

INTRODUCCIÓN

En 1912 S.A. Kinnier Wilson (1877-1973) describió un grupo de pacientes jóvenes que presentaban cirrosis hepática asociada a alteraciones neurológicas secundarias a degeneración lenticular.

La enfermedad de Wilson (EW) se caracteriza por una alteración en el metabolismo del cobre que ocasiona su acumulo en diferentes tejidos, principalmente hígado, núcleos basales y córnea, lo que origina las múltiples manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Se trasmite por herencia autosómica recesiva y tiene una prevalencia de 10 a 30 por millón de habitantes, con una tasa de portadores de 1/90.

El diagnóstico y tratamiento precoz son fundamentales ya que, al ser una enfermedad progresiva, se evitarían las importantes secuelas que pueden llegar a ocasionar la muerte antes de los 50 años.

FISIOPATOLOGÍA

El cobre (Cu) es un oligoelemento esencial para el ser humano. Actúa como cofactor necesario para muchas enzimas y proteínas, interviene en la movilización del hierro, desintoxicación de radicales libres y en la creación de uniones celulares. Sin embargo, su exceso puede llegar a ser tóxico por la gran capacidad oxidativa que tiene. De forma natural, se encuentra en algunos alimentos, como nueces, marisco, chocolate, soja, champiñones, vísceras, etc.

La ingesta total diaria habitual de cobre es de 1-3 mg y se absorbe solo del 10 al 50% de esta cantidad. En el intestino delgado pasa al interior del enterocito por el transportador CTR1 y, de allí, al torrente sanguíneo con la proteína ATP7A para ligarse a albúmina y aminoácidos. La cantidad total de cobre en el organismo es de 50 a 150 mg.

En el hígado, el mecanismo de transporte es más complejo. En condiciones normales el cobre introducido por CTR1 se une a ligandos de bajo peso molecular, como glutatión, metalotioneínas y chaperone HAH1 (también llamado Atox1). Este último sirve de almacenamiento transitorio hasta su cesión al transportador ATP7B, que lo vehiculiza desde el citoplasma al interior del aparato de Golgi donde cede a cada molécula de apoceruloplasmina seis átomos de cobre y la transforma en holoceruloplasmina y, en esta forma, pasa al plasma. En cambio, cuando el cobre está en exceso en el interior del citoplasma, el transportador ATP7B modifica su situación y se coloca en una zona post-Golgi donde facilita la eliminación de vesículas con alto contenido de cobre al canalículo biliar. El cobre transportado en la bilis no se recupera por la circulación enterohepática. Cuando la cantidad de cobre intracitoplasmática es normal, el ATP7B vuelve a ocupar su situación previa, trans-Golgi. Así, el transportador ATP7B tiene una doble función, introducir el cobre en el aparato de Golgi y fijarlo a la apoceruloplasmina y, por otra parte, facilitar su excreción biliar en situaciones de exceso.

La ceruloplasmina es una $\alpha 2$ glicoproteína que se sintetiza principalmente en hígado en forma de apoproteína. El gen que la codifica se encuentra en el cromosoma 3 y su formación es independiente de los niveles intracelulares de cobre. Sin embargo, si el Cu no fuera correctamente transferido, durante su síntesis daría lugar a una forma de apoproteína inestable. Además del transporte del cobre, la ceruloplasmina también interviene en la movilización del hierro, tanto después de su absorción intestinal como en su salida de los depósitos (ferritina), ya que actúa en el paso de la forma ferrosa a férrica, que es como se puede unir a la transferrina para su transporte.

La EW se desarrolla cuando ocurren mutaciones en los dos alelos del gen que debe sintetizar correctamente el transportador ATP7B. En esta situación no se fija el cobre a la apoceruloplasmina y tampoco se elimina su exceso a la bilis. Como consecuencia, la síntesis de ceruloplasmina es anormal y se degrada con mayor rapidez con lo que su nivel desciende en plasma. El exceso de cobre citoplasmático en los hepatocitos tiene un efecto oxidativo sobre todas las estructuras internas, sobre todo y de forma más precoz, en las mitocondrias. En esta situación el organismo intenta minimizar los daños e inicia una fase de adaptación, reduciendo la absorción de cobre por el intestino y aumentando la capacidad de fijación por parte de las metalotioneínas y así conseguir disminuir su potencial tóxico.

Cuando estos mecanismos compensadores son desbordados, el cobre sale del hepatocito e incrementa su fracción libre plasmática, lo cual no sucede con el cobre total ya que la fracción ligada a la ceruloplasmina está muy descendida. El Cu libre puede eliminarse por orina pero también es capaz de incorporarse, con facilidad, a ciertos tejidos del organismo provocando daño tisular. En el cerebro, las áreas más sensibles a la oxidación por cobre son los núcleos basales, putamen y lenticular. En el ojo, su depósito en la membrana de Descemet da lugar al anillo de Kayser-Fleischer. Otros tejidos preferentemente afectados son riñón, articulaciones y membrana de hematíes.

La precocidad y gravedad de las manifestaciones de la EW se ven influenciadas, además de por las mutaciones referidas, por muchos factores. Entre ellos destaca la alteración de la interacción entre chaperone HAH1 y el transportador ATPB7, que es necesaria para el correcto transporte del cobre. También influye la presencia del genotipo $\epsilon 3/3$ de la proteína ApoE que, por sus propiedades de ligar el cobre, de antioxidar y de estabilizar membranas, hace que en estos pacientes la enfermedad se manifieste más tardíamente. Los niveles descendidos de ceruloplasmina no parecen ser un factor causal de la enfermedad sino, más bien, un epifenómeno secundario a la disfunción del transportador ATP7B.

GENÉTICA

El gen de la EW, denominado ATP7B, está localizado en la región q 14.3 del cromosoma 13 (13q

14.3). Se han descrito más de 200 mutaciones en este gen con capacidad de ocasionar la aparición de la enfermedad. La mayoría de las mutaciones de los dos alelos son diferentes entre sí, es decir, pueden dar lugar a heterocigotos compuestos. Además, existe un numeroso grupo de enfermos en los que no se identifican mutaciones en esta región por lo que se cree que deberían existir más mutaciones implicadas, pero en otras regiones reguladoras del gen. Por lo tanto el diagnóstico genético es muy complejo y, además, aún queda por determinar la relación entre las mutaciones conocidas y el fenotipo de la enfermedad. Al parecer, no existe correlación en cuanto al tipo de manifestaciones clínicas, hepáticas, neurológicas, etc., pero sí podría existir en caso de precocidad o gravedad de la presentación.

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la EW son muy diversas y están influidas por la evolución de los depósitos de cobre. No obstante, los principales síntomas suelen ser hepáticos en las primeras fases de la enfermedad y neurológicos o neuropsiquiátricos en estadios más avanzados. Solo ocasionalmente puede ocurrir que el paciente consulte por síntomas exclusivamente neurológicos, pero los estudios evolutivos evidencian lesión hepática.

Aproximadamente un tercio de los niños presenta síntomas clínicos relacionados con la EW, preferentemente hepáticos. Entre los más frecuentes se encuentran ictericia, epistaxis, dolor abdominal, edema en miembros inferiores y ascitis. Otros síntomas derivan del depósito en la membrana de hematíes y túbulo renal, como anemia hemolítica, con test de Coombs negativo, y proteinuria, aminoaciduria y/o fosfatúria.

La presentación en forma de fallo hepático fulminante ocurre hasta en el 3,5% de los pacientes. Su base anatomopatológica es de necrosis lobulillar sobre cirrosis. Al contrario de lo que ocurre cuando son otras las causas de fallo hepático agudo, los niveles de fosfatasa alcalina están significativamente descendidos y los de bilirrubina más elevados. En estos casos de fallo agudo, el trasplante hepático es la única opción terapéutica que puede evitar el fallecimiento de los pacientes.

TABLA I. Clasificación fenotípica de la enfermedad de Wilson.**Presentación hepática**

La definición de presentación hepática requiere la exclusión de síntomas neurológicos mediante un examen clínico detallado en el momento del diagnóstico

- *H1: enfermedad de Wilson hepática aguda*
Ictericia que incide de forma aguda en un sujeto aparentemente sano, en un contexto de enfermedad semejante a hepatitis o anemia hemolítica Coombs negativa, o una combinación de ambas. Puede progresar a fallo hepático, que precisa trasplante hepático urgente
- *H2: enfermedad de Wilson hepática crónica*
Cualquier tipo de hepatopatía crónica, con o sin síntomas. Puede presentarse, o conducir, a cirrosis descompensada

Presentación neurológica

Pacientes en los que hay síntomas neurológicos y/o psiquiátricos al diagnóstico

- *N1: asociada con hepatopatía sintomática*
Habitualmente los pacientes tienen cirrosis en el momento del diagnóstico de enfermedad de Wilson neurológica. La hepatopatía puede anteceder muchos años a los síntomas neurológicos o ser detectada en el proceso de estudio del paciente con síntomas neurológicos
- *N2: no asociada a hepatopatía sintomática*
Para documentar la ausencia de una enfermedad hepática avanzada (fibrosis o esteatosis pueden estar presentes) es necesaria la biopsia hepática
- *NX: no se ha investigado la presencia o ausencia de enfermedad hepática*

El 50% de adolescentes con enfermedad de Wilson tiene síntomas neurológicos. Su causa es la afectación extrapiramidal o cerebelosa y, clínicamente, se manifiesta con temblor en reposo e intencional, rigidez, exceso de salivación, discinesia, disartria, disfagia, ataxia y movimientos coreiformes. Sin embargo, el ideal para obtener la mejor respuesta al tratamiento es captar lo más precozmente posible los signos que permitan sospechar la enfermedad en la fase inicial, como son bajo rendimiento escolar, alteraciones sutiles en la movilidad fina, alteraciones en fonética y en escritura y/o trastornos del comportamiento. No se ha observado deterioro intelectual ni anomalías sensitivas. Entre el 10 y el 20% de los casos, generalmente pacientes jóvenes y adultos, pueden cursar con manifestaciones psiquiátricas, afectivas, conductuales, neuróticas o incluso psicóticas. La resonancia magnética cerebral muestra en estos pacientes cambios característicos en los ganglios basales, tálamo y núcleo dentado, junto con atrofia cortical generalizada y aumento del tamaño de los ventrículos.

El anillo de Kaiser-Fleischer, un hallazgo típico en la enfermedad, es raro encontrarlo en niños menores de 7 años de edad. Está presente en más del 90% de los pacientes que tienen manifestaciones neurológicas y su diagnóstico exige la utilización de lámpara de hendidura.

DIAGNÓSTICO

Se establece por la combinación de manifestaciones clínicas, pruebas de laboratorio y estudio genético. Cuando un paciente reúne todas las características de la enfermedad el diagnóstico es fácil pero en la mayoría de los casos esto no es así.

Las manifestaciones clínicas han sido agrupadas en una clasificación fenotípica de la enfermedad que establece la forma de presentación en función de los síntomas predominantes, hepáticos o neurológicos (Tabla I).

Las pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico de enfermedad de Wilson son:

- Incremento de transaminasas, con índice de Ritis (ASAT/ALAT) usualmente inferior a la unidad.

- Nivel plasmático de ceruloplasmina, medida por nefelometría, inferior a 20 mg/dl. Al ser también un reactante de fase aguda, su presencia en plasma puede estar elevada si coinciden procesos inflamatorios o infecciosos. También si se ingieren anovulatorios o existe colestasis, y ello puede dar lugar a falsas interpretaciones. Los heterocigotos para la enfermedad de Wilson no presentan síntomas, aunque hasta el 10% de ellos muestra cifras descendidas de ceruloplasmina. En los niños asintomáticos, con riesgo familiar de padecer la enfermedad, las cifras de ceruloplasmina pueden evolucionar a lo largo de los años, descendiendo progresivamente hasta alcanzar niveles correspondientes al diagnóstico, motivo por el que su investigación periódica es recomendable.
- Nivel plasmático de cobre total, inferior a 60 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ya que, al tener poca ceruloplasmina disponible, no se puede transportar con ella y el Cu solo está en plasma como fracción libre, la cual sí está elevada, en nivel superior a 25 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Esta determinación sólo se puede realizar por estimación indirecta.
- Cobre en orina de 24 horas, que es superior a 100 μg , en correspondencia con el aumento de la fracción libre del Cu en plasma. En fases presintomáticas de la enfermedad, la liberación de cobre desde los hepatocitos no es muy elevada y ello puede ocasionar falsos negativos. Por este motivo se aconseja determinar tras la administración de dos dosis de 500 mg de D-penicilamida, ingerida con un intervalo de 12 horas, prueba que solo es positiva si el Cu urinario posterior es, al menos, cinco veces superior al excretado en condiciones basales.
- Cobre hepático, en cantidad superior a 250 μg por gramo de tejido. Esta determinación es, para muchos autores, la mejor prueba inequívoca para el diagnóstico, sobre todo en los casos dudosos. Sin embargo, esta cifra sólo la alcanza el 83% de los enfermos y puede coincidir, hasta en 1,4% de pacientes, con otro tipo de hepatopatía. Es posible encontrar enfermos, con enfermedad de Wilson y cirrosis evolucionada, en los que la cifra de Cu tisular sea inferior a la anterior, porque la biop-

sia incluya nódulos de regeneración en los que el contenido de cobre sea prácticamente nulo. Por otra parte, los heterocigotos pueden presentar cifras entre 50 y 250 μg por gramo de tejido.

El análisis de mutaciones predominantes en una determinada región geográfica tiene especial interés como prueba confirmatoria. Así ocurre en Centroeuropa y Europa del Este, donde entre el 50-80% de los pacientes tiene la mutación H1069Q o en España donde la mutación Met645Arg es detectada en el 55% de los pacientes. Sin embargo, es bien sabido que un estudio negativo no descarta totalmente la enfermedad, al existir probablemente mutaciones implicadas y no identificadas. La otra gran utilidad que tiene el estudio mutacional es el consejo genético familiar. Mediante el análisis de haplotipo se puede establecer si los familiares estudiados comparten las regiones mutantes identificadas en el enfermo. De esta forma, pacientes asintomáticos podrían ser diagnosticados precozmente.

En Pediatría, hasta el 80% de los pacientes pueden diagnosticarse en fases presintomáticas de la enfermedad, al estudiarlos cuando presentan elevación no explicada de transaminasas hepáticas o, también, al hacerlo en los familiares de un caso índice.

En los que no presentan síntomas ni elevación de transaminasas hepáticas el diagnóstico no es fácil ya que, aunque se sospechara, más del 50% tiene normales las pruebas diagnósticas habituales, sobre todo la cupruria de 24 horas. En este grupo de pacientes siempre hay que determinar el cobre en tejido hepático y, si fuera posible, identificar la mutación responsable. Por otro lado, el estudio patológico de la biopsia hepática evidencia el daño tisular: esteatosis en el 87% de los casos, hepatitis crónica activa en el 13% y cirrosis en el 6%, dependiendo de la edad del paciente.

En cambio, cuando al iniciar el estudio existe elevación de transaminasas, tanto el nivel de ceruloplasmina como los del cobre en sangre y orina suelen ser patológicos. Además, en este grupo de pacientes la biopsia hepática muestra hepatitis crónica activa en el 50% de los casos y cirrosis con esteatosis en el 36%. La edad media de complicación con cirrosis es de 9,9 \pm 1,9 años, aunque podría presentarse desde los 5 años de edad.

TABLA II. Diagnóstico de la enfermedad de Wilson. Sistema de puntuación.

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

Así, la coexistencia de todas las pruebas enumeradas es determinante para el diagnóstico y necesaria en los casos dudosos. En este sentido, se ha establecido un sistema de puntuación que permite valorar de forma cuantitativa aspectos clínicos, analíticos y la presencia o no de mutaciones (Tabla II). Cuando la suma resultante es superior a cuatro, permite establecerse con seguridad el diagnóstico de dicha enfermedad.

TRATAMIENTO

Hasta que no se disponga de la tecnología genética para el tratamiento de las enfermedades metabólicas seguirán en marcha los métodos tradicionales. En el caso de la EW, la terapia es bastante eficaz, pero aún no controla, en una minoría, ciertas complicaciones importantes, como las neurológicas o neuropsiquiátricas.

El tratamiento actual se basa en tres aspectos fundamentales: 1) Disminuir el depósito de cobre tisular existente al realizar el diagnóstico y comenzar el tratamiento; 2) Prevenir la acumulación continuada del cobre, tanto en tejido como en sangre; y 3) Conseguir reducir o tratar eficazmente las complicaciones derivadas de las dos situaciones anteriores. La terapia es únicamente para homocigotos, tengan o no síntomas o signos de EW, no para heterocigotos por no padecer la enfermedad. El tratamiento debe mantenerse durante toda la vida, ya que no se puede reponer la ceruloplasmina, que sería la terapia adecuada para que no aparecieran las complicaciones vinculadas al metabolismo del Cu.

El éxito del tratamiento depende del momento del diagnóstico y de la evolución que haya alcanzado la enfermedad. Por esto es importante dar valor a los síntomas inespecíficos iniciales y a la búsqueda de marcadores en los familiares asintomáticos de los pacientes diagnosticados. Aún hay incógnitas respecto de esta enfermedad y, por ello, en España se está llevando a cabo un amplio estudio y registro conocido como "Proyecto Eurowilson", coordinado por los doctores Bruguera y Jara.

1. Para reducir el depósito excesivo tisular del cobre hay diversos procedimientos; para los casos más graves o de descompensación funcional hepática se ha utilizado diálisis, hemofiltración, exanguino-transfusión y trasplante, siendo este último el indicado en casos de cirrosis o fallo hepático agudo. Sin embargo, no suele resolver el daño neurológico, aunque puede mejorarlo. Para los demás casos el tratamiento inicial son los quelantes y, entre ellos, los más utilizados son la D-penicilamina y la trientina.

La D-penicilamina reduce la afinidad de las proteínas intracelulares por el Cu e incrementa la síntesis de la enzima metalotioneína, que lo fija de forma no tóxica, lo quela, y aumenta la cupruria. Su absorción es buena si se toma sin alimentos que la puedan interferir. Tiene una vida media de 1,7-7 horas y se excreta fundamentalmente (80%) por orina. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas e ir aumentándolo progresivamente hasta llegar en adultos a 250 mg/día y en niños a 20 mg/kg/día, sin pasar de 1 gramo diario y en

2-4 dosis. Ha demostrado gran eficacia, que puede constatarse al comprobar incremento de cupruria en cifras superiores a 2 mg/día. Las mejorías clínica y analítica, como normalización de transaminasas, se observan progresivamente entre uno y seis meses, hasta incluso revertir el proceso de fibrosis o cirrosis. Sin embargo, aunque la mejoría hepática es notoria, puede no suceder así con la neurológica, sobre todo cuando el paciente tenía ya síntomas de daño del sistema nervioso central. Este empeoramiento, que suele ser transitorio, puede deberse al incremento del depósito neurológico del Cu movilizado del hígado. La D-penicilamina tiene riesgo de acontecimientos adversos que pueden contraindicar su utilización. Tiene efecto antipiridoxina al provocar deficiencia de piridoxal fosfato, motivo por el que se debe asociar constantemente con 25 mg/día de vitamina B6 oral. El 10% de los pacientes muestra hipersensibilidad o sensibilidad cruzada a la penicilina y en ellos es aconsejable reducir la dosis, comprobando igual eficacia o pasar a otro tratamiento lo cual sucede en el 5% de los casos, sobre todo si el paciente asociaba patología renal, trombocitopenia o alteración inmunitaria. Otros efectos secundarios inmediatos son fiebre, erupción cutánea, prurito, linfadenopatías, neutropenia y trombopenia, lo que hace imprescindible un control clínico riguroso. Los efectos adversos tardíos son variados y aconsejan cambiar de tratamiento: proteinuria, con aspecto de síndrome nefrótico, que revierte en 1-2 años al retirar la terapia, síndrome de Goodpasture, síntomas lupoides, toxicidad en médula ósea (desde trombocitopenia severa a aplasia), miastenia *gravis*, polimiositis, hepatotoxicidad, pérdida del gusto, estomatitis aftosa, alteraciones de la piel (pénfigo, liquen plano, elastosis perforante serpiginosa y efecto anticicatrizante), incremento del tamaño de las mamas y molestias gastrointestinales. Finalmente, si la medicación se interrumpiera bruscamente podría desencadenarse un empeoramiento clínico inmediato, con fallo hepático agudo y riesgo de hemólisis, por lo que se aconseja una disminución paulatina de la dosis en caso necesario. El control clínico debe realizarse cada semana los

dos primeros meses, después cada mes, durante 6-9 y, al comprobar tolerancia, dos veces al año. En caso de cirugía se aconseja disminuir la dosis, lentamente y hasta el 50%, por el efecto anti-ci-trizante.

La trientina, dihidroclorato de trientilene tetra-mina, es otro quelante del Cu, con igual eficacia que la D-penicilamina, pero sin efectos secundarios importantes. No tiene grupos sulfidrilos y quela el Cu al formar complejos estables. Es también cuprúrico. Su absorción es pobre, el 1% de la ingesta, y se excreta por orina. Su dosis en adultos es de 750-1500 mg/día y, en niños de 20 mg/kg/día en 2-3 dosis, hasta un máximo de 1,5 gr/día y sin otros alimentos. Al ser también un quelante del hierro es fundamental que no lo tome con el tratamiento de trientina, si acaso tuviera anemia, porque podría ser tóxico. Sus efectos adversos son raros, quizá alguna molestia gastrointestinal, anemia o dolor muscular. El empeoramiento neurológico es poco frecuente, por lo que podría indicarse como primera droga en caso de presentar daño del sistema nervioso central. Al contrario que la D-penicilamina, que no es teratogénica, la trientina puede provocar alteraciones cromosómicas en el feto, quizá por toxicidad del zinc o inducir deficiencia de Cu. Los controles de eficacia son los mismos y se debe vigilar el metabolismo del Fe. Hasta ahora se consideraba la D-penicilamina como primera droga, pero la falta de efectos adversos hace de la trientina una medicación con la que puede iniciarse el tratamiento. Si todo va bien, con estos quelantes se logra estabilidad entre 1 y 5 años y, a partir de entonces, se pasa a la terapia de mantenimiento, con la dosis eficaz referida anteriormente o en combinación con sales de zinc.

2. Para prevenir la nueva acumulación del Cu hay dos tratamientos fundamentales: no ingerirlo en exceso y controlar su absorción intestinal. Los alimentos que deben evitarse son los ricos en Cu, fundamentalmente setas, cacao, frutos secos, vísceras, moluscos, mariscos y brócoli. Es de particular importancia conocer el contenido de Cu del agua local y evitar su recogida de tuberías fabricadas con este elemento, así como no consumir

aguas minerales que lo posean. Esta dieta debe seguirse durante toda la vida.

Para impedir su absorción están las sales de zinc (gluconato, sulfato y acetato). La más eficaz y mejor tolerada es el acetato. El zinc induce la síntesis de metalotioleína en los enterocitos que, aunque es un quelante endógeno de metales, tiene mayor afinidad por el Cu, evita su absorción y facilita su excreción en las heces. El zinc también puede inducir la formación de metalotioleína hepática por lo que, además, podría considerarse como medicamento quelante. La dosis se expresa en zinc elemental. En adultos y adolescentes es de 150 mg/día, en niños de 75 mg/día, en 2-3 tomas y siempre fuera de las comidas. Aunque se ha utilizado eficazmente como tratamiento primario en pacientes con síntomas neurológicos, cuando los otros tratamientos estaban contraindicados o si eran ineficaces, la recomendación es utilizarlo en la fase de mantenimiento, combinado con otro quelante. También se ha utilizado en pacientes asintomáticos. Las sales de zinc pueden tener efectos secundarios no deseables, como alteraciones inespecíficas gastrointestinales, deterioro hepático e incremento de amilasa y lipasa, sin otro daño pancreático.

Otro producto, menos estudiado y aún no comercializado, que interfiere la absorción intestinal del Cu y es cuprúrico, es el tetratiomolibdato. Aunque son precisos más estudios para asegurar su eficacia, se ha utilizado, con buen resultado, en pacientes con iniciales síntomas neurológicos. Su uso es exclusivamente experimental.

En resumen, ante enfermos asintomáticos se prefieren las sales de zinc. Para los que cursan con síntomas hepáticos o con escasa afectación neurológica, la D-penicilamina con vitamina B6. En el caso de intolerancia a la misma y si el paciente tuviera daño neurológico destacado, se comienza con trientina. Estos quelantes se pueden utilizar solos o con zinc, para incrementar su eficacia. La medicación siempre debe comenzar con dosis bajas e ir aumentándola poco a poco hasta alcanzar la dosis recomendada. En pacientes estables se comienza con la fase de mantenimiento,

dando quelantes a dosis decrecientes o únicamente sales de zinc y, siempre, la dieta pobre en cobre.

3. El mejor tratamiento de las complicaciones es el trasplante hepático y se aconseja cuando la afectación hepática es severa o fulminante, tal como se ha comentado anteriormente. En 2005, los hepatólogos del King's College Hospital publicaron que la alteración patológica conjunta de 5 factores (AST, bilirrubina, INR, albúmina y número de leucocitos) indicaba la recomendación de introducir al paciente en la lista de trasplante, ya que lo iba a necesitar. Sin embargo, esta medida es ineficaz contra el daño neurológico.

Otros tratamientos que alguno de los pacientes con afectación psicológica o neurológica pueden necesitar son rehabilitación muscular, terapia psicológica al paciente y a su familia, ayuda económica y asistencia social y oftalmológica. Por todo esto, la enfermedad de Wilson debe ser atendida, además de por un hepatólogo, por un grupo multidisciplinar en el que deben entrar a formar parte las asociaciones de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruguera M. Enfermedad de Wilson. En: Berenguer J, Berenguer M, Ponce J, Prieto M, Sala T, editores. Gastroenterología y Hepatología. 3ª edición. Harcour; 2002. p. 695-699.
2. De la Vega A. Enfermedad de Wilson. En: SEGHNP editores. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica, 2ª edición. Madrid: Ergon; 2008. p. 391-400.
3. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's Score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 441-8.
4. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003; 23: 139-42.
5. Gromadzka, G. Schmidt HH-J, Genschel J, Bochow B, Rodo M, Tamacka B, Litwin T, Chabik G, Czlonkowska A. Frameshift and nonsense mutations in the gene for ATPase7B are associated with severe impairment of copper metabolism and with an early clinical manifestation of Wilson's disease. *Clin Genet* 2005; 68: 524-532.
6. Jara Vega P, Hierro Llanillo L. La enfermedad de Wilson: formas de presentación en la infancia. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29: 560-567.
7. Kaplan MM, Runyon BA, Bonis PA. Wilson's disease. <http://www.uptodateonline.com> Topic last update: 30092008.
8. Manolaki N, Nikolopoulou G, Daikos GL, Panagiotakaki E, Tzetzis M, Roma E, et al. Wilson disease in children: analysis of 57 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48:72-77.
9. Pérez-Aguilar F. Enfermedad de Wilson: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 42-51.
10. Shannon, MW, Townsend, MK. Adverse effects of reduced-dose d-penicillamine in children with Mild-to-moderate lead poisoning. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 15.