <p>Respuesta completa</p> <p>Remisión</p> <p>Recaída</p> <p>Esplenectomía</p> <p>Reacciones adversas</p> <p>Abandono de tratamiento</p> | | <p>con PTI < 18 años, PTI secundario a embarazo, enfermedad autoinmune o infeccioso .</p> <p>Pacientes que estén en 1° línea de tratamiento o que hayan usado eltrombopag como 1° línea de tratamiento.</p> <p>Pacientes con PTI con < 4 semanas de tratamiento con eltrombopag.</p> <p>Pacientes con PTI que no tengan historia clínica completa y disponible tanto física y/o virtual.</p> <p>Pacientes que no tengan recuento de plaquetas previas al uso de eltrombopag.</p> | |
|--|--|--|--|---|--|--|--|

- **ANEXO 2: Instrumento de recolección de datos**

Nombre y apellidos: _____ Edad: _____

Autogenerado: _____ DNI N°: _____

Historia clínica N°: _____ Teléfono: _____

| VARIABLE | RESULTADO |
|---|--|
| Estadio de la enfermedad | Reciente, inicial, persistente, crónico, refractario _____ meses |
| Hemorragia menor | petequias, equimosis, gingivorragia, epistaxis, hematuria, hematemesis, melena |
| Hemorragia mayor | Intracraneal, intraocular, retroperitoneal, pericárdica, intramuscular, hematuria, hematemesis, melena |
| Comorbilidades | |
| Tiempo de seguimiento | _____ meses |
| Tiempo de respuesta al tratamiento | _____ días, _____ meses |
| Tiempo de remisión libre de tratamiento | _____ días, _____ meses |
| Falla de respuesta al tratamiento | si () no () plaquetas _____ mm3 |
| Tratamiento previo | 1° línea : _____ 2° línea : _____ |
| Tratamiento concomitante | |
| Respuesta al tratamiento | temprana () inicial () duradera () |
| Dosis inicial | _____ mg |
| Dosis de mantenimiento | _____ mg |
| Respuesta completa | si () no () plaquetas _____ mm3 |
| Remisión | si () no () plaquetas _____ mm3 |
| Recaída | si () no () plaquetas _____ mm3 |
| Esplenectomía | si () no () |
| Reacciones adversas | Hematológicas: _____ No hematológicas: _____ |
| Abandono de tratamiento | si () no () |

| LABORATORIO | RESULTADO |
|-----------------------------|--|
| Hemoglobina | Al debut __ g/dL, previo a 2° línea __ g/dL, previo a 3° línea ____ g/dL |
| Leucocitos | Al debut __ mm3, previo a 2° línea __ mm3, previo a 3° línea ____ mm3 |
| Neutrófilos | Al debut __ mm3, previo a 2° línea __ mm3, previo a 3° línea ____ mm3 |
| Linfocitos | Al debut __ mm3, previo a 2° línea __ mm3, previo a 3° línea ____ mm3 |
| Recuento de plaquetas | Al debut __ mm3, previo a 2° línea __ mm3, previo a 3° línea ____ mm3 |
| Lactato deshidrogenasa | Al debut __ U/L, previo a 2° línea __ U/L, previo a 3° línea __ U/L |
| Aspartato amino transferasa | Al debut __ U/L, previo a 2° línea __ U/L, previo a 3° línea __ U/L |
| Alanina Aminotransferasa | Al debut __ U/L, previo a 2° línea __ U/L, previo a 3° línea __ U/L |

EFFECTIVIDAD DE ELTROMBOPAG EN PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE CRÓNICO/REFRACTARIO EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO SETIEMBRE 2016 – MAYO 2021

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

| | | |
|---|--|----|
| 1 | Submitted to Universidad Ricardo Palma Trabajo del estudiante | 2% |
| 2 | repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet | 2% |
| 3 | www.coursehero.com Fuente de Internet | 2% |
| 4 | creativecommons.org Fuente de Internet | 1% |
| 5 | lookformedical.com Fuente de Internet | 1% |
| 6 | pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet | 1% |

Excluir citas Activo
Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%