



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Evaluación de la tasa de exacerbaciones en
pacientes con púrpura trombótica
trombocitopénica adquirida tratados con
caplacizumab como tratamiento de primera línea**

Alumno: Cano Alburquerque, Paula

Tutor: Fernández Abellán, Pascual

Curso: 2021 - 2022

ÍNDICE

1. RESUMEN / PALABRAS CLAVE	3
2. ABSTRACT / KEYWORDS	4
3. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN	5
4. HIPÓTESIS	8
5. OBJETIVOS	8
6. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO	9
7. METODOLOGÍA	10
7.1 Definición de conceptos	10
7.2 Diseño del estudio	12
7.3 Tamaño de la muestra	12
7.4 Lugar de realización y tiempo de ejecución	13
7.5 Sujetos del estudio: criterios de inclusión y exclusión	13
7.6 Variables del estudio	14
7.7 Recogida de datos	15
7.8 Análisis de datos	16
7.9 Dificultades y limitaciones	17
8. ASPECTOS ÉTICOS	19
9. PLAN DE TRABAJO	20
9.1 Distribución de tareas del equipo investigador	20
9.2 Cronograma	21
10. PRESUPUESTO	22
11. BIBLIOGRAFÍA	23
12. ANEXOS	25

1. RESUMEN

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una microangiopatía trombótica grave producida por un déficit de la enzima ADAMTS13. Se denomina como PTT adquirida cuando este déficit es causado por autoanticuerpos anti-ADAMTS13. Ésta da lugar a una anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y fallo multiorgánico de etiología isquémica, con una mortalidad muy elevada si no se instaura tratamiento de forma urgente. El tratamiento estándar se ha basado durante años en la realización de recambios plasmáticos terapéuticos (RPT) y tratamiento inmunosupresor con corticoides. En los últimos años se han producido grandes avances en el tratamiento de esta patología, con el desarrollo de nuevos fármacos. Entre ellos destaca caplacizumab, un nanoanticuerpo que inhibe la interacción entre el factor de von Willebrand y las plaquetas, reduciendo la agregación plaquetaria. Diferentes estudios han demostrado una recuperación más rápida en la cifra de plaquetas, una menor duración de los RPT, así como una disminución de la variable compuesta por muertes, eventos vasculares y exacerbaciones. Esto ha permitido que caplacizumab esté recomendado recientemente como tratamiento de primera línea junto con RPT y corticoides. Dado que se trata de un fármaco cuyo uso se ha extendido recientemente en la mayoría de centros hospitalarios de nuestro entorno, es necesario la realización de estudios en vida real. En concreto, se plantea la evaluación de la tasa de exacerbaciones, junto con otros datos, en pacientes tratados con este fármaco como parte del tratamiento de primera línea.

PALABRAS CLAVE

Púrpura trombótica trombocitopénica; caplacizumab; ADAMTS13; exacerbación.

2. ABSTRACT

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a severe thrombotic microangiopathy caused by a deficiency of the ADAMTS13 enzyme. It is denominated acquired TTP when this deficiency is caused by anti-ADAMTS13 autoantibodies. This is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and multiple organ failure of ischemic etiology, with a very high mortality rate if treatment is not initiated urgently. The standard treatment has been based for years on therapeutic plasma exchange (TPE) and immunosuppressive treatment with corticosteroids. In recent years, there have been great advances in the treatment of this pathology, with the development of new drugs. Among them stands out caplacizumab, a nanoantibody that inhibits the interaction between von Willebrand factor and platelets, reducing platelet aggregation. Different studies have shown a faster recovery in the level of platelets, a shorter duration of TPE, as well as a decrease in the variable composed of deaths, vascular events and exacerbations. This has allowed caplacizumab to be recently recommended as first-line treatment together with TPE and corticosteroids. Given that it is a drug whose use has recently spread to most hospital centers, real-life studies in hospitals in our environment are necessary. Specifically, the evaluation of the rate of exacerbations is proposed, together with other data, in patients treated with this drug and the standard treatment.

KEYWORDS

Thrombotic thrombocytopenic purpura; caplacizumab; ADAMTS13; exacerbation.

3. INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN.

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una microangiopatía trombótica poco frecuente, con una incidencia estimada de 2.67 casos/millón habitantes/año (1). Se caracteriza por el desarrollo de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y fallo multiorgánico de etiología isquémica. Es producida por un déficit en los niveles de ADAMTS13 (*Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin-1 motifs, 13er member*), una proteasa encargada de escindir los multímeros de muy alto peso molecular del factor de von Willebrand (FvW) secretado por el endotelio vascular. Este déficit puede ser congénito por mutaciones en el gen del ADAMTS13 o adquirido, PTT adquirida (PTTa), cuando es debido a la presencia de autoanticuerpos anti-ADAMTS13 que inhiben la función de esta enzima.

La disminución severa de los niveles de ADAMTS13 da lugar a una agregación plaquetaria espontánea y masiva que determina la formación de microtrombos hialinos que obstruyen la microcirculación. Se produce por tanto una alteración de la perfusión tisular de todos los órganos, que afecta especialmente al sistema nervioso central y al tejido cardíaco. Así mismo, se produce trombocitopenia de consumo, aumentando por otro lado el riesgo hemorrágico. La obstrucción de la microvasculatura propicia la lisis de los hematíes, causando una anemia hemolítica microangiopática. La PTTa es una enfermedad que se presenta en forma de episodios agudos y cursa frecuentemente con exacerbaciones y recaídas (2).

La presentación aguda de la PTTa constituye una urgencia médica con elevada mortalidad si no se instaura tratamiento, pudiendo llegar a ser hasta del 90% (1). El tratamiento estándar se ha basado durante años en la rápida instauración de recambios plasmáticos terapéuticos (RPT) y el inicio precoz de tratamiento inmunosupresor con corticoides. En los últimos años se han producido grandes avances en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, como la aparición de nuevas técnicas que permiten cuantificar de forma rápida los niveles de ADAMTS13 y su inhibidor en muchos de los hospitales españoles, o la aparición de nuevos fármacos utilizados en este campo, como el rituximab o el caplacizumab (3).

Caplacizumab es un nanoanticuerpo que se une al FvW e inhibe de manera específica la interacción entre la región A1 del FvW y la glicoproteína Ib de las plaquetas, reduciendo de

esta forma la agregación plaquetaria y, consecuentemente, la trombosis microvascular. Sus datos de eficacia y seguridad en PTTa se establecen en base a 2 ensayos clínicos aleatorizados doble ciego: los estudios TITAN (fase II) (4) y HERCULES (fase III) (5). Éstos mostraron como resultado primario que el uso de caplacizumab se asociaba a una recuperación más rápida en la cifra de plaquetas, una menor duración de los RPT, así como una disminución de la variable compuesta por muertes, eventos vasculares y exacerbaciones. En concreto, en el estudio HERCULES, se reportó una tasa de exacerbación en pacientes tratados con caplacizumab de 4.2% frente un 38.4% en aquellos tratados sin caplacizumab (5). Los principales eventos adversos que se notificaron fueron en forma de diátesis hemorrágica, siendo la epistaxis la más frecuente de todos (5).

Caplacizumab (bajo el nombre comercial de *Cablivi*[®]) fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento en septiembre de 2018 (6) y por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos en febrero de 2019 (7) como fármaco de primera línea junto con RPT y tratamiento inmunosupresor en pacientes con PTTa. Las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia de 2020 establecen ya una recomendación a favor del uso de caplacizumab como parte de la terapia inicial en pacientes con una presentación que incluya características graves con clínica neurológicas o niveles altos de troponina (2). El Grupo Español de Púrpura Trombótica Trombocitopénica establece en las últimas recomendaciones de manejo clínico, publicadas en julio de 2021, la necesidad de la realización de estudios de coste-utilidad en nuestro país dado que en ese momento se trataba de un fármaco que carecía de precio de reembolso y que precisaba de solicitud como medicamento extranjero (3). Apenas unas semanas más tarde, en agosto de 2021, se aprobaba su financiación por parte del ministerio de Sanidad junto al tratamiento con RPT e inmunosupresión en pacientes que tenían una respuesta insuficiente a la terapia habitual o que presentaban recurrencias (8). Múltiples estudios en vida real han demostrado que el uso de este fármaco de forma extendida en todos los pacientes no solo disminuye el número de recambios plasmáticos, las exacerbaciones y recaídas, sino que también conlleva una disminución en la mortalidad asociada a la PTTa (9). Es por ello que en los últimos meses caplacizumab se plantea como parte del tratamiento de primera línea de inicio en la mayoría de pacientes con PTTa. De hecho, diferentes grupos plantean iniciar dicho tratamiento junto con los RPT e inmunosupresores incluso sin la confirmación diagnóstica del déficit de

ADAMTS13 ante un paciente con alta sospecha clínico-analítica o una alta puntuación del *PLASMIC Score* (2).

Dado que éste es un fármaco de reciente uso en los últimos años en España, es necesario la realización de un estudio en vida real en hospitales de nuestro territorio tal y como se han realizado en otros países anteriormente.



4. HIPÓTESIS

La hipótesis de estudio es que los pacientes con PTTa tratados con caplacizumab como parte del tratamiento de primera línea junto con RPT e inmunosupresores presentan una menor tasa de exacerbaciones que aquellos no tratados con caplacizumab anteriormente.

5. OBJETIVOS

Objetivo principal: Comparar la tasa de exacerbaciones entre pacientes con PTTa tratados con caplacizumab como terapia de primera línea junto con RPT e inmunosupresores respecto a aquellos no tratados con caplacizumab.

Además, se evaluarán los siguientes **objetivos secundarios:**

1. Evaluar los días hasta la obtención de respuesta clínica.
2. Cuantificar el número de RPT realizados hasta la respuesta clínica.
3. Cuantificar la tasa de refractariedad.
4. Cuantificar los días de estancia hospitalaria.
5. Determinar la mortalidad precoz asociada a la PTTa.

6. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

El presente estudio tiene como objetivo evaluar de forma directa y principal la previsible disminución de la tasa de exacerbaciones en los pacientes tratados con caplacizumab como parte del tratamiento inicial. Los estudios anteriores que sirvieron como aprobación para este fármaco medían esta variable como parte de una variable compuesta junto con la mortalidad y los eventos vasculares (5). El interés en la evaluación de la tasa de exacerbaciones radica en la gravedad que entraña esta enfermedad al debut de la misma, viéndose el pronóstico claramente empobrecido cuando se produce una exacerbación (1). Además, la exacerbación es fácilmente evaluada debido al requisito temporal para ser considerada como tal: ésta debe producirse en los primeros 30 días tras la suspensión de los RPT, periodo en el que los pacientes realizan un seguimiento clínico y analítico estrecho. Otro motivo importante que justifica la realización de este proyecto es la futura exploración de estudios de costo-efectividad basados en el probable ahorro sanitario que supone la disminución de la tasa de exacerbaciones y por tanto, la disminución de recursos sanitarios y disminución de la estancia hospitalaria. Si bien, este no es el fin del actual proyecto, permite valorar futuras líneas de investigación en este campo.

7. METODOLOGÍA

7.1 Definición de conceptos

Diagnóstico de PTTa: El diagnóstico clínico de sospecha se establece ante un paciente con anemia hemolítica microangiopática no inmune (test de Coombs directo negativo) con trombocitopenia en ausencia de otras causas. La confirmación diagnóstica viene dada por una actividad de ADAMTS13 <10% y la presencia de autoanticuerpos anti-ADAMTS13. Esta confirmación no debe demorar en ningún caso el inicio precoz del tratamiento

PLASMIC Score (2): Se trata de la escala de valoración utilizada para el diagnóstico de sospecha clínico de la PTTa. Ésta otorga 1 punto a cada uno de los siguientes supuestos:

- Cifra de plaquetas <30 x 10⁹/L.
- Datos analíticos de hemólisis: Elevación de reticulocitos >2.5 %, haptoglobina indetectable o bilirrubina indirecta > 2 mg/dl.
- Ausencia de cáncer activo en el último año.
- Ausencia de antecedente de trasplante (órgano sólido o progenitores hematopoyéticos).
- Volumen corpuscular medio de hemoglobina <90 fL.
- Ratio internacional normalizado, INR, basado en las pruebas de la protrombina < 1.5.
- Creatinina < 2 mg/dl.

Se trata de un valor numérico entre 0 y 7 que correlaciona la probabilidad de presentar un déficit de ADAMTS13 <10 % en un paciente con anemia microangiopática y trombocitopenia. Según el valor obtenido, se clasificará como baja probabilidad con una puntuación de 0-4, probabilidad intermedia con una puntuación de 5 y de alta probabilidad con una puntuación de 6-7.

Recambios plasmáticos: Los RPT, junto con los corticoesteroides, han demostrado disminuir de forma muy acusada la mortalidad precoz asociada a la PTTa. Es por ello que deben instaurarse de forma urgente en las primeras 4 horas de la presentación aguda, sin superar nunca las 10 horas. Éstos se llevan a cabo haciendo un recambio de 1 – 1.5 volemias plasmáticas, inicialmente de forma diaria hasta alcanzar la respuesta clínica y después se irán discontinuando hasta suspender según las cifras de actividad de ADAMTS13 y la detección de autoanticuerpos anti-ADAMTS13.

Inmunosupresión en el tratamiento de la PTTa: De forma generalizada se suelen utilizar corticoesteroides. Éstos se inician a dosis elevadas y de forma inmediata tras la sospecha clínica inicial.

Rituximab: Se trata de un anticuerpo monoclonal anti-CD20 utilizado de forma extendida en pacientes con PTTa con escasa respuesta al tratamiento inicial; sin embargo, en algunos centros se utiliza como tratamiento de primera línea directamente. Éste se usa a dosis de 375 mg/m² de forma semanal durante 4 dosis, administrándose siempre después de los RPT.

Otras terapias: Anteriormente, tal y como podemos ver en series de casos, se han utilizado terapias alternativas como ciclofosfamida, vincristina, bortezomib..., si bien su uso no está extendido ni recomendado en las principales guías de manejo clínico de PTTa.

Caplacizumab: Es un nanoanticuerpo que se une a la región A1 del factor de Von Willebrand y que inhibe su interacción con las plaquetas. Éste se utiliza a una dosis inicial de carga de 10 mg de forma intravenosa previa al RPT y posteriormente se administra a una dosis de 10 mg diarios de forma subcutánea tras los RPT hasta alcanzar una actividad de ADAMTS13 > 10% y la negativización del autoanticuerpo anti-ADAMTS13 en 2 muestras consecutivas y durante al menos 30 días tras haber suspendido los RPT.

Respuesta clínica (10): Cifra de plaquetas superior al límite inferior de la normalidad establecido en cada centro (normalmente > 150 x 10⁹/L) y nivel de lactato deshidrogenasa (LDH) inferior a 1,5 veces el límite superior de la normalidad del centro. Se considerará **remisión clínica** cuando se consiga una respuesta clínica mantenida tras 30 días de haber suspendido los RPT o una normalización de los niveles de ADAMTS13.

Refractariedad (10): Ausencia de respuesta con una cifra de plaquetas inferior a 50 x 10⁹/L tras los 5 primeros RPT o empeoramiento a nivel clínico o en los parámetros de laboratorio durante el tratamiento con RPT.

Exacerbación (10): Descenso en la cifra de plaquetas y elevación de LDH en los primeros 30 días tras la suspensión de los RPT tras haber alcanzado respuesta clínica y que obliga al reinicio de los mismos. Se denomina **recaída** cuando este suceso tiene lugar más allá de los primeros 30 días tras la suspensión de los RPT.

Mortalidad precoz asociada a la PTTa: Se tendrá en cuenta la mortalidad atribuible directa o indirectamente a la PTTa y a las complicaciones asociadas a la misma en los primeros 30 días desde el inicio o mientras duren los RPT.

7.2 Diseño del estudio

Se plantea la realización de un estudio observacional analítico con la utilización de dos cohortes:

1. Cohorte caplacizumab: Se trata de una cohorte ambispectiva conformada por pacientes con PTTa que han recibido o que recibirán, durante un determinado tiempo de seguimiento, caplacizumab como parte del tratamiento de primera línea junto con RPT e inmunosupresores, principalmente con corticosteroides, pudiendo recibir también rituximab. Éstos se seleccionarán de forma secuencial hasta alcanzar el tamaño muestral necesario para obtener una precisión suficiente (ver apartado “Tamaño de la muestra”).

2. Cohorte histórica: La cohorte caplacizumab se comparará con una cohorte histórica retrospectiva formada por pacientes con PTTa tratados con anterioridad con el tratamiento estándar basado en RPT e inmunosupresores, pudiendo recibir rituximab, y en los que no se ha utilizado caplacizumab por no haber estado disponible en ese momento, pero que hubieran sido candidatos a su uso en el momento actual. Éstos se seleccionarán de forma secuencial inversa desde el momento de inicio del estudio y de forma retrospectiva hasta alcanzar el tamaño muestral necesario para obtener una precisión suficiente (ver apartado “Tamaño de la muestra”).

7.3 Tamaño de la muestra

El tamaño muestral se calcula previamente al inicio del estudio con el programa informático Epidat 4.2 en base al objetivo primario y los datos esperados reportados en la literatura previamente: En el estudio HERCULES, la tasa de exacerbación fue del 4.2% en pacientes tratados con caplacizumab frente al 38.4% en aquellos no tratados con este fármaco (5).

El estudio se realizará siguiendo una tasa de 1:1 en ambas cohortes. Dados estos datos, con un intervalo de confianza al 95% y una potencia del 80%, se estima que son necesarios 24 pacientes en cada cohorte (24:24) para obtener significancia estadística.

7.4 Lugar de realización y tiempo de ejecución

El estudio se iniciará como proyecto piloto en el Hospital Joan XXIII de Tarragona, que constituye el centro de referencia de hematología de la provincia de Tarragona. Si bien, se ampliará el estudio para la participación de los hospitales pertenecientes al Grupo Catalán de PTT dada la baja incidencia de la patología: Hospital Universitario de Bellvitge, Hospital Germans Trias i Pujol, Hospital Clinic de Barcelona, Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, Hospital del Mar, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta y Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona.

Se calcula que será necesario un tiempo de reclutamiento de 15 meses desde febrero de 2022 como máximo para lograr el tamaño muestral óptimo (ver apartado "Dificultades y limitaciones"). Este cálculo se establece en base a la incidencia de la patología (2.67 casos/millón habitantes/año) (1), la población cubierta por los anteriores hospitales citados (7.739.758 habitantes¹) (11) y el momento en el que caplacizumab es recomendado como tratamiento de primera línea por el Grupo Catalán de PTT (12).

7.5 Sujetos del estudio: criterios de inclusión y exclusión

La población de estudio está conformada por pacientes adultos (≥ 18 años de edad) con PTTa diagnosticada por clínica compatible con ésta y demostración analítica mediante déficit de ADAMTS13 (nivel $< 10\%$) y la presencia de autoanticuerpos anti-ADAMTS13.

Son criterio de exclusión:

- Peso ≤ 40 Kg.
- Diagnóstico de PTT congénita ya conocido.

¹ Los 9 centros que constituyen el Grupo Catalán de PTT dan cobertura en toda la comunidad de Cataluña para realizar recambios plasmáticos de urgencia en esta patología.

- Presencia de una microangiopatía trombótica no asociada a PTTa.
- Insuficiencia hepática aguda o crónica grave ya conocida.
- Embarazo en el momento de presentación de la PTTa.

Estos criterios de exclusión pretenden hacer que el grupo perteneciente a la cohorte histórica sea lo más similar posible a los pacientes que han recibido caplacizumab, en base a las contraindicaciones de este fármaco (8).

Para ser incluido en la cohorte caplacizumab, el tratamiento con caplacizumab se deberá haber comenzado en las primeras 72 horas tras la sospecha diagnóstica, pudiendo haber obtenido la confirmación diagnóstica mediante el déficit de ADAMTS13 y la presencia de un autoanticuerpo anti-ADAMTS13 de forma posterior.

7.6 Variables del estudio

A. Demográficas:

- Edad (años).
- Sexo: Varón / Mujer.

B. Relacionadas con la enfermedad:

Al diagnóstico:

- Cifra de hemoglobina inicial (g/dl).
- Cifra de plaquetas inicial ($\times 10^9/L$).
- Cifra de creatinina inicial (mg/dl).
- Valor *PLASMIC Score* al diagnóstico: Bajo (0-4) / Intermedio (5) / Alto (6-7).
- Presencia de clínica neurológica al diagnóstico: Sí / No.
- Elevación de troponina $>0.1 \mu\text{g/L}$: Sí / No.
- Cifra actividad ADAMTS13 inicial (%).
- Nivel de autoanticuerpo anti-ADAMTS13 inicial.

Durante la evolución de la enfermedad:

- Cifra de hemoglobina mínima (g/dl).
- Cifra de plaquetas mínima ($\times 10^9/L$).

- Cifra de creatinina máxima (mg/dl).
- Cifra actividad ADAMTS13 mínima (%).

C. Relacionadas con el tratamiento recibido:

- Número de RPT realizados hasta la obtención de respuesta clínica.
- Uso de corticoides: Sí / No.
- Uso de rituximab: Sí / No.
- Uso de otras terapias (ciclofosfamida, vincristina, bortezomib...): Sí (especificar) / No.

D. Relacionadas con la respuesta:

- Días hasta la obtención de respuesta clínica.
- Refractariedad: Sí / No.
- Exacerbación: Sí / No.
- En caso de exacerbación: Días desde la respuesta clínica hasta la exacerbación.
- Días de estancia hospitalaria.
- Mortalidad precoz asociada a la PTTa: Sí / No.

7.7 Recogida de datos

La recogida de datos será llevada a cabo por el investigador principal. En caso de ser recogida por colaboradores, la información será supervisada por el investigador principal. Se tendrá en cuenta lo siguiente:

1. Cohorte caplacizumab: La recogida de datos se realizará de forma ambispectiva recogiendo inicialmente de forma retrospectiva los pacientes con PTTa ya tratados con caplacizumab desde 2021 y después prospectivamente añadiendo los pacientes durante el periodo estipulado de reclutamiento.

2. Cohorte histórica: La cohorte histórica se obtendrá directamente de los pacientes tratados en el Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona. La recogida de datos se hará de forma retrospectiva examinando por orden cronológico inverso los pacientes ya tratados anteriormente sin caplacizumab e incorporándolos de forma secuencial hasta obtener el tamaño muestral necesario para obtener una precisión suficiente.

Tal y como se ha comentado en el apartado “Lugar de realización y tiempo de ejecución”, los pacientes de esta cohorte provendrán de los hospitales que conforman el Grupo Catalán de PTT. Los médicos que deseen añadir pacientes a la cohorte, contactarán vía correo electrónico con el investigador principal aportando las variables antes detalladas de los pacientes. Para los pacientes incluidos directamente desde el Hospital Joan XXIII, se utilizará el programa de gestión informática propio del hospital.

Estos datos serán incorporados a una base de datos con el programa estadístico SPSS, que se utilizará para el análisis de los datos.

Los pacientes serán incluidos en esta base de datos siempre tras el alta hospitalaria y cuando hayan transcurrido al menos 30 días desde la suspensión de los RPT. Los datos de las variables recogidas en el apartado “D. Relacionadas con la respuesta” se podrán actualizar hasta el momento del análisis.

7.8 Análisis de datos

Para el análisis estadístico descriptivo de la muestra se emplearán los métodos descriptivos básicos, de modo que para las variables cualitativas, se obtendrán la frecuencia absoluta y relativa; y para las variables cuantitativas, los valores mínimos, máximos, media y desviación típica.

La comparación entre grupos se realizará mediante la prueba *Chi-cuadrado* o *test de Fisher* para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se empleará la prueba *t-Student*, una vez comprobados los supuestos de normalidad (*test de Kolmogorov-Smirnov*) y homogeneidad de varianzas (*test de Levene*).

Para estudiar la posible relación entre dos variables cuantitativas se calculará el *coeficiente de correlación lineal de Pearson* (r).

El modelo de regresión lineal múltiple se empleará para determinar el efecto de cada cohorte, las variables demográficas, las variables relacionadas con la enfermedad (al diagnóstico y durante la evolución de la enfermedad) y las variables relacionadas con la respuesta de la enfermedad:

- a) En los días hasta la obtención de respuesta clínica.
- b) En caso de exacerbación: Días desde la respuesta clínica hasta la exacerbación.
- c) En los días de estancia hospitalaria.

Los modelos de regresión logística a nivel univariante y multivariante se realizarán para determinar el efecto de cada cohorte, las variables demográficas, las variables relacionadas con la enfermedad (al diagnóstico y durante la evolución de la enfermedad) y las variables relacionadas con la respuesta de la enfermedad:

- a) Refractoriedad: Sí / No.
- b) Exacerbación: Sí / No.
- c) Mortalidad precoz asociada a la PTTa: Sí / No.

El tamaño del efecto se calculará mediante la *eta cuadrado parcial* (η^2), la *V de Cramer* o *d de Cohen* en función de la prueba estadística realizada.

El análisis estadístico se realizará con el programa SPSS 26.0 para Windows.

Las diferencias consideradas estadísticamente significativas son aquellas cuya $p < 0,05$.

6.9 Dificultades y limitaciones

Uno de los principales retos de este estudio radica en la obtención de la cohorte caplacizumab, ya que la baja incidencia de esta patología hace que completar el reclutamiento con un número suficiente de pacientes en un único centro fuese muy costoso en tiempo, por lo que para la obtención de estos pacientes se requiere de la colaboración de otros hospitales.

Para tratar de paliar los posibles errores derivados de la heterogeneidad en el manejo clínico de estos pacientes, todos los pacientes propuestos para participar en el estudio serán revisados por el investigador principal antes de ser incluidos en la base de datos.

Otra de las dificultades radica en el propio diseño del estudio al tratarse de una comparación con una cohorte histórica. Las bases del tratamiento estándar con corticoides y RPT están estables desde hace años. Si bien en los últimos años han aparecido nuevos fármacos como el uso de rituximab, el hecho de que esto se recoja en el análisis puede permitir estudiar si

éstos juegan algún papel en el efecto esperado de caplacizumab sobre la tasa de exacerbaciones.



8. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se registrará por las normas de buenas prácticas clínicas asegurando que el diseño, realización y comunicación de los datos sean transparentes y fiables.

Se entregará la hoja de “Información y consentimiento de participación para los centros participantes” (ver ANEXO 1) a los colaboradores del proyecto. Se entregara la hoja de “Información y consentimiento informado para los pacientes” (ver ANEXO 2) a todos los participantes del estudio. Será requisito indispensable que la hoja esté firmada por el paciente y el médico informante.

El protocolo del estudio, el documento de “Información y consentimiento de participación para los centros participantes” e “Información y consentimiento informado para los pacientes” serán evaluados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Joan XXIII de Tarragona y se solicitará aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica del Colegio Oficial de Médicos de Barcelona.

La obtención de datos de los pacientes se llevará a cabo mediante el investigador principal y mediante los colaboradores de otros centros, que se comprometen a acceder a la historia clínica únicamente con el fin de revisar los datos de importancia para el presente estudio.

Una vez recogida esta información, la identidad de los pacientes permanecerá anónima, disociando los datos utilizados para este estudio de la información personal que permitiera identificarlos.

El paciente tendrá derecho en todo momento a retirarse del estudio y que sus datos sean borrados.

9. PLAN DE TRABAJO

9.1 Distribución de tareas del equipo investigador:

- Investigador principal:
 - Responsable del estudio y coordinador de todos los centros participantes.
 - Diseño y realización del estudio.
 - Elaboración del protocolo del estudio.
 - Presentación del proyecto al Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona y Comité Ético de Investigación Clínica del Colegio Oficial de Médicos de Barcelona.
 - Comunicación con los centros participantes y envío de documentación.
 - Revisión de todos los pacientes que se incluyen en el estudio.
 - Reclutamiento de los pacientes de la cohorte histórica.
 - Elaboración del informe final y presentación de los datos (congresos, revistas científicas...)
- Investigadores colaboradores de los centros participantes:
 - Reclutamiento de pacientes mediante envío de la historia clínica de los pacientes, reuniendo las variables a estudio que se detallan anteriormente.
 - Envío de los casos por correo electrónico al investigador principal.
- Estadístico:
 - Planificación del análisis estadístico del proyecto del estudio.
 - Realización del análisis estadístico una vez llevado a cabo el estudio.

9.2 Cronograma

Mayo 2022	<p>Inicio del proyecto.</p> <p>Presentación del proyecto al Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Joan XXIII de Tarragona y Comité Ético de Investigación Clínica del Colegio Oficial de Médicos de Barcelona.</p> <p>Comunicación con los centros participantes vía correo electrónico y envío de documentación.</p>
Mayo 2022 – Mayo 2023	<p>Recogida de datos y reclutamiento de nuevos pacientes.</p>
Junio 2023	<p>Análisis de los datos.</p>
Julio – Agosto 2023	<p>Elaboración del informe del trabajo y envío de datos a los centros participantes.</p>
Agosto 2023	<p>Final del proyecto.</p>

10. PRESUPUESTO

El estudio se llevará a cabo durante el procedimiento asistencial de los centros participantes, sin requerir gastos adicionales.

Los centros participantes y los investigadores colaboradores no recibirán remuneración alguna por la participación en este proyecto.

No se recibe financiación de ningún tipo (becas ni remuneración privada) por la realización de este proyecto.



11. BIBLIOGRAFÍA

1. Pascual Izquierdo C, Del Rio-Garma J, De la Rubia J, Viejo A, Mingot E, Cid J et al. Incidence, diagnosis, and outcome of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: A nationwide survey by the Spanish registry of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher*. 2021; 134: 1-11.
2. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 2486–95.
3. Mingot ME, Pascual C, González A, Viejo A, Valcarcel D, Sebastián E et al. Recomendaciones para el abordaje clínico de pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica. *Med Clin*. 2021. doi: 10.1016/j.medcli.2021.03.040. Epub ahead of print.
4. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2011; 118: 1746–53.
5. Peyvandi F, Cataland S, Scully M, Coppo P, Knoebl P, Kremer Hovinga JA et al. Caplacizumab prevents refractoriness and mortality in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: integrated analysis. *Blood Adv*. 2021; 5: 2137–41.
6. Cablivi [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [consultado 5 may 2022]. Disponible en: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cablivi
7. FDA approved caplacizumab-yhdp [Internet]. U.S. Food & Drug Administration. 2019 [consultado 5 may 2022]. Disponible en: www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approved-caplacizumab-yhdp#:~:text=On%20February%206%2C%202019%2C%20the,plasma%20exchange%20and%20immunosuppressive%20therapy.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de caplacizumab (Cablivi®) en los episodios de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa). 2021 [consultado 5 may 2022]. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-caplacizumab-cablivi-en-los-episodios-de-purpura-trombocitopenica-trombotica-adquirida-ptta-2>.

9. Volker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Brähler S, Reinhardt M, Kühne L et al. Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2020; 4: 3085–92.

10. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15:312–22.

11. Gencat. Instituto de Estadística de Cataluña [Internet]. 2021 [citado 11 mayo 2022]. Disponible en: <https://www.idescat.cat/pub/?id=aec&n=245&lang=es>

1 Diagnóstico y manejo clínico de la púrpura trombótica trombocitopénica. Segundo
2. protocolo de consenso. Grupo Catalán de PTT. 2022.



12. ANEXOS

ANEXO 1. Información y consentimiento de participación para los centros participantes

Título del estudio: Evaluación de la tasa de exacerbación en pacientes con púrpura trombótica trombocitopénica adquirida tratados con caplacizumab como tratamiento de primera línea.

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una microangiopatía trombótica poco frecuente cuya presentación aguda constituye una urgencia médica con elevada mortalidad si no se instaura tratamiento. El tratamiento estándar se ha basado durante años en la rápida instauración de recambios plasmáticos terapéuticos y el inicio precoz de tratamiento inmunosupresor con corticoides. En los últimos años se han producido grandes avances dentro de esta patología, como la aparición de nuevos fármacos, como caplacizumab.

Caplacizumab es un nanoanticuerpo que se une al FvW e inhibe de manera específica la interacción entre la región A1 del FvW y la glicoproteína Ib de las plaquetas, reduciendo de esta forma la agregación plaquetaria y, consecuentemente, la trombosis microvascular. Se trata de un fármaco aprobado por la EMA en 2018 y por la FDA en 2019 como parte de la primera línea de tratamiento junto con los recambios plasmáticos y tratamiento inmunosupresor. Inicialmente fue utilizado en los hospitales del territorio español bajo la solicitud de tratamiento de usos compasivos en aquellos casos refractarios o que sufrían una exacerbación/recaída, pero desde finales de 2021, muchos grupos de consenso de PTT recomiendan su uso de forma inicial en aquellos casos con una alta sospecha clínica. Es por ello que se plantea realizar un estudio en vida real en hospitales de nuestro territorio, tal y como se han realizado en otros países anteriormente, que evalúe el impacto de este fármaco en los pacientes con PTT.

Se plantea la realización de un estudio observacional analítico con la utilización de dos cohortes:

1. Cohorte caplacizumab: Se trata de una cohorte ambispectiva conformada por pacientes con PTT que han recibido caplacizumab como parte del tratamiento de primera línea junto con RPT e inmunosupresores.

2. Cohorte histórica: Cohorte retrospectiva formada por pacientes con PTT que no han recibido caplacizumab de primera línea.

La hipótesis de estudio es que los pacientes con PTT tratados con caplacizumab como parte del tratamiento de primera línea junto con recambios plasmáticos e inmunosupresores presentan una menor tasa de exacerbaciones que aquellos no tratados con caplacizumab.

Además, se evaluarán los días hasta la obtención de respuesta clínica, el número de RPT realizados hasta la respuesta clínica, la tasa de refractariedad, los días de estancia hospitalaria y la mortalidad precoz asociada a la PTT.

El tamaño muestral previsto es de 24 pacientes para cada cohorte (24:24) y un tiempo de reclutamiento de 15 meses entre febrero de 2022 y mayo de 2023. El estudio se iniciará como proyecto piloto en el Hospital Joan XXIII de Tarragona. Si bien, se ampliará el estudio para la participación de los hospitales pertenecientes al Grupo Catalán de PTT: Hospital Universitario de Bellvitge, Hospital Germans Trias i Pujol, Hospital Clinic de Barcelona, Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, Hospital del Mar, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta.

Criterios de inclusión de los pacientes: Pacientes adultos (≥ 18 años de edad) con PTT diagnosticada por clínica compatible con ésta y demostración analítica mediante déficit de ADAMTS13 (nivel $< 10\%$) y la presencia de autoanticuerpos anti-ADAMTS13.

Son criterio de exclusión:

- Peso ≤ 40 Kg.
- Diagnóstico de PTT congénita ya conocido.
- Presencia de una microangiopatía trombótica no asociada a PTT.
- Insuficiencia hepática aguda o crónica grave ya conocida.
- Embarazo en el momento de presentación de la PTT.

No es criterio de exclusión el uso concomitante o sucesivo de otros inmunosupresores como corticosteroides o rituximab, entre otros.

Para ser incluido en la cohorte caplacizumab, el tratamiento con caplacizumab se deberá haber comenzado en las primeras 72 horas tras la sospecha diagnóstica, pudiendo haber obtenido la confirmación diagnóstica posteriormente.

La información de los pacientes se debe hacer llegar por email a estudioPTT.hj23.ics@gencat.cat indicando los datos de contacto del médico informante, los datos del paciente que se indican a continuación, este documento de Información y consentimiento de participación para los centros participantes cumplimentada y firmada y el documento de Información y consentimiento informado para pacientes (ANEXO 2) cumplimentado y firmado.

Se deben recoger la siguiente información acerca de los pacientes:

VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

- Edad (años).
- Sexo: Varón / Mujer.

VARIABLES RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD:

AL DIAGNÓSTICO:

- Cifra de hemoglobina inicial (g/dl).
- Cifra de plaquetas inicial (x 10⁹/L).
- Cifra de creatinina inicial (mg/dl).
- Valor *PLASMIC Score* al diagnóstico: Bajo (0-4) / Intermedio (5) / Alto (6-7).
- Presencia de clínica neurológica al diagnóstico: Sí / No.
- Elevación de troponina >0.1 µg/L: Sí / No.
- Cifra actividad ADAMTS13 inicial (%).
- Nivel de autoanticuerpo anti-ADAMTS13 inicial.

DURANTE LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD:

- Cifra de hemoglobina mínima (g/dl).
- Cifra de plaquetas mínima (x 10⁹/L).
- Cifra de creatinina máxima (mg/dl).
- Cifra actividad ADAMTS13 mínima (%).

VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO RECIBIDO:

- Número de RPT realizados hasta la obtención de respuesta clínica.
- Uso de corticoides: Sí / No.
- Uso de rituximab: Sí / No.
- Uso de otras terapias (ciclofosfamida, vincristina, bortezomib...): Sí / No.

VARIABLES RELACIONADAS CON LA RESPUESTA:

- Días hasta la obtención de respuesta clínica.
- Refractoriedad: Sí / No.
- Exacerbación: Sí / No.
- En caso de exacerbación: Días desde la respuesta clínica hasta la exacerbación.
- Días de estancia hospitalaria.
- Mortalidad precoz asociada a la PTT: Sí / No.

No será necesario incluir datos tales como nombre, apellidos, número de historia clínica del centro ni DNI.

Los pacientes serán incluidos en esta base de datos siempre tras el alta hospitalaria y cuando hayan transcurrido al menos 30 días desde la suspensión de los RPT. Los datos de las variables recogidas en el apartado "D. Relacionadas con la respuesta" se podrán actualizar hasta el momento del análisis.

Es obligatorio entregar el documento de Información y consentimiento informado para pacientes (ANEXO 2), otorgando la información necesaria para obtener su consentimiento

de participación en el estudio. Ante cualquier duda con este aspecto, el médico informante puede dirigirse al mail estudioPTT.hj23.ics@gencat.cat.

Los centros participantes y los investigadores colaboradores no recibirán remuneración alguna por la participación en este proyecto.

Se contará con la participación de los colaboradores para la publicación y difusión de los resultados obtenidos con el presente proyecto.

Para más información, remítase al protocolo del proyecto Evaluación de la tasa de exacerbación en pacientes con púrpura trombótica trombocitopénica adquirida tratados con caplacizumab como tratamiento de primera línea, o al email estudioPTT.hj23.ics@gencat.cat.



Por ello, Yo, _____ (nombre y apellidos), siendo trabajador del centro hospitalario _____ (nombre hospital y ciudad) acepto la participación en el estudio “Evaluación de la tasa de exacerbación en pacientes con púrpura trombótica trombocitopénica adquirida tratados con caplacizumab como tratamiento de primera línea”. Me comprometo a informar adecuadamente a los pacientes que se incluyan en el proyecto y a aportar datos de forma transparente y veraz.

Firma:

Fecha:



ANEXO 2. Información y consentimiento informado para pacientes

Título del estudio: Evaluación de la tasa de exacerbación en pacientes con púrpura trombótica trombocitopénica adquirida tratados con caplacizumab como tratamiento de primera línea.

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una enfermedad poco frecuente que predispone a la trombosis y se caracteriza por la presencia de anemia (disminución del nivel de hemoglobina) por rotura de glóbulos rojos y disminución del número de plaquetas. Esto puede dar lugar a afectación de distintos órganos (riñones, cerebro...).

La presentación aguda de la PTT constituye una urgencia médica que obliga a instaurar tratamiento de forma urgente. En los últimos años se han producido grandes avances en el tratamiento de esta enfermedad, como la aparición de nuevos fármacos.

Este estudio surge con la intención de valorar qué beneficios han aportado estos nuevos fármacos, en concreto, el caplacizumab, a los pacientes con PTT tratados en nuestros centros hospitalarios.

Si se le ha entregado este documento es porque su médico le está pidiendo su consentimiento para participar en este estudio mediante el análisis de la evolución de su enfermedad, pudiendo haber recibido o no caplacizumab. No se requiere realizar ninguna prueba adicional.

Debe entender que su participación es voluntaria y que puede retirarse del estudio en cualquier momento.

Su decisión no repercutirá de ninguna manera en sus cuidados médicos.

Por ello, Yo, _____ (nombre y apellidos) acepto la inclusión en el estudio "Evaluación de la tasa de exacerbación en pacientes con púrpura trombótica trombocitopénica adquirida tratados con caplacizumab como tratamiento de primera línea". He sido informado por _____ (nombre y apellido del médico informante). Presto libremente mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos clínicos por parte de los investigadores.

Nombre del paciente:

DNI:

Firma y fecha:

Nombre del médico informante:

Firma:

ANEXO 3. AUTORIZACIÓN COIR

INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)

Elche, a 20 de mayo del 2022

Nombre del tutor/a	Pascual Fernández Abellán
Nombre del alumno/a	Paula Cano Alburquerque
Tipo de actividad	2. Diseño de un estudio observacional: En este supuesto el alumno propone el diseño de un estudio que no se realiza. Tampoco accede a historias clínicas ni datos personales de ningún tipo
Título del 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)	Evaluación de la tasa de exacerbación en pacientes con púrpura trombótica trombocitopénica adquirida tratados con caplacizumab como tratamiento de primera línea
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	220517183620
Código de Investigación Responsable	TFM.MMC.PFA.PCA.220517
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Evaluación de la tasa de exacerbación en pacientes con púrpura trombótica trombocitopénica adquirida tratados con caplacizumab como tratamiento de primera línea** ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>

