

1 Información General

1.1 Identificación del estudio

Título: Registro de enfermedad de Wilson en España

Versión y fecha: V4-31/05/2024

1.2 Identificación de promotor

Nombre y dirección del promotor:

Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). C/Sor Ángela de la Cruz 8-1ªA. CP 28020 Madrid

1.3 Identificación de investigadores principales de los centros participantes

Zoe Mariño – Especialista Senior Hepatología. Hospital Clinic Barcelona.

2 Justificación

La Enfermedad de Wilson (EW) es una enfermedad rara del metabolismo del cobre (Orphanet 905), cuyo origen está en el hígado, y que presenta clásica afectación hepática y/o neurológica. Se debe a la presencia de mutaciones en el gen *ATP7B*, que codifica para la expresión de una proteína transportadora del cobre (ATP7B) de distribución predominantemente hepática. La prevalencia estimada de la EW es de 1/30.000 habitantes. No obstante, la tasa de portadores heterocigotos es mayor, y se estima en 1/90 habitantes. De acuerdo con estas estimaciones generales poblacionales, el número de pacientes con EW en España (INE: 47.394.223 habitantes, año 2021- acceso en septiembre 2021) sería de 1.600 casos.

A pesar de estos números, la comunidad científica en España la reporta en muy pocas ocasiones o lo hace en forma de series pequeñas de casos. El motivo de la escasa información es, en parte, por la distribución heterogénea de los pacientes, que hace que pocos pacientes se agrupen en cada centro hospitalario, a excepción de centros especializados que centralizan los casos en algunas comunidades.

El diagnóstico de la EW es complejo, ya que la enfermedad tiene formas de presentación muy variables. En muchas ocasiones ocurre tras un largo tiempo de espera y previo descarte de otros diagnósticos diferenciales en los que se consideran patologías más prevalentes. Dicha complejidad explica que el tiempo desde los primeros signos/síntomas al diagnóstico final sea largo, y en ocasiones se asocie a enfermedad más evolucionada. El hecho de ser además una enfermedad rara, con forma de presentación heterogénea, limita en muchas ocasiones la sospecha clínica en práctica real. El manejo terapéutico de estos pacientes es también complejo, y muy heterogéneo entre los distintos profesionales. Las guías internacionales de hepatología (AASLD 2019, EASL 2012) establecen recomendaciones generales que, en ocasiones, son diferentes en lo que respecta al diagnóstico y seguimiento de estos pacientes, lo que aún confiere más heterogeneidad a esta patología.

La Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) constituye la comunidad científica de mayor jerarquía en el campo de la Hepatología en España y supone el punto de encuentro para

todos los profesionales del país. La AEEH ha propulsado e incentivado en los últimos años el estudio de las diferentes hepatopatías por medio, entre otras cosas, de la creación de registros nacionales (<http://aeeh.es/page/21/>). Estos registros han permitido en los últimos años la creación de bases de datos multicéntricas, centralizadas bajo el paraguas de la AEEH, con participación de numerosos socios. De ellas, se ha podido extraer mucha información, trabajar en red, e iniciar proyectos innovadores en el campo de numerosas hepatopatías, haciéndonos competitivos también internacionalmente. El desarrollo de un registro es especialmente importante cuando se trata de patologías poco frecuentes, como es el caso de la Enfermedad de Wilson.

Prácticamente no existen datos de la prevalencia, el fenotipo ni el genotipo de la EW en España, al margen de un reporte relacionado con la costa este (Sanchez-Monteagudo et al, 2020) y datos locales presentados recientemente en congresos y restringidos a zonas geográficas limitadas (Mariño Z et al, ILC 2019 y 2020). Todos los datos de prevalencia se extrapolan de otros estudios de la EW en otros lugares del mundo. Existen zonas endémicas con una prevalencia reconocida como muy superior (p.ej Islas Canarias, Córcega), pero que reflejan genotipos y realidades muy diferentes al del resto del territorio.

El pasado noviembre de 2020, la AEEH aceptó el desarrollo de un registro Nacional de EW en España, entendiéndolo como un proceso necesario y no cubierto (<https://ww2.aeeh.es/2021/03/nuevo-registro-de-enfermedad-hepatica-por-alcohol-2-2/>).

Dicho registro constituye el punto de partida para la colaboración entre profesionales que realizan diagnóstico y seguimiento de esta patología en España, y favorece el poder disponer de información fiable sobre las características reales y actuales de los pacientes con EW en nuestro medio, así como datos del diagnóstico, la evolución clínica, el tratamiento y las pautas de seguimiento.

El desarrollo de un registro en EW bajo el soporte de la AEEH es crítico para el desarrollo de conocimiento en España y la mejor estrategia para generar redes de trabajo entre profesionales, a nivel nacional e internacional, por el beneficio de nuestros pacientes y de la comunidad científica. La información obtenida es importante no sólo para conocer aspectos relacionados con la propia enfermedad y diseñar estudios pronósticos y terapéuticos, sino que pueden aportar informaciones substanciales desde el punto de vista de planificación sanitaria.

2.1 Bibliografía relevante

- Coffey AJ, Durkie M, Hague S, McLay K, Emmerson J, Lo C, et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain*. 2013;136:1476–87.
- Gomes A, Dedoussis G V. Geographic distribution of ATP7B mutations in Wilson disease. *Ann Hum Biol*. 2016;43:1–8.
- Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4:1–20.
- Sánchez-Monteagudo A et al. Genetics of Wilson disease and Wilson-like phenotype in a clinical series from eastern Spain. *Clin Genet*. 2020;97:758–763
- Ferenci P, Członkowska A, Stremmel W, Houwen R, Rosenberg W, Schilsky M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012;56:671–85.
- Palumbo CS, Schilsky ML. Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann Transl Med*. 2019;7:S65–S65.

- Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66:334–44.

3 Objetivo y Finalidad del Estudio

El objetivo y finalidad principal del Registro es conocer el estado actual de la enfermedad de Wilson en España.

Como objetivos secundarios se analizará la prevalencia e incidencia de esta enfermedad. Asimismo, del análisis inicial se pretende definir futuras áreas de interés tanto en la patogenia, diagnóstico, historia natural, seguimiento, pronóstico y tratamiento de la misma.

Mejorar el conocimiento a nivel nacional puede ayudar a diseñar estrategias de cribado y mejorar los circuitos diagnósticos.

4 Diseño del Estudio

El estudio es multicéntrico y nacional, ya que se realizará en todos los centros españoles que manifiesten su interés de participación.

Los datos del registro se incluirán en una base de datos anonimizada con variables demográficas, clínicas, histológicas y evolutivas, así como los tratamientos recibidos. Mediante el análisis de las variables incluidas se pretende mejorar el conocimiento sobre la incidencia, prevalencia, historia natural y pronóstico de esta enfermedad.

La recogida de la información se llevará a cabo de forma independiente en cada centro a través de un registro online de la Asociación Española para el Estudio del Hígado y del Centro de Investigación en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CRDe- RedCap).

El Hospital Clínic de Barcelona actuará como centro coordinador del registro.

Descripción variables:

Las variables que se recogerán en el CRDe serán las siguientes:

- a) Demográficas: sexo, edad, etnia, hábitos tóxicos, antecedentes familiares.
- b) Medidas antropométricas.
- c) Antecedentes patológicos, medicación concomitante, consumo de tóxicos.
- d) Manifestaciones clínicas y forma de presentación
- e) Alteraciones bioquímicas e histopatológicas al diagnóstico y en varios puntos del seguimiento a largo plazo.
- f) Exploraciones complementarias.

- g) Tratamiento y cambios de tratamiento
- h) Eventos clínicos relacionados con la enfermedad.

Está previsto recoger estas variables en el momento del diagnóstico, a los 6 meses, y al cabo de 1, 3 y cada 5 años, así como las del último seguimiento. También se recogerán variables en el momento de un evento significativo como el desarrollo de cirrosis, descompensación o cáncer hepático.

5 Selección de los participantes

Cualquier paciente afecto por la enfermedad podrá ser incluido en el Registro Wilson, previa firma del consentimiento informado. No existen criterios de exclusión, salvo la falta de conformidad del paciente para ser incluido. En el caso de pacientes con enfermedad de Wilson fallecidos durante la evolución de la enfermedad, o perdidos en el seguimiento, en aras de una buena interpretación de los datos, no sesgada por el proceso de obtención de consentimiento, se contempla la exención del mismo.

No está previsto realizar cálculo del tamaño muestral ya que se van a reclutar a todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión de cada centro hospitalario.

6 Tratamiento y calendario del estudio

No está previsto realizar visitas específicas para este estudio, ya que se basa en la recogida de datos clínicos de acuerdo a la práctica habitual y de forma no intervencionista.

Dado que la enfermedad es genética y se requiere de un tratamiento de por vida, está previsto dar respuesta desde los datos clínicos incluidos en el registro a diferentes consideraciones y preguntas de la práctica clínica habitual.

7 Estadística

El análisis de datos se realizará mediante las técnicas estadísticas habituales.

8 Ética y aspectos legales

El estudio se realizará en cumplimiento de la Declaración de Helsinki (versión en vigor; actualmente Fortaleza, Brasil, octubre 2013).

El estudio será realizado de acuerdo con el protocolo y con los requisitos legales pertinentes, Ley de Investigación biomédica 14/2007.

Se solicitará el consentimiento informado a los pacientes antes de su inclusión en el estudio. Los pacientes fallecidos/ perdidos en el seguimiento/ imposibles de contactar, se considerarán

exentos de la necesidad de un CI. Esto está justificado, dado que es crucial incorporar esta información sobre estos pacientes, para evitar sesgos de inclusión que afectarían profundamente al estudio.

9 Tratamiento de los Datos y Archivo de los Registros. Confidencialidad de los datos.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustará al cumplimiento del Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en cuanto al tratamiento de datos personales y la libre circulación de datos, y a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. La base legal que justifica el tratamiento de sus datos es el consentimiento que da en este acto, conforme a lo establecido en el artículo 9 del Reglamento UE 2016/679 .

Los datos recogidos para estos estudios se recogerán identificados únicamente mediante un código, por lo que no se incluirá ningún tipo de información que permita identificar a los participantes. Sólo el médico del estudio y sus colaboradores con derecho de acceso a los datos fuente (historia clínica), podrán relacionar los datos recogidos en el estudio con la historia clínica del paciente.

La identidad de los participantes no estará al alcance de ninguna otra persona a excepción de una urgencia médica o requerimiento legal.

Podrán tener acceso a la información personal identificada, las autoridades sanitarias, el Comité de Ética de Investigación y personal autorizado por el promotor del estudio, cuando sea necesario para comprobar datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de acuerdo a la legislación vigente.

Sólo se cederán a terceros y a otros países los datos codificados, que en ningún caso contendrán información que pueda identificar al participante directamente (como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc.). En el supuesto de que se produjera esta cesión, sería para la misma finalidad del estudio descrito y garantizando la confidencialidad.

Si se realizara una transferencia de datos codificados fuera de la UE, ya sea en entidades relacionadas con el centro hospitalario donde participa el paciente, a prestadores de servicios o a investigadores que colaboren con nosotros, los datos de los participantes quedarán protegidos por salvaguardas como contratos u otros mecanismos establecidos por las autoridades de protección de datos.

Como promotores del proyecto nos comprometemos a realizar el tratamiento de los datos de acuerdo al Reglamento UE 2016/679 y, por tanto, a mantener un registro de las actividades de tratamiento que llevemos a cabo y a realizar una valoración de riesgos de los tratamientos que realizamos, para saber qué medidas tendremos que aplicar y cómo hacerlo.

Además de los derechos que ya contemplaba la legislación anterior (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, supresión en el nuevo Reglamento) ahora los participantes también pueden limitar el tratamiento de datos recogidos para el proyecto que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad). Para ejercitar

estos derechos deberán dirigirse al investigador principal del estudio o al Delegado de Protección de Datos del Hospital Clínic de Barcelona a través de protecciodades@clinic.cat. Así mismo tienen derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a.

Los datos no se pueden eliminar aunque un paciente abandone el estudio, para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos.

El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 10 años tras su finalización. Posteriormente, la información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si el paciente hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

10 Gestión de muestras biológicas

No se contempla la recogida de muestras biológicas.

11 Política de Publicación

El promotor se compromete a hacer públicos los resultados del estudio tanto si fueran positivos como si fueran negativos.