

Proyecto de Investigación:

“Caracterización de los fenotipos clínicos, serológicos, histológicos y de respuesta al tratamiento de la hepatitis autoinmune en pacientes adultos en Argentina: Su relación con el pronóstico de la enfermedad y la estratificación del riesgo”

Investigador Principal: Dra Alejandra Villamil

Sub Investigadores: Dr Carlos Garcia Dans

Dr Marcelo Peche

Dra Ester Sirotinsky

Dra Claudia Damico

Dr Eduardo Fassio

Dra Maria Aubone

Dra Ana Palazzo

Dr Fernando Bessone

Dr Jose Allevato

Dra Silvia Mengarelli

Dr Roberto Perez Ravier

Dr Gabriel Aballay

Dr Esteban Gonzalez Ballerga

Dr Manuel Barbero

Sitio de la Investigación: Centros de Hepatología / Gastroenterología de Argentina participantes

Versión 2 al 28-Junio-2021

Fundamento/Contexto:

La prevalencia y formas de presentación de la hepatitis autoinmune en Argentina son poco conocidas aún cuando existen diversos reportes que apuntan a una mayor prevalencia y severidad en relación con lo reportado en la literatura en Europa y Estados Unidos. Ello impactaría en un curso clínico más agresivo, mayor frecuencia de formas fulminantes de presentación, menor respuesta al tratamiento inmunosupresor y una mayor frecuencia de evolución a la cirrosis.

De igual manera, poca es la información disponible sobre la adecuación de nuestro sistema de salud a la identificación de esta patología, de presentación poco frecuente así como la valoración de si están dadas las condiciones dentro del ámbito público y/o privado de asistencia para su reconocimiento y el acceso al diagnóstico y al tratamiento de primera y segunda línea en tiempo y forma.

Al momento no hay estudios recientes que abarquen grandes números de pacientes representativos de la realidad de la hepatitis autoinmune en Argentina y que hayan evaluado su curso, características serológicas e histológicas, respuesta al tratamiento instituido y adecuación del mismo, acceso a la atención médica especializada e impacto de estos factores en el pronóstico de la enfermedad y la calidad de vida de los enfermos

La **hepatitis autoinmune** es la resultante de la inflamación hepatocelular inmunomediada caracterizada por hallazgos histológicos compatibles (hepatitis de interfase con afectación periportal, infiltración de células plasmáticas e inflamación lobulillar), hipertransaminasemia por injuria del hepatocito como expresión de dicha inflamación: e hipergammaglobulinemia como evidencia de activación inmune, asociado a la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos específicos. Afecta todas las edades, con una curva bimodal de mayor frecuencia en jóvenes peripuberales y mujeres de mediana edad. Se desconocen los datos exactos de prevalencia de la HAI en nuestro país aunque habría evidencias que sugieren un incremento en la misma en los últimos años, un fenómeno que viene dándose también en el resto del mundo. Por otra parte, su real incidencia es difícil de determinar por el acceso restringido a biología molecular de calidad, la falta de confirmación histológica, la alta variabilidad inter-observador y la aplicación de variados sistemas de scoring en una patología con una presentación clínica altamente heterogénea que responde a variables genéticas, epigenéticas y ambientales gatilladas por factores hasta el momento poco conocidos y una

respuesta al tratamiento inmunosupresor que no sería tan alta como se pensaba, con una buena proporción de pacientes requiriendo tratamientos de segunda línea sobre los cuales hasta el momento no se dispone de suficiente evidencia científica.

Objetivos:

- Objetivo General del Estudio:

- Conocer la prevalencia en nuestro país de los distintos fenotipos de hepatitis autoinmune así como sus características específicas clínicas, serológicas e histológicas para su adecuado reconocimiento, identificando los factores pronósticos que condicionan una mala evolución (progresión a la cirrosis/requerimiento de trasplante o muerte).

- Objetivo Específicos del Estudio:

- Conocer prevalencia e incidencia en nuestro país, que permita proyectar ensayos clínicos de calidad.
- Definir forma de presentación, características bioquímicas, serológicas e histológicas de los distintos fenotipos de la enfermedad y su asociación con datos demográficos y ambientales.
- Definir factores de riesgo asociados al pronóstico y a sus posibles complicaciones con respecto a progresión de la enfermedad hepática, desarrollo de neoplasias y requerimiento de trasplante hepático.
- Valorar las terapéuticas implementadas, adecuación de las mismas, medición de respuesta en función de criterios pre y post tratamiento y pronóstico.
- Evaluar variables de calidad de atención en salud, con tiempo al diagnóstico, disponibilidad de recursos y adecuación de los mismos a la enfermedad a lo largo del país, acceso a atención especializada y a tratamientos específicos según sus costos
- Requerimiento y acceso al trasplante hepático en enfermedad hepática terminal o falla hepática aguda
- Valorar la variabilidad inter-observador en diagnóstico y estadificación entre patólogos locales y patólogos específicamente entrenados en la patología

Metodología:

Pacientes y Métodos:

1) Diseño: estudio observacional analítico de cohorte prospectiva.

2) Población en estudio: Se incluirán en el estudio todos los pacientes adultos con diagnóstico reciente de hepatitis autoinmune (HAI) que se encuentren en seguimiento o hayan sido derivados a los Servicios participantes.

La HAI se define en base al Score Diagnostico Simplificado por la presencia de un cuadro clínico y bioquímico característico, elevados niveles de inmunoglobulina G (IgG) y presencia de autoanticuerpos específicos, asociado a una histología compatible.

Criterios de inclusión:

1) Adultos >18 años con diagnóstico de HAI.

Criterios de exclusión:

1) Hepatitis de otra etiología (Déficit de α -1 AT, Enfermedad de Wilson), Hepatitis virales (HAV, HBV, HCV), Hepatitis tóxicas (secundarias a drogas o alcohol), esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

En todos los casos se procederá a recoger en cada centro participante todos los datos respecto a las características demográficas, de acceso, clínicas, bioquímicas, histológicas y radiológicas tanto del momento del diagnóstico de la enfermedad como al momento de iniciar el tratamiento y su evolución a 3, 6, 12 y 24 meses de iniciado el mismo,

Manejo de Biopsias Hepáticas:

El análisis de las biopsias hepáticas se realizará en forma centralizada por parte de 2 patólogos independientes ciegos al diagnóstico original y a la gradación de severidad de inflamación y fibrosis. Dicha lectura será comparada con la lectura local en base a la que se fundamentó la conducta médica adoptada con cada paciente. Se determinará el índice de actividad histológica de Knodell modificado por Ishak y la fibrosis por METAVIR.

Versión 2 al 28-Junio-2021

Para ello cada centro deberá recolectar de cada paciente dos vidrios correspondientes a una tinción con hematoxilina-eosina (HE) y una tinción de fibrosis según la práctica local de cada lugar.

Dichos vidrios serán colectados por cada centro hasta la programación del envío. por vía personal o por un courier convenido cada 3 a 6 meses según el número de biopsias a trasladar.

Dicha conducta aplica a biopsia basal y biopsias de seguimiento realizadas en base a práctica local y al finalizar el estudio a 24/36 meses de inicio de tratamiento

Muestra de suero: Deberá mantenerse una muestra única pre-tratamiento en el centro participante a – 20 grados, rotulada con los datos anonimizados de cada paciente para confirmación del perfil inmune.

A partir del inicio del tratamiento específico, se recolectará información evolutiva a 3, 6, 12 y 24/36 meses, con cálculo de los scores de respuesta correspondientes a cada patología en particular al año de inicio del tratamiento.

Todos los datos relevantes para el estudio se mantendrán en bases de datos seguras mantenidas por los responsables del estudio, quienes supervisarán personalmente y gestionarán todos los datos generados mensualmente

El estudio se realizará de acuerdo con el ICH de buenas prácticas clínicas y legislación médicas aceptadas.

Los documentos y formularios originales solo serán accesibles para los médicos y el personal del estudio en TGH y REB para fines de auditoría. Todos los datos físicos se almacenarán en un armario cerrado con llave. Los datos también se almacenarán en un servidor seguro que está protegido con contraseña para mantener la confidencialidad de los sujetos participantes.

Se utilizará un formulario de registro de casos electrónicos estandarizados (e-CRF) para capturar los datos.

El formulario ha sido diseñado en REDCap, una aplicación en red segura basada en apoyo a la captura de datos para estudios de investigación.

REDCap está diseñado para cumplir con las normas de seguridad HIPAA. Los centros individuales tendrán acceso a sus propios datos durante el transcurso del estudio y los identificadores de pacientes solo serán visibles para los centros individuales.

Versión 2 al 28-Junio-2021

El Comité Ejecutivo conformado por el investigador principal y sub-investigadores tendrá acceso a todos los datos anonimizados dentro de la base de datos de Red Cap que no tienen identificadores de pacientes.

Mantenimiento de los documentos fuente

Todos los datos pertenecientes al estudio serán mantenidos por el responsable del registro de datos en cada centro participante. Todo intercambio de datos entre centros estará protegido por contraseña, con medidas para garantizar la creación de contraseñas robustas. La información específica del estudio no podrá ser accedida por terceros y no se proporcionará información almacenada identificable del paciente.

Todos los documentos se almacenarán de forma segura durante un período de 10 años, después de lo cual serán incinerados.

El estudio guarda similitud con las características del proyecto de la European Reference Network for Rare Liver Diseases (“ERN-RARE-LIVER”) que ha establecido el Registro Internacional Europeo de enfermedades autoinmunes hepáticas, cuyo Centro Coordinador se encuentra en la Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, 1er Departamento de Medicina, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany (“UKE), y que se encuentra operativo desde Junio 2018. El objetivo de dicha semejanza obedece a la posibilidad de proyectos futuros articulados en base a la comparación de características entre una y otra población. Para ello, el proyecto de colaboración será sometido a evaluación por todos los centros participantes y definidos los deseos de cada centro a sumar sus datos al mismo.

Para cualquier explotación científica adicional de los datos se deberá elaborar un proyecto de investigación, incluyendo objetivos y metodología que deberá ser aprobado por el Comité Ejecutivo.

El registro de datos cumple con los máximos estándares de homologación internacional, tanto en lo concerniente a seguridad informática como a protección de datos personales (Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999).

Variables

- Datos demográficos del paciente (edad, sexo, nacionalidad)

Versión 2 al 28-Junio-2021

- Datos referentes a características del lugar de atención
- Autoanticuerpos (FAN ASMA, Anti LKM1, AMA, Anti Ro, Anti La, ANCA, perfil inmunológico hepático)
- Laboratorio (hemograma, hepatograma, glucemia, urea, creatinina, lipidograma)
- Proteinograma electroforético / Dosaje de Inmunoglobulinas G, M, E y A
- Enfermedades asociadas (DBT, síndrome metabólico, enfermedades tiroideas, enfermedad inflamatoria intestinal, otras patologías autoinmunes)
- Biopsia hepática: Histología basal y de seguimiento según práctica clínica del médico a cargo.
- ColangioRMN en caso de ser justificada
- Esquema terapéutico instaurado / Fecha de inicio
- Respuesta a corticoides / inmunosupresión
- Valoración de respuesta clínica y bioquímica a 3, 6 y 12, y respuesta clínica, bioquímica e histológica a 24 / 36 meses

Consideraciones Éticas

Manejo de los datos: La información obtenida durante la realización del estudio será tratada de acuerdo a lo reglamentado por la Ley de Protección de Datos Personales (Ley Nacional N° 25.326). Los datos del estudio serán recolectados por el equipo de investigación, e incluyen: variables clínicas, resultados de los estudios y procedimientos realizados. Estos serán manejados en forma anónima y estarán incluidos en una base sin datos de identificación.

Consentimiento Informado: dada la naturaleza del estudio el cual no incluye ningún riesgo ni procedimiento diagnóstico adicional para el paciente por fuera del estándar de cuidado habitual, modificación de su manejo terapéutico o la privacidad de su información, el requerimiento o no de consentimiento informado será optativo para cada centro interviniente. Ver Anexo II.

Versión 2 al 28-Junio-2021

Logística

Durante un período de 30 días se invitará a los Centros con especialistas asociados a la Sociedad Argentina de Hepatología (SAHE) a participar.

Luego de la aprobación en cada Centro por los Comités de Ética en Investigación se podrá iniciar la carga de la ficha epidemiológica de datos. La recolección de datos se realizará bajo la conducta ética de acuerdo con la declaración de Helsinki (2013) y las Buenas Prácticas Clínicas, luego de la firma de Consentimiento Informado de los pacientes según se requiera.

Tiempo estimado de seguimiento: A 2 / 3 años

Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos

- Cada centro participante cargará los datos en la ficha epidemiológica (Anexo 1).
- Luego se volcarán en un Registro Informático Centralizado, con base en la página web de la SAHE durante 24 meses a partir de septiembre de 2021 e inicialmente hasta septiembre de 2023.
- Se desarrollará un informe preliminar y se presentará en el Congreso de Hepatología.
- Los especialistas participantes deberán contar con espacio físico y temporal para la atención de los pacientes.
- Previamente deberán tomar el consentimiento para el uso de los datos según corresponda (Anexo 2).

Metodología Estadística

Se analizarán las medidas de tendencia central (mediana y media) en todas las variables y las medidas de dispersión para las variables cuantitativas varianza y desviación estándar. Se estimará la tasa de respuesta al tratamiento.

Para comparar las medias entre grupos se utilizará ANOVA o test de Student. Para determinar las diferencias entre grupos que no se distribuyen normalmente, las medias se compararán mediante el test de Mann-Whitney o Kruskal Wallis según corresponda. Se utilizará el coeficiente de correlación de Pearson para calcular el grado de asociación entre variables continuas normalmente distribuidas y el de Spearman para variables no paramétricas. Cuando corresponda se

Versión 2 al 28-Junio-2021

realizarán análisis de regresión y análisis de varianza para variables dependientes múltiples por una o más covariables o variables de factor. Se considerarán significativos valores de $p < 0,05$. El análisis estadístico será realizado con el programa GraphPad Prism 6.01.

Tamaño muestral: Se estima en 500 pacientes..

Nota de Autores para la Publicación:

Cuando se avance a la publicación en una revista indexada de los resultados del estudio, el manuscrito final será enviado para su valoración por parte de todos aquellos profesionales/Centros que hayan participado en el estudio..

Los principales reclutadores, incluyendo más de 5 pacientes registrados con datos completos, serán incluidos como autores principales en un ordenamiento acorde al número de pacientes incluidos. El resto de los profesionales participantes serán incluidos dentro del Grupo Argentino de Estudio de la Hepatitis Autoinmune con su nombre e Institución a la que pertenecen.

Potencial aporte a la Hepatología:

El proyecto tiene por objetivo fundamental mejorar el conocimiento científico-técnico sobre la hepatitis autoinmune que apunte a mejorar la calidad de atención y redunde en una mejor calidad de vida y pronóstico de estos pacientes en Argentina.

Asimismo busca evaluar el acceso a los diversos instrumentos para el adecuado diagnóstico en los distintos lugares del país, abarcando centros privados y públicos, y establecer la adecuación y disponibilidad terapéutica regional para tratamiento de primera y segunda línea, y su impacto en el pronóstico.

Por otro lado, dada la proliferación de ensayos clínicos que apuntan a la patología autoinmune hepática en la actualidad, el estudio brindará datos concretos que permitan considerar a los diversos centros participantes como alternativas para ser incluidas en protocolos liderados por la industria farmacéutica, demostrando su población de pacientes y el nivel de atención médica de la misma. Ello constituiría un modo de dar visibilidad al enorme potencial de desarrollo de la investigación

clínica en Argentina, sin que el mismo esté circunscripto a unos pocos centros hegemónicos y ampliando las posibilidades a otros centros más pequeños pero con gran potencial de participación en estudios locales e internacionales.

De igual forma, la evaluación de recursos humanos, técnicos y sanitarios vinculados al manejo del paciente con hepatitis autoinmune surgido del estudio permitirá a nivel nacional establecer desde SAHE estrategias de formación regionales que mejoren el pronóstico de una patología que es más prevalente en nuestro medio que en otros lugares del mundo y diseñar un proyecto de educación “a la carta” que optimice el reconocimiento temprano y manejo de estos pacientes a partir de prácticas consensuadas y probadas a nivel local en cuanto a su seguridad y eficacia.

Bibliografía

1. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Autoimmune hepatitis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18017.
2. Tanaka A. Autoimmune Hepatitis: 2019 Update. Gut and Liver. 2020;14:430–8.
3. Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. Gut Liver. 2016;10:177.
4. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. Journal of Hepatology. 1999;31:929–38.
5. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AlbertJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008;48:169–76.
6. Geller SA. Autoimmune hepatitis: Histopathology. Clinical Liver Disease. 2014;3:19–23.
7. Liberal R, Krawitt EL, Vierling JM, Manns MP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis. Journal of Autoimmunity. 2016;75:6–19.
8. Pape S, Schramm C, Gevers TJ. Clinical management of autoimmune hepatitis. United European Gastroenterol j. 2019;7:1156–63.
9. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. Journal of Hepatology. 1995;22:696–9.