



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: Enfermedad de Wilson**

Autor: Natalia Barreras Ruiz

Tutor: Javier Sánchez-Rubio Ferrandez

Convocatoria: Junio

ÍNDICE

1. Resumen
2. Introducción
3. Objetivos
4. Material y métodos
5. Resultados
6. Conclusiones
7. Bibliografía

1. RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Wilson es una alteración genética que produce una acumulación de cobre en el organismo debido a una serie de mutaciones en el gen *ATP7B*, produciendo un efecto tóxico en aquellos órganos donde se acumula.

Objetivo: Se realiza una revisión bibliográfica destacando el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Material y métodos: Se utilizan artículos científicos en castellano e inglés.

Resultados: Esta enfermedad se manifiesta principalmente a nivel hepático y sistema nervioso central lo que va a determinar la gravedad de la patología que en ausencia de tratamiento tendrá un desenlace fatal. La finalidad de los distintos tipos de fármacos utilizados como tratamiento van a estar enfocados principalmente a quelar el cobre del organismo y así facilitar su eliminación a través de la orina, disminuyendo así esta acumulación patológica.

Conclusiones: Los quelantes de cobre han demostrado elevada eficacia en el tratamiento de la enfermedad, mejorando en gran medida la calidad de vida de los pacientes que la sufren.

2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Wilson consiste en una alteración genética de tipo autosómico recesivo que produce una alteración en el metabolismo del cobre, debido a una serie de mutaciones en el gen *ATP7B* lo que desemboca en una acumulación de cobre en diferentes partes del organismo afectando preferentemente a nivel hepático y sistema nervioso central. En el trabajo se va a hacer un enfoque general de la enfermedad, para luego centrarnos en el diagnóstico de la misma y en el tratamiento actual.

3. OBJETIVOS

Realizar una revisión de la enfermedad de Wilson, desarrollando su sintomatología, patología, diagnóstico y tratamiento.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos de la enfermedad de Wilson, centrándonos en la patología hepática, diagnóstico y tratamiento. Para ello se realizó una búsqueda en función de artículos, tanto en castellano como en inglés, que contuviesen las palabras clave “revisión” “enfermedad” “Wilson” “tratamiento” “quelantes” “cobre” “diagnóstico” “síntomas” “epidemiología”. Esta consulta se llevo a cabo en la base de datos Medline cuyo sistema utilizado fue Pubmed con la herramienta MESH como buscador. A través de una búsqueda inicial por lenguaje libre se introdujo el descriptor *Wilson disease* y se fueron añadiendo las palabras claves como asociaciones.

Asimismo, se utilizó el buscador Google Académico como herramienta de búsqueda bibliográfica.

5. RESULTADOS

A. ORIGEN DE LA ENFERMEDAD Y EPIDEMIOLOGÍA

DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD

La enfermedad de Wilson es una enfermedad congénita caracterizada por una acumulación de cobre en el organismo, principalmente se acumula en hígado y en cerebro produciendo un efecto tóxico sobre estos órganos. El doctor Alexander Kinnier Wilson, fue el primero en 1912 que vinculó la ocurrencia de la enfermedad degenerativa neurológica con la cirrosis hepática que se identificó principalmente en la autopsia de sus pacientes¹ por esto la enfermedad lleva su nombre.

Dicha patología es autosómica recesiva siendo la mayoría de los pacientes heterocigotos, se sabe de la existencia de unas 200 mutaciones aproximadamente. Estas

mutaciones se van a producir en el gen *ATP7B* que se encuentra en el cromosoma 13. Este gen, codifica una metaloproteasa de transporte, la cual se expresa principalmente en hepatocitos lo que va a desembocar en el déficit de la proteína que interviene en el transporte intrahepatocitario del cobre, hecho que impide que el cobre sea excretado al canalículo biliar, y en un 90% de los casos también impide la incorporación del cobre a la apoceruloplasmina, por lo que la concentración plasmática de ceruloplasmina está reducida².

EPIDEMIOLOGÍA

Está considerada como una enfermedad rara y se ha observado que su frecuencia aumenta en poblaciones con consanguinidad⁸. Se ha comprobado que la enfermedad ha ido en aumento desde la primera estimación de prevalencia que fue de 5 casos por cada millón de individuos en 1968, más tarde con el avance de la tecnología que ha permitido el desarrollo de técnicas genéticas mucho más sofisticadas se ha estimado una prevalencia de 142 casos por cada millón de individuos. También se han observado significantes variaciones en los patrones de presentación de la enfermedad incluso en individuos que posean el mismo tipo de mutaciones por lo que presenta elevada variabilidad interindividual³.

METABOLISMO DEL COBRE

El cobre, es un elemento esencial del organismo que actúa como cofactor de algunas enzimas del metabolismo como la superóxido dismutasa I (SODI), citocromo C oxidasa y ceruloplasmina, por tanto el cobre es necesario para la obtención de una respuesta eficaz por parte del sistema inmune, mediante la producción de IL-2 por parte de los linfocitos previamente activados. Aproximadamente el 50% del cobre que proviene de la dieta (2-5mg/día) se absorbe en intestino delgado y otra pequeña parte en estómago⁴. Dicha absorción, se lleva a cabo gracias a los transportadores *ATP7A* y *ATP7B* localizados en los enterocitos, luego junto a la albúmina llega hasta el hígado, órgano principal en la homeostasis del mismo. Una vez allí se reduce de Cu^{2+} a Cu^{+} y se une a la ceruloplasmina llegando así a tejidos periféricos y su exceso será eliminado por vía

biliar y excretado en las heces. Todo este proceso va a variar en función de la cantidad de cobre que se ingiera en la dieta y la cantidad de cobre que se haya almacenado en los depósitos del hígado, por lo tanto la eficiencia de la absorción será indirectamente proporcional a la cantidad de cobre presente en la dieta y la excreción será directamente proporcional a los depósitos que disponga el hígado⁵.

B. SIGNOS Y SÍNTOMAS

La enfermedad de Wilson al principio va a ser asintomática. Sus primeros síntomas son fatiga, ausencia de menstruación en mujeres premenopáusicas o abortos espontáneos repetidos e inexplicables⁵ es decir síntomas inespecíficos. Para comprender la sintomatología que va a ir causando hay que destacar que encontramos varios estadios:

- Estadio 1: corresponde con la etapa asintomática, aquí el cobre se empieza a acumular en el citosol de las células hepáticas.
- Estadio 2: Aquí la mayoría de los pacientes se mantienen asintomáticos. Las células ya no tienen más capacidad para acumular cobre por lo que será liberado a la circulación, por lo que aquí ya saldrían los valores sanguíneos de cobre alterados.
- Estadio 3: En esta etapa ya se observa la presentación de sintomatología hepática, oftálmica, neurológica y si se instaura el tratamiento algunos de los síntomas podrían ser reversibles
- Estadio 4: Aquí el daño tisular llega a un punto de no retorno es decir ya sería irreversible.⁶

La clínica de la enfermedad va a presentar principalmente afectación hepática ya que como se ha comentado anteriormente, el exceso se va a producir por un fallo en el

transporte asique la mayoría quedará acumulado en el hígado, también va a presentar afectación neurológica que suele presentarse de forma más tardía que la hepática⁶.

Comenzando por la presentación hepática, el tiempo en el que se exprese el daño hepático va a variar dentro de cada individuo haciendo más o menos complicado su diagnóstico. Esta variabilidad va a depender a su vez de las ingestas de cobre que tenga cada individuo y de la capacidad antioxidante, así como la susceptibilidad a la fibrosis hepática¹. Se ha podido demostrar que hay un amplio rango de patrones de daño, en algunos pacientes es casi indetectable a nivel microscópico mientras que en otros se va a presentar en forma de fallo hepático fulminante (Enfermedad de Wilson fulminante). A nivel microscópico, la mayoría de las biopsias hepáticas muestran en general esteatosis, distinto grado de inflamación portal y/o lobular y clara fibrosis. Adicionalmente también se puede observar necrosis de algunos hepatocitos y cuerpos de Mallory, aunque ninguna de estas características observadas es específica de la enfermedad tiene que ir acompañada con sintomatología que va a variar dependiendo del momento del diagnóstico puede ir desde una elevación continua de transaminasas, hepatitis crónica o cirrosis. Esta forma es la más típica en pacientes en los que la enfermedad se detecta aun cuando son niños o adolescentes.⁶

La presentación neurológica es menos común y la mayoría de los pacientes que la presentan, a su vez presentan una fibrosis ya muy avanzada otra premisa importante es que se da también en pacientes de edad más avanzada. Se va a caracterizar por una serie de síntomas de carácter extrapiramidal y se va a tener afectado sobre todo el habla y la escritura debido a que va a aparecer un temblor en reposo lo que recuerda a la enfermedad de Parkinson. También, aparecerá otro tipo de sintomatología como sialorrea, ataxia, el síndrome disquinético, dicha sintomatología puede tener una aparición lenta y progresiva o más rápida y agresiva provocando una severa discapacidad⁷.

Otras afectaciones menos frecuentes son⁷:

- Alteraciones renales que puede cursar con hipercalciuria, nefrolitiasis o nefrocalcinosis y tubulopatía.
- Alteraciones cardíacas.
- Alteraciones musculares.
- Alteraciones digestivas.

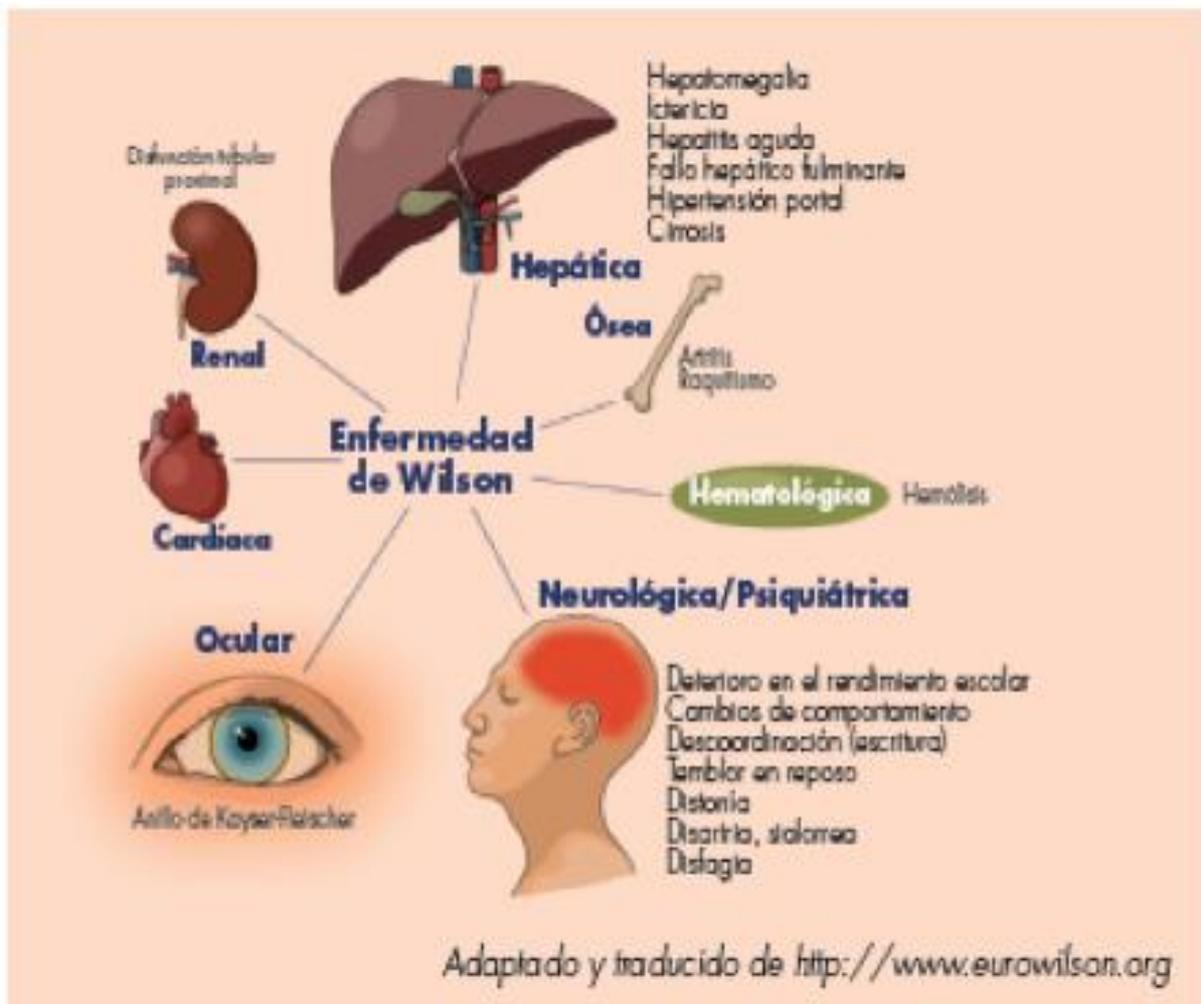


Fig 3. Esquema sobre las principales zonas afectadas por la enfermedad⁷.

C. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EW está basado en un conjunto de pruebas y rasgos clínicos para los que se estableció un sistema de puntuación que sobre todo tiene gran interés en pacientes que presenten una clínica hepática que no sea muy evidente ⁶.

	Puntuación	
Síntomas		
Anillo de Kayser (lámpara de hendidura)		
Presente	2	<input type="checkbox"/>
Ausente	0	<input type="checkbox"/>
Síntomas neuropsiquiátricos sugerentes (o una resonancia magnética típica)		
Presentes	2	<input type="checkbox"/>
Ausentes	0	<input type="checkbox"/>
Anemia hemolítica Coombs negativa (+ cobre sérico elevado)		
Presente	1	<input type="checkbox"/>
Ausente	0	<input type="checkbox"/>
Pruebas de laboratorio		
Cobre en orina de 24 h (sin síntomas de hepatitis aguda)		
Normal	0	<input type="checkbox"/>
1-2 VN	1	<input type="checkbox"/>
> 2 VN	2	<input type="checkbox"/>
Normal, pero más de 5 VN con 2 dosis de 0,5 g penicilamina	2	<input type="checkbox"/>
Ceruloplasmina sérica (nefelometría VN > 20 mg/dl)		
Normal	0	<input type="checkbox"/>
10-20	1	<input type="checkbox"/>
< 10	2	<input type="checkbox"/>
Cuantificación de cobre en el hígado		
Normal	-1	<input type="checkbox"/>
Hasta 5 VN	1	<input type="checkbox"/>
> 5 VN	2	<input type="checkbox"/>
Tinción de rodanina⁺ en hepatocitos (sólo cuenta si no hay determinación de cobre en el hígado)		
Ausente	0	<input type="checkbox"/>
Presente	1	<input type="checkbox"/>
Análisis mutacional <i>ATP7B</i>		
Mutación en los 2 cromosomas	4	<input type="checkbox"/>
Mutación en 1 cromosoma	1	<input type="checkbox"/>
No detectada mutación	0	<input type="checkbox"/>
Total		<input type="checkbox"/>

EW: enfermedad de Wilson; VN: valores normales.

4 o más: diagnóstico de EW muy probable; 2-3: diagnóstico probable, precisa más pruebas; 0-1: diagnóstico de EW improbable.

Tabla 1. Sistema de puntuación para diagnóstico en enfermedad de Wilson⁶

Las premisas que pueden hacer dudar sobre la aparición de la enfermedad van a ser²:

- Elevación continua de las transaminasas sin una causa aparente a cualquier edad.
- Aparición de cirrosis hepática a cualquier edad.
- Jóvenes con trastornos en el comportamiento y que tengan elevación de las transaminasas.
- Pacientes jóvenes con síntomas extrapiramidales.
- Hepatitis fulminante sin causa previa aparente.

Una vez que se presenta la sospecha hay tres criterios fundamentales que hay que tener en cuenta al principio que incluyen:

- Reconocimiento del anillo de Keyser-Fleischer.
- Identificación de niveles de ceruloplasmina reducidos en la mayoría de pacientes.
- Medida de la concentración de cobre en la biopsia de hígado.

Los pacientes en los que se detecte la presencia del patrón neurológico, va a ser más fácil y se va a realizar directamente la búsqueda del anillo de Kayser-Fleischer. Se trata de un signo característico de la enfermedad, realizando un examen ocular con lámpara de hendidura⁸. Este anillo está prácticamente presente en todos los pacientes con dicho patrón, a diferencia de los que presentan prevalentemente el patrón hepático ya que estos menos del 50% presentan el anillo.

Otro criterio principal y que es suficiente para el diagnóstico de la enfermedad junto con la detección del anillo, es la determinación sérica de ceruloplasmina, que como se ha mencionado anteriormente en la mayoría de pacientes estará reducida siendo $<20\text{mg/dl}^{10}$. Aunque a pesar de esto hay que tener en cuenta que estos valores pueden estar alterados ya que es un reactante de fase aguda y puede estar falsamente aumentado en condiciones de inflamación, colestasis e ingesta de anovulatorios. En un paciente con hepatopatía icterica la cifra de ceruloplasmina puede ser normal, por lo que cobra

especial importancia la determinación de cobre en orina de 24 horas, que habitualmente está muy elevada ⁶.

Teniendo en cuenta la tabla de diagnóstico como se puede observar, ya solo con estas dos pruebas positivas, asegurando siempre que no se haya producido un falso positivo, se obtendrá un valor de 4 puntos lo que sería suficiente para establecer el diagnóstico.

Si alguna de estas premisas falla y la sospecha está fundamentada debido a la presencia de otro tipo de sintomatología se va a proceder a la realización de otro tipo de pruebas¹⁰.

1. Estudio de la excreción urinaria de cobre durante 24 horas, normalmente en los pacientes con EW los valores son superiores a 100mcg/24h.

Se podrá excluir de esta prueba a pacientes con fallo hepático o enfermedad obstructiva hepática que tenga una duración superior al año.

2. Estudio de la excreción urinaria de cobre posterior a la administración de quelantes de cobre en este caso 1g de D-penicilamina con pauta posológica de 0.5g previos al desayuno y los otros 0.5g previos a la cena del mismo día en el que se va a recoger la muestra de orina. Normalmente en los pacientes con EW los valores serán superiores a 1000mcg/24h.

3. Determinación de cobre en tejido hepático seco, realizando una biopsia de tejido de al menos 1cm de longitud que se medirá posteriormente mediante espectrofotometría de absorción atómica, en pacientes homocigotos con la enfermedad los valores serán superiores a 250mcg/g de tejido seco, en pacientes heterocigotos se encuentra en un rango comprendido entre 50mcg/g – 250mcg/g de tejido seco, sin embargo en personas sanas los valores serán muy inferiores, es decir por debajo de 50mcg/g por lo que es una herramienta de diagnóstico muy buena ⁸. Cabe destacar que esta prueba es muy específica y se trata de la más fiable, pero hay veces que pueden aparecer algunos falsos positivos debido a la presencia de colestasis crónicas donde puede acumularse el cobre también en hepatocitos, debido al bloqueo de excreción biliar de cobre⁷.

Por otra parte, si no, se puede llevar a cabo la realización de la última prueba indicada, se puede proceder a la realización de un estudio genético del *ATP7B* para ver si está presente la mutación. Esto en la tabla de diagnóstico da un valor

de 4 puntos, aunque es muy complicado debido al número tan elevado de mutaciones que posee la enfermedad⁶.

Teniendo cuenta estos criterios, el diagnóstico es rápido a diferencia de las personas asintomáticas o en población pediátrica por debajo del año de vida ya que fisiológicamente esta población posee unos valores muy bajos de ceruloplasmina en suero de base hasta aproximadamente los 6 meses de vida simplemente por adaptaciones fisiológicas. Así como en los lactantes, cuyos depósitos de cobre hepático están aumentados ya que corresponde a un proceso de adaptación ya que habitualmente la leche materna no posee cantidades elevadas de cobre¹⁰.

Hay otras pruebas, que muchas veces se hacen una vez establecido el diagnóstico, aunque también valen para dilucidar el mismo como son algunas pruebas de imagen. Preferentemente se llevan a cabo la resonancia magnética y en menor medida, la tomografía computarizada que van a dar una idea sobre la extensión de la afectación neurológica (sobre todo se suele observar el daño en los ganglios basales)⁸.

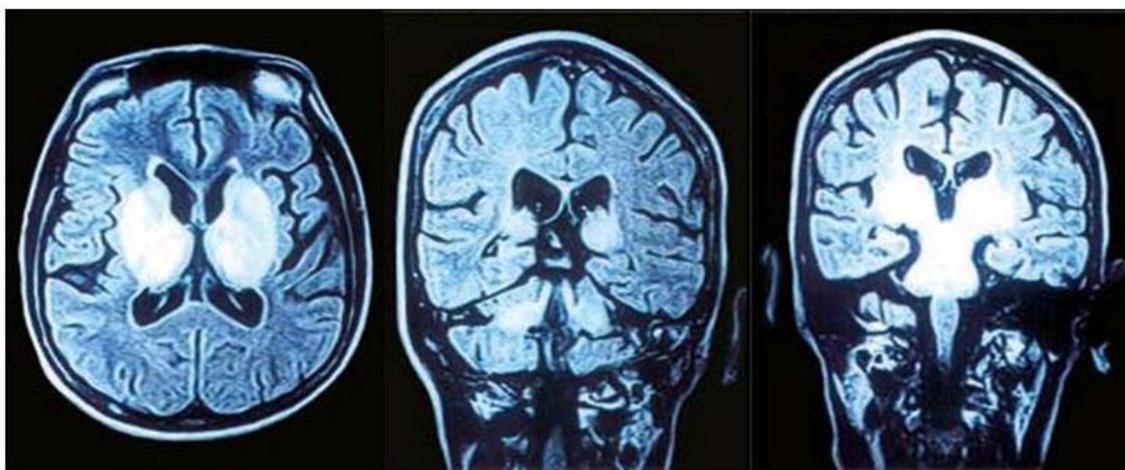
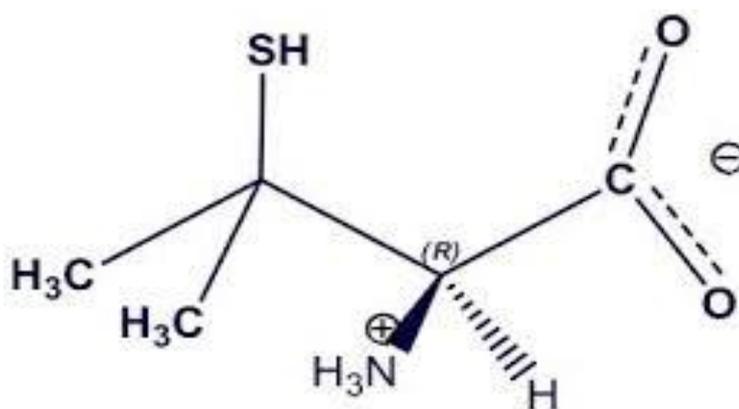


Fig 4. Pruebas de RM donde se observa la degeneración de los ganglios basales ¹.

D. TRATAMIENTO

El tratamiento de la patología se va a basar principalmente en fármacos quelantes de cobre y otro punto muy importante es la modificación de la dieta en referencia a los alimentos ricos en cobre⁸, así abordamos la enfermedad de forma que se intenta eliminar el cobre depositado y reducir al máximo posible la ingesta del mismo de manera que se pueda llegar a un equilibrio ya que esta enfermedad fue mortal hasta que en 1951 se introdujo el primer tratamiento farmacológico, el dimercaptopropanol (i.m), que fue rápidamente reemplazado por la D-penicilamina⁸.

- D-penicilamina: se trata de un metabolito de penicilina (beta-beta-dimetilcisteina). Es el fármaco más potente en el tratamiento de la EW y el mejor conocido de los disponibles. La penicilamina forma un quelato soluble con el cobre que se elimina por orina⁶.



D-PENICILAMINA

La eliminación de cobre va a ser mayor nada más comenzar el tratamiento ya que la cantidad de cobre libre en el organismo va a estar aumentada en este punto y será continua en el seguimiento de los pacientes, en torno a 200-500mcg/día⁹. Además de favorecer la eliminación del cobre también posee otro efecto que es la inducción de metalotioneína en el hígado, esto permite que el cobre se fije mejor en hígado y así se reduce de forma indirecta su toxicidad².

Con esto se va a observar una mejora en la histología mientras esté bajo el tratamiento con el fármaco, sin embargo, si se suspende se producirá un

deterioro rápido. La prioridad del tratamiento es mantener la producción inducida de metalotioneina a pesar de que esta tiene una semivida de 12 horas aproximadamente⁹.

La posología en la población pediátrica será de 10mg/kg/día durante las primeras dos semanas para observar la posible aparición de efectos secundarios que se pueden observar en la siguiente tabla:

<ul style="list-style-type: none">• <u>Directos</u> (dependientes de la dosis) Déficit de piridoxina Interferencia con la formación de elastina y colágeno
<ul style="list-style-type: none">• <u>Inmunológicos</u> Reacción de hipersensibilidad Síndrome nefrótico Miastenia gravis Síndrome de Goodpasture Neuritis óptica Lupus sistémico Pénfigo

Tabla 2. Posibles efectos secundarios de la D-Penicilamina

En los pacientes pediátricos los valores normalizados se observan aproximadamente al año de tratamiento, a diferencia de las afectaciones más graves que se observaran los efectos más temprano, a los meses, aunque hay una leve persistencia de las transaminasas elevadas². La sintomatología referente al anillo de Keyser-Fleischer desaparecerá de hecho si una vez que el paciente se encuentra en tratamiento vuelve a aparecer es signo de baja adhesión al tratamiento⁹.

Por otro lado, se debe tener un seguimiento sobre la posible toxicidad del fármaco que se hará mediante análisis periódicos del hemograma, sedimento urinario y observando la posible aparición de manifestaciones de toxicidad siendo las más comunes como se ha indicado en la tabla de carácter inmunológico algunos de los síntomas son: fiebre, exantema maculopapular, linfadenopatía, leucopenia o linfopenia. Estos tienen una

aparición temprana sin embargo hay otros de carácter tardío ageusia, anorexia, náuseas, estomatitis, anemia, trombopenia, alopecia, onicopatía, pénfigo, lupus, elastosis serpiginosa, síndrome nefrótico, artritis reumatoide ⁶.

Para finalizar la D-penicilamina es el tratamiento de elección y se cambiará en el caso de que haya toxicidad grave o mantenida en el tiempo o baja efectividad¹⁰

- **Trientina:** Se trata de otro fármaco cuya acción va a ser quelar el cobre, su estructura química es diferente a la D-penicilamina y la acción de quelar el cobre se lleva a cabo mediante un complejo estable en forma de anillo¹⁰. Se absorbe de forma muy pobre a nivel gastrointestinal y es un profármaco es decir tiene que biotransformarse en acetiltrientina, es clínicamente eficaz sin embargo elimina menos cantidad de cobre en la orina en comparación a la D-penicilamina, en torno a unos valores de 200mcg/día, aun así se sigue usando como tratamiento de primera línea sobre todo en pacientes que son intolerantes a D-penicilamina o que hayan desarrollado efectos adversos graves ante la misma. Su posología será de 20mg/kg/día cada 8 horas y se deberá separar de las comidas⁶.

Cabe destacar que al usarse como alternativa debido a los efectos adversos de la D-penicilamina, la trientina posee menos, uno de ellos es que aparte de quelar el cobre también es quelante de hierro por lo tanto la coadministración de trientina y hierro debe suspenderse ya que el complejo que forma con el hierro será tóxico provocando una anemia sideroblástica reversible¹⁰.

- **Sales de Zinc:** se utiliza también para el tratamiento de la EW sin embargo su mecanismo de acción es diferente al de la D-penicilamina y la trientina interfiriendo en la absorción gastrointestinal del cobre. Induce metalotioneina en el enterocito, y se fija el cobre en el citoplasma. El complejo de metal con metalotioneina se perderá en las heces junto con las células intestinales descamadas, en 6 días de promedio. Otro efecto del zinc es la inducción de metaloproteína en el tejido hepático⁶.

Hay diferentes tipos de preparados encontramos los de acetato y los de sulfato siendo los primeros los que presentan mejor tolerancia gástrica pero respecto a la eficacia son iguales.

El comienzo de la acción de las sales de zinc es lento por lo que no se recomienda su uso exclusivo en monoterapia, sobre todo en pacientes en los que

su sintomatología es muy marcada ya que lo que se busca es que haya una acción más rápida, por lo que su uso se restringe a pacientes que son asintomáticos¹⁰. Se trata de un medicamento que no produce prácticamente efectos secundarios, algunos de ellos son molestias gástricas. Su posología es de 150mg/día cada 8 horas media hora antes de las comidas alimentos tanto en adultos como en la población pediátrica, debido a que se ha observado que su absorción se retrasa significativamente con algunos alimentos⁷.

- Tetratiomolibdato de amonio: se trata de un agente muy potente que posee dos mecanismos de acción. Uno de ellos, es que evita la absorción del cobre a nivel gastrointestinal como las sales de zinc y el otro es que bloquea la disponibilidad del cobre circulante reduciendo la unión del mismo a las metaloproteínas, si lo administramos a dosis bajas evita la unión del cobre a dichas metaloproteínas. Sin embargo si lo administramos a dosis altas forma un complejo insoluble de cobre que termina depositándose en el hígado¹⁰. Tiene la ventaja de que es muy rápido su efecto y posee una elevada eficacia, pero hay muy poca experiencia con este medicamento por lo que no posee un uso habitual si no que queda acotado a situaciones especiales, sobre todo en pacientes con afectación neurológica avanzada refractarios al tratamiento habitual⁹.

Estos son los fármacos que se utilizan para el tratamiento, por otro lado, como se menciona anteriormente es necesaria la modificación de la dieta como tratamiento complementario, refiriéndose a la disminución o incluso eliminación completa de alimentos ricos en cobre dependiendo del estado en el que se encuentre el paciente. Algunos de estos alimentos son los mariscos, vísceras como el hígado, chocolate dependiendo del porcentaje de cacao que este posea, frutos secos, champiñones, también es conveniente que el agua ingerida posea una concentración de cobre < de 0.2 ppm de cobre y muy importante evitar el consumo de bebidas alcohólicas ya que empeoran en gran medida el deterioro hepático⁹.

Otro tratamiento que hay disponible y que se practica en situaciones especiales es el trasplante hepático, se da en individuos con las siguientes características:

- Pacientes con fallo hepático agudo grave o bien hepatitis fulminante (mayor prevalencia en población pediátrica).
- Pacientes adultos con supresión de su tratamiento quelante.
- Pacientes con cirrosis descompensada.
- Fracaso del tratamiento quelante.

Se trata de una buena solución ya que este tipo de trasplante da muy buenos resultados en relación a la supervivencia después del trasplante ya que los individuos no deben seguir con el tratamiento debido a la corrección del fenotipo de EW después del mismo¹⁰.

E. SITUACIONES ESPECIALES

Hay una serie de situaciones clínicas que requieren especial atención¹⁰:

- **ASINTOMÁTICOS:** En pacientes asintomáticos, que son aquellos en los que el diagnóstico se realizó por una evidencia previa de elevación de las transaminasas continua, está indicado preferiblemente el zinc con una dosis de 50 mg cada 8 horas y siempre una hora antes de la ingestión de alimentos.
- **HEPATOPATÍA AVANZADA:** En pacientes que presenten hepatopatía avanzada se sugiere comenzar con la administración de D-penicilamina debido a su gran capacidad para quelar el cobre aunque también se contempla usar en conjunto zinc y trientina, teniendo en cuenta que no haya descompensación en el caso de presentar cirrosis ya que en presencia de cirrosis descompensada entonces el paciente pasará a estar en lista de espera para trasplante a la vez que se trata la sintomatología y se continua su tratamiento con D-penicilamina o trientina.
- **INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA:** En pacientes con insuficiencia hepática aguda, el abordaje dependerá de si el paciente presenta o no encefalopatía hepática ya que siendo así la vida del paciente estará muy comprometida por lo

que pasa a estar en lista de trasplante de manera urgente. En el caso de no presentar el cuadro de encefalopatía se comenzarán a administrar dosis crecientes de D-penicilamina.

- *EMBARAZADAS*: Otro grupo especial que hay que tener en cuenta es el de las embarazadas², donde se recomienda la sustitución de la D-penicilamina por sales de zinc con una dosis normal ya que si se mantiene la D-penicilamina podría ocasionar un déficit de cobre en el feto y por otra parte que el fármaco cause un cuadro de hiperlaxitud de la piel en el recién nacido². En cuanto al momento de la lactancia se puede mantener el tratamiento ya que no es un fármaco que esté especialmente disponible en la leche materna.
- *AFECTACIÓN PSIQUIÁTRICA*: Finalmente los pacientes con clínica neuropsiquiátrica se encuentran en una tesitura más complicada ya que como se ha explicado anteriormente la D-penicilamina posee elevada cantidad de efectos secundarios pudiendo agravar el cuadro que presenta el paciente por lo que se debe evitar y es preferible comenzar con la administración de trientina combinada con sales de zinc, ya que las sales en monoterapia no están recomendadas debido al largo tiempo de inducción que tienen, así una administración conjunta permite bloquear la llegada de más cobre al organismo¹⁰.

En el caso de administrar D-penicilamina debe hacerse bajo un régimen de escalado de la dosis para evitar el posible agravamiento del cuadro del paciente comenzando con la administración de 250mg/día hasta alcanzar la dosis completa al mes de tratamiento. Los resultados del tratamiento comienzan a observarse aproximadamente al medio año de haberse iniciado y las alteraciones que quedan a los dos años una vez iniciado el tratamiento deben considerarse permanentes².

6. CONCLUSIONES

La historia natural de la enfermedad ha cambiado mucho en los últimos años desde que en 1974 fue documentada⁸ lo que ha sido un gran avance en la esperanza de vida de estos pacientes ya que antes era mortal y actualmente tienen una calidad de vida muy próxima a la de un individuo sano.

Se puede destacar el diagnóstico precoz como punto clave para evitar así la aparición de lesiones irreversibles junto con una buena adherencia al tratamiento de quelantes de cobre permitiendo que un porcentaje muy elevado de estos pacientes lleven un ritmo de vida normal.

Aunque dicho tratamiento no sea curativo puede permitir la reducción o incluso desaparición patológica de cobre en determinadas zonas del organismo. Este hecho hace que la enfermedad de Wilson a pesar de estar englobada en el grupo de enfermedades raras no limite la calidad del que la padece.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912;34:295–507
2. Bruguera M. Enfermedad de Wilson. *Gastroenterología y Hepatología*. 1 de enero de 2006;29(1):29-33.
3. Lo C, Bandmann O. Epidemiology and introduction to the clinical presentation of Wilson disease. En: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2017 [citado 23 de abril de 2018]. p. 7-17. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444636256000021>
4. Arredondo M, Núñez MT. Iron and copper metabolism. *Molecular Aspects of Medicine*. 1 de agosto de 2005;26(4):313-27.
5. Luis Román DA de, Bellido Guerrero D, García Luna PP. Dietoterapia, nutrición clínica y metabolismo [Internet]. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2012 [citado 23 de abril de 2018]. Disponible en: <http://public.ebib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=3203512>
6. Jara Vega P, Hierro Llanillo L. La enfermedad de Wilson: formas de presentación en la infancia. *Gastroenterología y Hepatología*. 1 de noviembre de 2006;29(9):560-7.
7. Brewer GJ. *Wilson's Disease* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2001 [citado 23 de abril de 2018]. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-1645-3>
8. Hernández Villén MD, López Martínez S. Enfermedad de Wilson. *Revista del Laboratorio Clínico*. 1 de abril de 2011;4(2):102-11.
9. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. *Hepatology*. junio de 2008;47(6):2089-111.
10. Ochoa Palominos A, Ibáñez Samaniego L, Catalina Rodríguez M-V, Pajares Díaz J, Clemente Ricote G. Enfermedad de Wilson: espectro clínico de la enfermedad hepática. *Gastroenterología y Hepatología*. 1 de febrero de 2013;36(2):86-91.

