



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Características Clínicas y Evolutivas  
de la Enfermedad de Wilson en  
la Región de Murcia**

**D. Eduardo Sánchez Velasco**

**2019**





**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUTIVAS  
DE LA ENFERMEDAD DE WILSON EN  
LA REGIÓN DE MURCIA**

**Tesis para optar al grado de  
Doctor en Medicina**

Presentada por  
**D. Eduardo Sánchez Velasco**

Dirigida por  
**Dr. José Antonio Pons Miñano**

**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
Escuela Internacional de Doctorado

Murcia 2019



---

# **AGRADECIMIENTOS**

---



# AGRADECIMIENTOS

A Elena, por todo lo que hace por mí.

Al Dr. Pons, por su enorme paciencia y esfuerzo para conseguir que este proyecto consiga salir adelante.

A mi familia, especialmente a mis padres y hermanos, por ser un ejemplo de constancia y esfuerzo desde que tengo memoria.

A mis amigos, por su apoyo y comprensión durante toda mi vida.

A todos mis compañeros médicos y maestros de profesión, que contribuyeron en mi formación desde que era estudiante, como residente y como adjunto.

A todos los que han contribuido para que este estudio haya podido salir adelante.





---

# RESUMEN

---



## RESUMEN

### 1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Wilson es una enfermedad de herencia autosómica recesiva en la que el metabolismo del Cu se encuentra alterado, conduciendo a su acumulación patológica en hígado y sistema nervioso central. Debido a su baja prevalencia, el número de series publicadas es escaso y con un bajo número de pacientes, especialmente en España.

### 2. PACIENTES Y MÉTODOS

Presentamos un estudio retrospectivo con 50 pacientes que han llevado seguimiento por enfermedad de Wilson en la Región de Murcia. Se analizaron sus características clínicas, evolutivas, tratamiento pautado, tasas de supervivencia, los pacientes trasplantados de hígado y sus indicaciones.

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se incluyeron 29 varones y 21 mujeres. La edad media de diagnóstico fue de 17,8 años (DT 11,9). El periodo de seguimiento medio fue de  $14 \pm 11,15$  años. El motivo de consulta más frecuente fue el aumento de enzimas hepáticas (69,4 %), seguido del temblor (22,4 %) y la disartria (20,4 %). La forma de presentación clínica inicial más frecuente fue la hepática pura (55,1 %), seguido de la neurológica pura (16,3 %), y un 12,2 % de pacientes asintomáticos, siendo el resto formas mixtas. El 42,9 % de pacientes presentaron anillo de Kayser-Fleischer, que fue más frecuente en pacientes cirróticos ( $p = 0,015$ ) presente en un 80 % de los mismos. Al finalizar el seguimiento, el 57,7 % de pacientes biopsiados presentaron cirrosis hepática. El tratamiento más frecuentemente pautado fue D-Penicilamina, tanto en fase inicial como en la de seguimiento. Las mutaciones más frecuentemente detectadas fueron c1934 T>G pMet645Arg y c562 C>T pGln188Stop, ambas presentes en 6 pacientes. Los pacientes con clínica neurológica presentaron valores de Cu sérico inicial superiores ( $p=0,008$ ). En los pacientes cirróticos se han detectado valores superiores de Cu sérico inicial ( $p=0,012$ ), Cu en orina de 24 horas inicial ( $p = 0,003$ ), y valores de Cu libre inicial ( $p=0,003$ ). El único factor predictivo de mortalidad tras aplicar un análisis univariante y multivariante fue el trasplante hepático

( $p = 0,025$ ). 16 pacientes (32 %) recibieron un trasplante hepático, la mayor parte de ellos en fase de cirrosis hepática, y en 3 pacientes debido a un fallo hepático fulminante (18,75 % de los pacientes trasplantados). Tras el trasplante hepático se produce un descenso en la bilirrubina total ( $p = 0,007$ ) y ascenso en la albúmina ( $p=0,006$ ), tiempo de protrombina ( $p=0,002$ ) y en la cifra de plaquetas ( $p=0,007$ ).

#### **4. CONCLUSIONES**

La mayor parte de pacientes con enfermedad de Wilson en la Región de Murcia fueron diagnosticados siendo menores de 18 años, y presentaron predominantemente clínica hepática. Los pacientes cirróticos presentan un metabolismo del Cu más alterado y mayor necesidad de trasplante hepático. El trasplante hepático supone una opción de tratamiento en casos graves que consigue mejoría de la función hepática y buenos resultados en términos de supervivencia.

---

# ABSTRACT

---



# ABSTRACT

## 1. INTRODUCTION

Wilson's disease is an autosomal recessive inheritance pathology that alters metabolism of Cu, leading to a pathological accumulation in the liver and the central nervous system. This disease has a low prevalence, so the number of published studies is low and includes few patients, especially in Spain.

## 2. PATIENTS AND METHODS

We present a retrospective study that includes 50 patients that had been followed because of Wilson's disease in Region de Murcia. We analyzed their clinical characteristics, evolution, treatment, survival rates, liver transplanted patients and their indications.

## 3. RESULTS AND DISCUSSION

29 men and 21 women were included. The mean age of diagnosis was 17,8 (DT 11,9). The mean observation period was  $14 \pm 11,15$  years. The most frequent reason for consultation was the increase in liver enzymes (69,4 %), followed by tremor (22,4 %) and dysarthria (20,4 %). The most frequent initial clinical presentation was pure hepatic form (55,1 %), followed by pure neurological form (16,3 %), asymptomatic presentation (12,2 %), and the rest of patients presented mixed forms. 42,9 % of patients presented a Kayser-Fleischer ring, that was more frequent in cirrhotic patients ( $p = 0,015$ ), present in 80 % of them. At the end of the observation period, 57,7 % of biopsied patients presented a liver cirrhosis. The most frequently prescribed treatment was D-Penicilamine, both in the initial phase and in the observation period. The most frequently detected mutations were c1934 T>G pMet645Arg and c562 C>T pGln188Stop, both present in 6 patients. Patients with a neurological disease presented higher initial serum Cu values ( $p=0,008$ ). In cirrhotic patients, higher values of initial serum Cu ( $p=0,012$ ), initial 24 hours urine Cu ( $p=0,003$ ) and initial free Cu values ( $p=0,003$ ) were detected. The only predictive factor of death in the univariate and multivariate analysis was liver transplantation ( $p = 0,025$ ). 16 patients (32 %) received a liver transplant, most of the in a liver cirrhosis phase, and in 3 patients due to a fulminant liver failure (18,75 % of transplanted

patients). After liver transplantation there was a decrease in total bilirubin ( $p = 0,007$ ), and an elevation in albumin ( $p=0,006$ ), in prothrombin time ( $p=0,002$ ) and in the platelet count ( $p=0,007$ ).

#### **4. CONCLUSION**

Most Wilson's disease patients in Region de Murcia were diagnosed being under 18 years old, and presented predominantly hepatic disease. Cirrhotic patients had a more altered Cu metabolism and require more frequently a liver transplant. Liver transplantation is a good treatment option in severe patients that achieves a liver function improvement and good results in survival terms.



---

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

---



# ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	39
I.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	39
I.1.1. Fisiología, vía metabólica y funciones del cobre .....	39
I.1.2. Historia de la EW.....	45
I.1.3. Epidemiología.....	46
I.1.4. Fisiopatología de la EW.....	48
I.1.5. Genética.....	49
I.1.6. Manifestaciones clínicas.....	54
I.1.7. Anatomía patológica.....	60
I.1.8. Diagnóstico.....	63
I.1.9. Tratamiento.....	71
I.2. CONTEXTO EN INVESTIGACIÓN ACTUAL.....	76
<b>II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS</b> .....	83
<b>III. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	87
III.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	87
III.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS DISEÑADOS.....	87
<b>IV. RESULTADOS</b> .....	93
IV.1. ANÁLISIS GLOBAL DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE EW .....	93
IV.1.1. Estadísticos descriptivos.....	93
IV.1.2. Comprobación de hipótesis. Análisis diferencial.....	106
IV.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN EL CONJUNTO DE PA- CIENTES DIAGNOSTICADOS DE EW.....	134
IV.2.1. Análisis supervivencia global .....	134
IV.2.2. Análisis de supervivencia por grupos: hombres y mujeres.....	135
IV.2.3. Análisis de supervivencia por grupos: edad de diagnóstico.....	136
IV.2.4. Análisis de supervivencia por grupos: cirróticos y no cirróticos	137
IV.2.5. Análisis de supervivencia por grupos: presentación clínica.....	138

IV.3. ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD: ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE.....	139
IV.4. ANÁLISIS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE EW SOMETIDOS A TOH.....	142
IV.4.1. Estadísticos descriptivos.....	142
IV.4.2. Comprobación de hipótesis. análisis diferencial.....	149
IV.5. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE EW SOMETIDOS A TOH .....	150
IV.5.1. Análisis de supervivencia en los pacientes sometidos a TOH....	150
IV.5.2. Análisis de supervivencia comparativo: pacientes sometidos a TOH frente a pacientes no sometidos a TOH.....	151
<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>155</b>
V.1. ANÁLISIS GLOBAL EN CONJUNTO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE EW .....	155
V.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN EL CONJUNTO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE EW.....	172
V.3. ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD: ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE.....	174
V.4. ANÁLISIS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE EW SOMETIDOS A TOH.....	175
V.5. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE EW SOMETIDOS A TOH .....	180
<b>VI. CONCLUSIONES .....</b>	<b>185</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>189</b>
<b>ANEXO 1 .....</b>	<b>207</b>
<b>ANEXO 2 .....</b>	<b>211</b>

---

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

---



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Esquema de absorción de Cu en el enterocito .....	40
Figura 2.	Esquema del metabolismo normal del Cu en el hepatocito.....	42
Figura 3.	Esquema de las vías de transporte y metabolismo del Cu.....	42
Figura 4.	Esquema temporal de la historia de la EW .....	45
Figura 5.	Metabolismo hepático alterado del Cu en la EW .....	49
Figura 6.	Mapa de la distribución mundial de la mutaciones de EW en algunos países.....	53
Figura 7.	Algoritmo diagnóstico de la EW .....	71
Figura 8.	Distribución de los pacientes en función de edad de diagnóstico (mayores o menores de 18 años).....	94
Figura 9.	Distribución de los pacientes en función de edad de diagnóstico: intervalos.....	95
Figura 10.	Distribución de la presentación clínica inicial en los pacientes con EW.....	97
Figura 11.	Distribución de la presentación clínica en fase de seguimiento en los pacientes con EW .....	97
Figura 12.	Curva de supervivencia en los pacientes diagnosticados de EW .....	134
Figura 13.	Curva de supervivencia en varones y mujeres diagnosticados de EW.	135
Figura 14.	Curva de supervivencia en pacientes diagnosticados de EW siendo menores y mayores de 18 años .....	136
Figura 15.	Curva de supervivencia en pacientes cirróticos y no cirróticos diagnosticados de EW.....	137
Figura 16.	Curva de supervivencia en pacientes diagnosticados de EW con presentación clínica hepática y con presentación clínica neurológica..	138

Figura 17. Distribución de la presentación clínica inicial en los pacientes con EW sometidos a TOH.....	144
Figura 18. Distribución de la presentación clínica en fase de seguimiento en los pacientes con EW sometidos a TOH.....	144
Figura 19. Curva de supervivencia en los pacientes con EW tras ser sometidos a TOH.....	151
Figura 20. Curva de supervivencia en pacientes diagnosticados de EW sometidos a TOH y no sometidos a TOH.....	152



---

# ÍNDICE DE TABLAS

---



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Principales polimorfismos del gen ATP7B.....	50
Tabla 2.	Mutaciones más comunes en genes de EW en las diferentes poblaciones .....	52
Tabla 3.	Manifestaciones clínicas en pacientes con EW.....	59
Tabla 4.	Hallazgos anatomopatológicos hepáticos en EW.....	63
Tabla 5.	Marcadores bioquímicos en EW y en adultos normales.....	64
Tabla 6.	Test para el diagnóstico de la EW.....	64
Tabla 7.	Puntuación otorgada en la 8ª Reunión Internacional sobre EW en Leipzig en 2001 .....	65
Tabla 8.	Resumen de las principales series internacionales publicadas de pacientes con EW .....	76
Tabla 9.	Resumen de las principales series publicadas de pacientes sometidos a TOH en EW .....	77
Tabla 10.	Resumen de las principales series españolas de pacientes con EW.....	78
Tabla 11.	Lugar de nacimiento y el de residencia actual en pacientes con EW ....	94
Tabla 12.	Antecedentes familiares en los pacientes con EW.....	95
Tabla 13.	Antecedentes personales en pacientes con EW.....	96
Tabla 14.	Motivos de consulta y frecuencia de aparición en pacientes con EW ...	96
Tabla 15.	Presentaciones clínicas iniciales y en fase de seguimiento .....	98
Tabla 16.	Presentaciones clínicas iniciales en función de la edad de diagnóstico .	98
Tabla 17.	Hallazgos de la exploración física en pacientes con EW .....	99
Tabla 18.	Especialistas médicos identificadores del diagnóstico.....	99
Tabla 19.	Resultado de las variables analíticas iniciales .....	100
Tabla 20.	Resultado de las variables analíticas finales .....	101

Tabla 21. Pruebas diagnósticas realizadas en pacientes con EW .....	102
Tabla 22. Tipos de mutaciones genéticas y su frecuencia en homocigotos y heterocigotos.....	103
Tabla 23. TOH realizados y evolución clínica previa según tipo de presentación en pacientes con EW .....	103
Tabla 24. Tipo de tratamiento recibido en fase inicial, fase de seguimiento y número de cambios en el tipo de tratamiento .....	104
Tabla 25. Tipo de tratamiento recibido en fase inicial, fase de seguimiento en cirróticos y no cirróticos.....	105
Tabla 26. Estudio de la relación entre el sexo y las variables analíticas iniciales .	107
Tabla 27. Estudio de la relación entre el sexo y las variables analíticas finales....	108
Tabla 28. Estudio de la relación entre el sexo y los antecedentes personales.....	109
Tabla 29. Estudio de la relación entre el sexo y los motivos de consulta iniciales .....	109
Tabla 30. Estudio de la relación entre el sexo y los tipos de presentación clínica inicial y en fase de seguimiento .....	110
Tabla 31. Estudio de la relación entre el sexo y los hallazgos de la exploración física.....	110
Tabla 32. Estudio de la relación entre el sexo y el tipo de tratamiento en fase de seguimiento .....	111
Tabla 33. Estudio de la relación entre el sexo y los resultados de las pruebas diagnósticas.....	111
Tabla 34. Estudio de la relación entre el sexo y la evolución de la clínica hepática y neurológica .....	111
Tabla 35. Estudio de la relación entre la edad de diagnóstico y las variables analíticas iniciales.....	113
Tabla 36. Estudio de la relación entre la edad de diagnóstico y las variables analíticas finales.....	114

---

Tabla 37. Estudio de la relación entre la edad de diagnóstico y los antecedentes personales.....	115
Tabla 38. Estudio de la relación entre la edad de diagnóstico y los motivos de consulta iniciales.....	115
Tabla 39. Estudio de la relación entre la edad de diagnóstico y la presentación clínica en fases inicial y en fase de seguimiento.....	116
Tabla 40. Estudio de la relación entre la edad de diagnóstico y los hallazgos de la exploración física.....	116
Tabla 41. Estudio de la relación entre la edad de diagnóstico y el tratamiento en fase de seguimiento.....	117
Tabla 42. Estudio de la relación entre la edad de diagnóstico y los resultados de las pruebas diagnósticas.....	117
Tabla 43. Estudio de la relación entre la edad de diagnóstico y la evolución de la clínica neurológica y hepática.....	117
Tabla 44. Estudio de la relación entre las variables analíticas iniciales según el tipo de presentación clínica inicial.....	118
Tabla 45. Estudio de la relación entre las variables analíticas finales según el tipo de presentación clínica inicial.....	119
Tabla 46. Estudio de la relación de los antecedentes personales con el tipo de presentación clínica inicial.....	119
Tabla 47. Estudio de la relación de los motivos de consulta con la presentación clínica inicial.....	120
Tabla 48. Estudio de la relación entre los resultados de la biopsia hepática inicial y la presentación clínica inicial.....	120
Tabla 49. Estudio de la relación entre los resultados de la biopsia hepática en fase de seguimiento y la presentación clínica en fase de seguimiento.....	121
Tabla 50. Estudio de la relación entre los hallazgos de la exploración física con el tipo de presentación clínica inicial.....	121
Tabla 51. Estudio de la relación entre el resultado de la biopsia hepática en fase de seguimiento y las variables analíticas iniciales.....	124

Tabla 52. Estudio de la relación entre el resultado de la biopsia hepática en fase de seguimiento y las variables analíticas finales.....	125
Tabla 53. Estudio de la relación entre el resultado de la biopsia hepática en fase de seguimiento y los motivos de consulta .....	126
Tabla 54. Estudio de la relación entre el resultado de la biopsia hepática en fase de seguimiento y los antecedentes personales .....	126
Tabla 55. Estudio de la relación entre el resultado de la biopsia hepática en fase de seguimiento y la exploración física.....	127
Tabla 56. Estudio de la relación entre el resultado de la biopsia hepática en fase de seguimiento y las variables relacionadas con la evolución o realización de TOH.....	128
Tabla 57. Estudio de la relación entre el tipo de tratamiento y las variables analíticas finales.....	128
Tabla 58. Estudio las diferencias entre las medidas registradas iniciales y finales en las variables analíticas .....	129
Tabla 59. Estudio de la relación entre la edad y las diferencias entre las medidas registradas iniciales y finales en las variables analíticas .....	131
Tabla 60. Estudio de la relación entre el sexo y las diferencias entre las medidas registradas iniciales y finales en las variables analíticas .....	133
Tabla 61. Estudio de los factores predictores de mortalidad: análisis univariante y multivariante .....	141
Tabla 62. Distribución del lugar de nacimiento y el de residencia actual.....	142
Tabla 63. Antecedentes familiares en pacientes con EW sometidos a un TOH.....	142
Tabla 64. Antecedentes personales en pacientes con EW que recibieron un TOH	143
Tabla 65. Motivos de consulta iniciales más frecuentes en pacientes con EW sometidos a TOH .....	143
Tabla 66. Clínica inicial y en fase de seguimiento de los pacientes con EW sometidos a TOH .....	145

---

Tabla 67. Hallazgos de la exploración física al diagnóstico inicial en pacientes con EW sometidos a TOH.....	145
Tabla 68. Médico identificador del diagnóstico de EW en los pacientes sometidos a TOH.....	146
Tabla 69. Resultado de pruebas diagnósticas previas al TOH en paciente con EW .....	146
Tabla 70. Resultado de estudios genéticos en los pacientes con EW sometidos a TOH .....	147
Tabla 71. Evolución de la clínica neurológica y hepática previa al TOH en pacientes con EW .....	147
Tabla 72. Tipo de tratamiento inicial y en fase de seguimiento utilizado en los pacientes con EW antes del TOH.....	148
Tabla 73. Tiempo de evolución previo y posterior al TOH en pacientes con EW.	148
Tabla 74. Estudio las diferencias entre las medidas registradas antes y después del TOH en las variables analíticas en los pacientes con EW.....	150
Tabla 75. Tamaño poblacional y edad media de diagnóstico de la EW en las principales series españolas e internacionales.....	157
Tabla 76. Mortalidad comparada y periodo de seguimiento en los pacientes con EW en nuestra serie y en series internacionales .....	158
Tabla 77. Motivos de consulta de los pacientes con EW en nuestra serie y en otras series internacionales .....	159
Tabla 78. Resultado de las pruebas diagnósticas en pacientes con EW en nuestra serie y en series internacionales .....	160
Tabla 79. Evolución clínica de la EW en nuestra serie y en las principales series internacionales .....	164
Tabla 80. Tratamientos iniciales y en fase de seguimiento en los pacientes con EW en nuestra serie y en algunas de las principales series.....	165
Tabla 81. Presentación clínica de los pacientes con EW en nuestra serie y en algunas de las principales series.....	168

Tabla 82. Pacientes con EW que presentan anillo de KF según el tipo de presentación clínica en nuestra serie y en algunas de las principales series .....	169
Tabla 83. Pacientes con EW que han desarrollado cirrosis hepática según el tipo de presentación clínica en nuestra serie y en series internacionales .....	171
Tabla 84. Número de pacientes con EW y edad media a la que se practica el TOH en nuestra serie y en las principales series .....	175
Tabla 85. Motivos de consulta iniciales en los pacientes con EW posteriormente sometidos a TOH en nuestra serie y en la serie francesa .....	176
Tabla 86. Proporción de pacientes según el tipo de presentación clínica inicial y en forma de fallo hepático fulminante en nuestra serie y en series internacionales .....	177
Tabla 87. Proporción de pacientes con cirrosis hepática previa al TOH en nuestra serie y en series internacionales .....	178
Tabla 88. Utilización previa de D-Penicilamina en pacientes con EW sometidos a TOH en nuestra serie y en series internacionales .....	179
Tabla 89. Tasas de supervivencia en pacientes con EW tras el TOH a 1, 5 y 10 años en nuestra serie y en series internacionales.....	181



---

## **ABREVIATURAS Y SIGLAS**

---



## ABREVIATURAS Y SIGLAS

EW:	Enfermedad de Wilson.
DM:	Diabetes Mellitus.
HTA:	Hipertensión arterial.
HDA:	Hemorragia digestiva alta.
TOH:	Trasplante ortotópico de hígado.
Hb:	Hemoglobina.
Hto:	Hematocrito.
Ppm:	Partes por millón.
SNC:	Sistema nervioso central.
KF:	Kayser-Fleischer.
WCBD:	Dominio de unión a Cobre en enfermedad de Wilson.
Ig:	Inmunoglobulina.
TAC:	Tomografía axial computarizada.
RMN:	Resonancia Magnética nuclear.
GOT:	Transaminasa glutámico-oxalacética (aspartato aminotransferasa).
GPT:	Transaminasa glutámico pirúvica (alanina aminotransferasa).
FA:	Fosfatasa alcalina.
GGT:	Gamma Glutamil transpeptidasa.
ANA:	Anticuerpos anti-nucleares.
INR:	Ratio normalizado internacional (international normalized ratio).
TTMo:	Tetratiomolibdato de amonio.
LSN:	Límite superior de la normalidad.
FHF:	Fallo hepático fulminante.



---

# I. INTRODUCCIÓN

---



# I. INTRODUCCIÓN

## I.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### I.1.1. FISIOLOGÍA DEL METABOLISMO DEL COBRE

El Cobre (Cu) es un elemento químico perteneciente al grupo de los metales que se encuentra en la naturaleza en el suelo, en rocas, en el agua, en el aire e incluso formando parte de los seres vivos. En la corteza terrestre existe una proporción de Cobre en torno a 50 partes por millón (ppm). Existen dos isótopos estables de este elemento, un 69% en forma de  $\text{Cu}^{63}$  y el 31% restante en forma de  $\text{Cu}^{65}$ , siendo este último el que se utiliza como trazador del metabolismo del Cu.

### VÍA METABÓLICA DEL COBRE

El Cu es un oligoelemento esencial en la especie humana, pero que puede resultar tóxico debido a que es un potente oxidante. La cantidad total de Cu en el organismo se sitúa entre 50 y 150 mg. Encontramos Cu de forma natural en algunos alimentos como nueces, soja, diversos tipos de setas, marisco, vísceras de animales, cacao y chocolate. La toma recomendada de este metal con la dieta es de 0,9 mg/día pero la toma media es de 2,5 mg/día (1), aunque se absorbe sólo entre el 10 y el 50% del mismo. En el intestino delgado entra en el enterocito por medio del transportador CTR1 y de ahí, a la sangre con la proteína ATP7A para ligarse a albúmina y aminoácidos (2). La expresión en la superficie celular de CTR1 es probable que esté regulada por los niveles celulares de Cu, de forma que el exceso de Cu promueve la endocitosis mediada por clatrina de CTR1, mientras que la deficiencia de Cu restaura la expresión de CTR1 en la membrana apical (3,4).

En el enterocito el Cu unido al transportador CTR1 se va a unir a ligandos de bajo peso molecular como metalotioneínas, glutatión o la chaperona HAH1 (ATOX 1), siendo la última la encargada de almacenarlo provisionalmente hasta que lo cede al transportador ATP7A, que exporta Cu a sangre portal. ATP7A se ubica normalmente en la red trans-Golgi, pero en respuesta a un alto contenido de Cu extracelular se reubica en vesículas citosólicas y participa en el tráfico de la membrana basolateral, aunque el modo en que exporta el Cu a la sangre portal no está completamente aclarado (3). En la **Figura 1** se muestra un esquema del metabolismo del Cu en el enterocito.

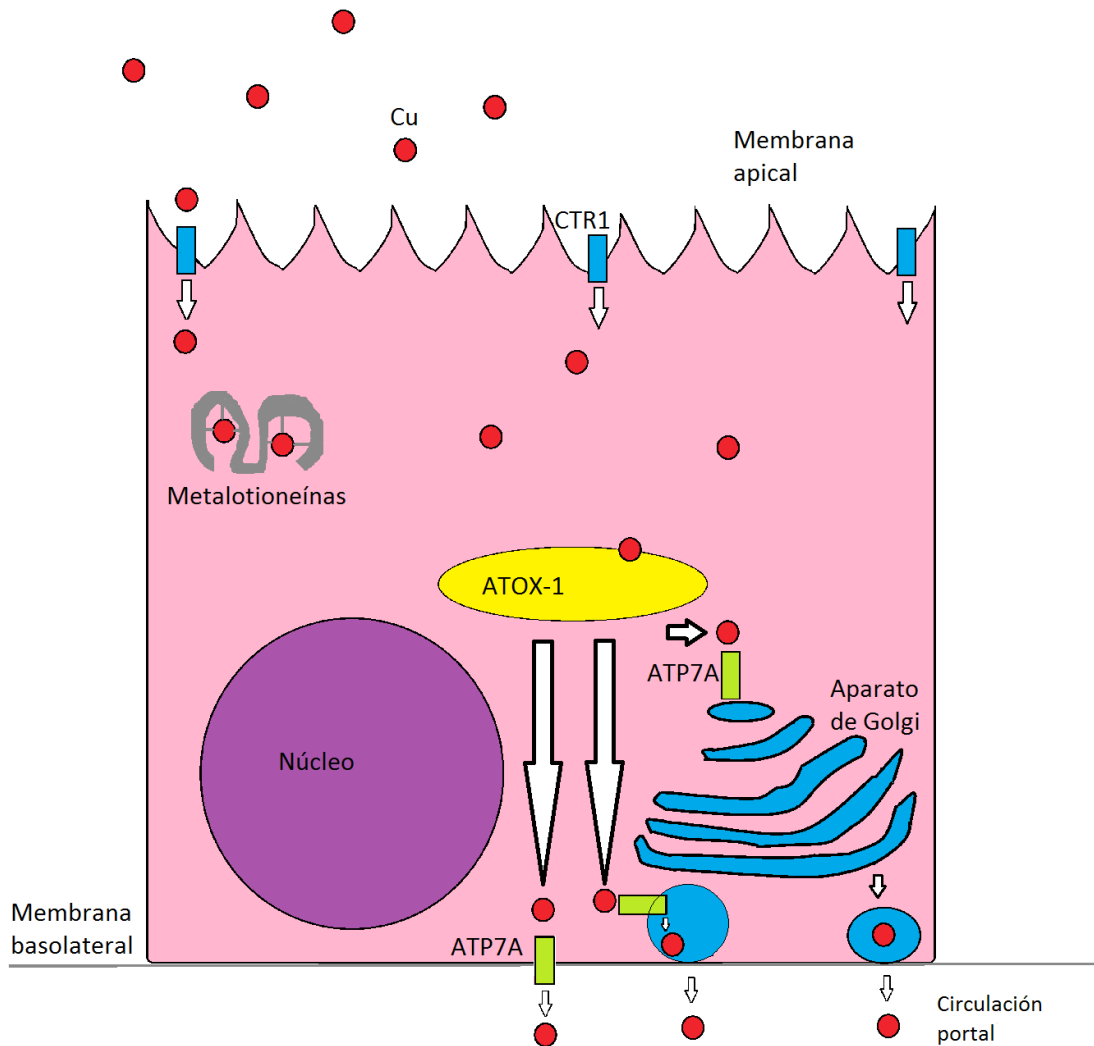


Figura 1. Esquema de la absorción de Cu en el enterocito.

El Cu exportado desde los enterocitos se une a albúmina o a  $\alpha$ 2-macroglobulina en la sangre portal y es transportado al hígado donde se va a producir la unión del Cu a la ceruloplasmina, que es la encargada de vehicular el 95 % del Cu sérico (5). Esta unión del Cu a la ceruloplasmina está mediada por la ATPasa 7B, otra proteína transportadora de Cu. La ATPasa 7B va a conducir al Cu al interior del Complejo de Golgi donde cada molécula de apo-ceruloplasmina se unirá a 6 átomos de Cu para formar holo-ceruloplasmina o ceruloplasmina (ver **Figura 2**).

El dominio N-terminal citosólico (~ 70 kDa) de la ATPasa7B comprende seis dominios asociados a metales pesados, cada uno de los cuales contiene la secuencia de unión a metal GMT/HCXXC. El dominio N-terminal (dominio de unión a cobre de enfermedad de Wilson [WCBD]) se ha expresado, purificado y caracterizado utilizando



diversas técnicas. La WCBD fija seis átomos de cobre en el estado de oxidación +1 competitivamente, y con una mayor afinidad que a todos los otros metales. El átomo de Cu está coordinado por dos cisteínas en una geometría lineal distorsionada. El Cu se une a la WCBD e induce cambios de conformación secundarios y terciarios. El péptido que corresponde al sexto dominio transmembrana de ATP7B experimenta cambios de conformación secundarios al unirse un solo átomo de cobre (6).

El transportador ATP7B tiene 2 funciones principales: facilitar la excreción de Cu por bilis en situaciones de exceso e introducir Cu en el aparato de Golgi para unirlo a apo-ceruloplasmina. Si en el interior del citoplasma hay una cantidad muy elevada de Cu, el transportador ATP7B se sitúa en zonas post-Golgi, contribuyendo a la salida de vesículas con alta concentración de Cu a vía biliar y al intestino delgado donde no se reabsorbe con la circulación enteropática. Si en el interior del citoplasma la cantidad de Cu es normal, el ATP7B ocupa la posición trans-Golgi, donde se va a producir el traspaso de Cu a la ceruloplasmina. Las chaperonas de Cu como ATOX1 participan en la entrega de Cu a ATP7A y ATP7B, ambos ubicados en la red trans-Golgi. Otras chaperonas de Cu son esenciales para el metabolismo del Cu como CCS, que contribuye al paso de Cu a la SOD1 en citosol y en mitocondrias, y COX17, que es importante al entregar Cu al complejo de la citocromo C oxidasa en las mitocondrias (7). El mecanismo exacto de la excreción biliar de Cu no está completamente definido, pero se le atribuye un papel importante a la proteína MURR1 (perteneciente a la familia COMMD, Copper Metabolism Murr1 (Mouse U2af1-rs1 region 1 Domain). COMMD1 se asocia a ATP7A y ATP7B, y se cree que media en el tráfico de endosomas a la membrana plasmática (8). Cuando algunos tejidos como el hígado se sobrecargan de Cu, se induce la síntesis de determinadas proteínas de bajo peso molecular ricas en el aminoácido cisteína, llamadas metalotioneínas, que tienen la capacidad de fijar el Cu de forma no tóxica, disminuyendo la cantidad libre de este metal y reduciendo así la toxicidad por iones libres de Cu (3).

Más del 90% del Cu en plasma está unido a ceruloplasmina, una  $\alpha_2$ -glucoproteína de 132 kDa. El gen que la codifica está localizado en el cromosoma 3, y su síntesis no está condicionada por los niveles intracelulares de Cu, aunque en caso de no producirse una correcta transmisión del mismo en la síntesis se produciría una forma apoproteica inestable. La concentración de ceruloplasmina sérica al nacer es muy baja, elevándose hasta 300-500 mg/L en los primeros años de infancia, siendo la cifra considerada normal en adultos entre 200 y 350 mg/L. La ceruloplasmina es además un reactante de fase aguda

con actividad ferroxidasa que se eleva en determinadas situaciones como enfermedades hepáticas inflamatorias, en el embarazo o por la administración de estrógenos exógenos.

La mayor parte del Cu absorbido se excreta por la bilis, y una pequeña proporción lo hace por la orina. En la **Figura 3** se muestra un esquema de las vías de transporte y metabolismo del Cu.

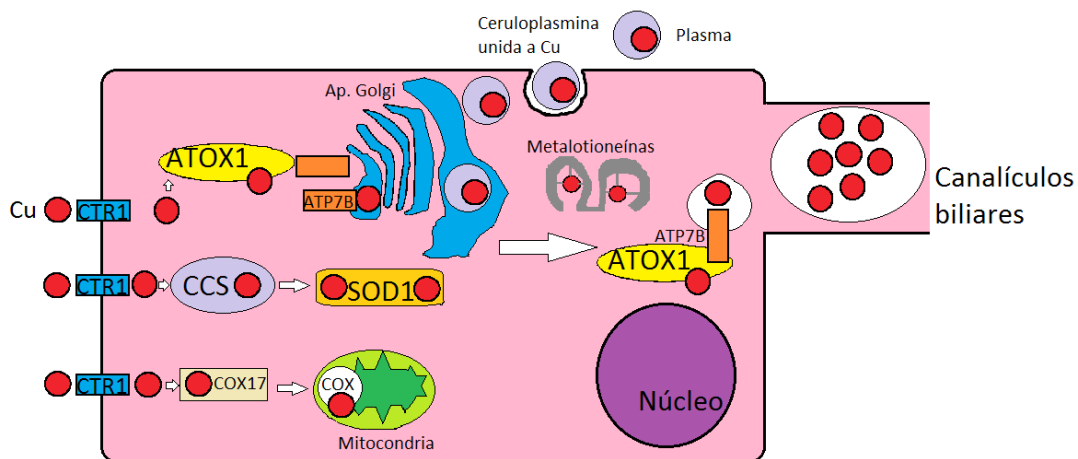


Figura 2. Esquema del metabolismo normal del Cu en el hepatocito.

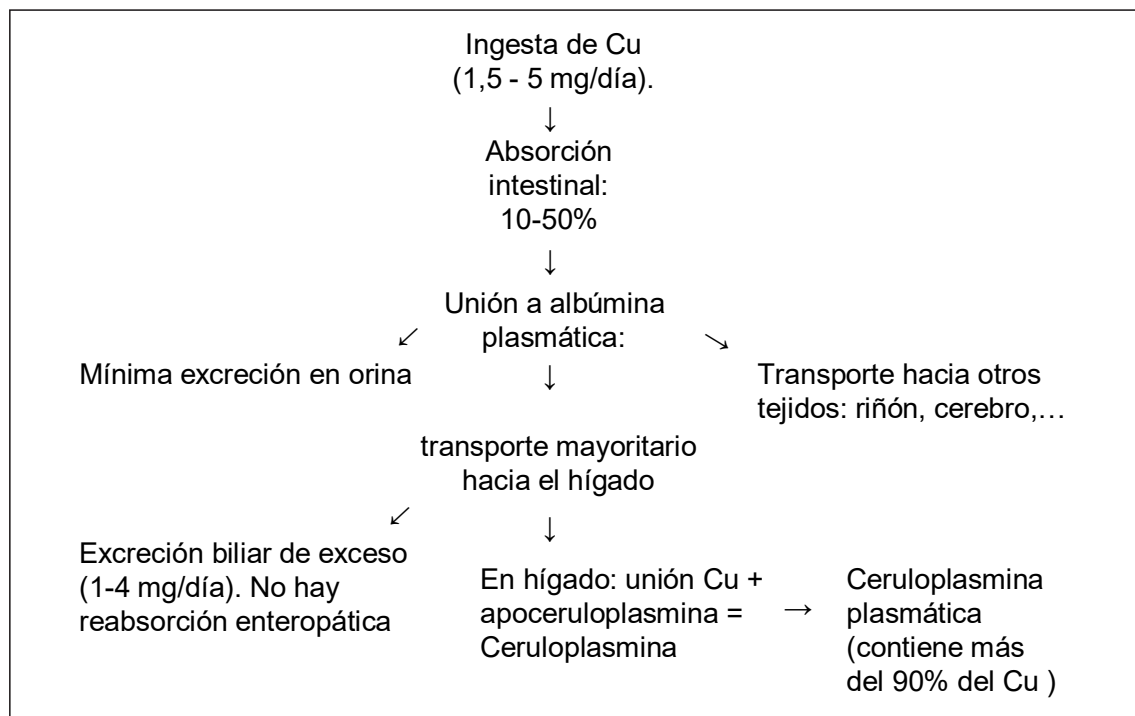


Figura 3. Esquema de las vías de transporte y metabolismo del Cu.

## FUNCIONES DEL COBRE

El Cu es un oligoelemento esencial en la dieta, y está presente en el organismo en una cantidad de 50-150 mg, encontrando cerca del 90% del mismo en músculo, hueso e hígado.

Este elemento además es necesario para la síntesis de Hemoglobina (Hb), y para el mantenimiento de tejido óseo, tejido conectivo así como del sistema vascular. Es un componente importante de enzimas esenciales llamadas cuproenzimas (9). Entre las funciones más importantes se pueden destacar las siguientes:

### **Formación del tejido conectivo**

El Cu forma parte de importantes sistemas enzimáticos como el aminooxidasa, cuya actividad se encuentra intensificada en determinadas situaciones en las que se produzca un incremento tanto del anabolismo como del catabolismo, como en fibrosis hepática, insuficiencia cardíaca, hipertiroidismo, periodos de crecimiento, etc. La enzima lisil-oxidasa es una aminooxidasa que determina la formación de lisina para la síntesis de elastina y colágeno en distintos tejidos (hueso, diente, tejido vascular, piel, pulmón) (10). Su concentración es mayor durante periodos de crecimiento. Su actividad se ve incrementada en situaciones de tratamiento crónico con estrógenos, y disminuye en pacientes afectados por neoplasias.

### **Mantenimiento del Sistema Nervioso Central**

Hay algunas enzimas que contienen Cu, como la citocromo c oxidasa, que son importantes para la síntesis de determinados fosfolípidos presentes en la mielina (10). La mencionada enzima está presente en la mitocondria y participa en la cadena de transporte de electrones, y resulta de especial importancia en cerebro, corazón, hígado y riñón.

Hay otras muchas enzimas que contienen Cu en su estructura que intervienen en el metabolismo de los neurotransmisores del Sistema Nervioso Central (SNC), como la Dopamina-Beta-hidroxilasa, que interviene en la conversión de Dopamina a Noradrenalina a nivel cerebral, y a Adrenalina en la glándula suprarrenal (11); o como la Monoamino-oxidasa, que participa en la degradación de neurotransmisores como Dopamina, Noradrenalina o Serotonina.

### **Metabolismo del Hierro**

El Cu tiene repercusión en la eritropoyesis y en el metabolismo del Hierro (Fe) por mecanismos diversos. Existen 4 enzimas conocidas como ferroxidasas u oxidasas multicobre que contienen Cu en su estructura, que tienen capacidad de catalizar la oxidación de  $\text{Fe}^{+2}$  (ion ferroso) a  $\text{Fe}^{+3}$  (ion férrico), siendo esta la forma en la que se une a transferrina para el transporte del mismo desde el tubo digestivo hasta la médula ósea.

Las ferroxidasas incluyen a la ceruloplasmina circulante, la ceruloplasmina GPI, la Hefaestina, presente en intestino y Zyklopen, presente en la placenta (12). La ceruloplasmina o ferroxidasa I es una glicoproteína unida a 6 átomos de Cu, y que, como se ha comentado, cataliza la oxidación de  $\text{Fe}^{+2}$  (ion ferroso) a  $\text{Fe}^{+3}$  (ion férrico). Esto explica por qué la anemia por déficit de Cu se asocia a depósitos de Fe en la luz intestinal y en el hígado.

### **Formación de melanina**

La enzima tirosinasa es una cuproenzima importante en la síntesis de melanina, dado que cataliza la conversión de tirosina a dopamina y de ésta a dopaquinona, reacciones necesarias para la síntesis de la melanina. El déficit de esta enzima produce albinismo, y explica la despigmentación de piel y pelo que se observa en el déficit de Cu (10).

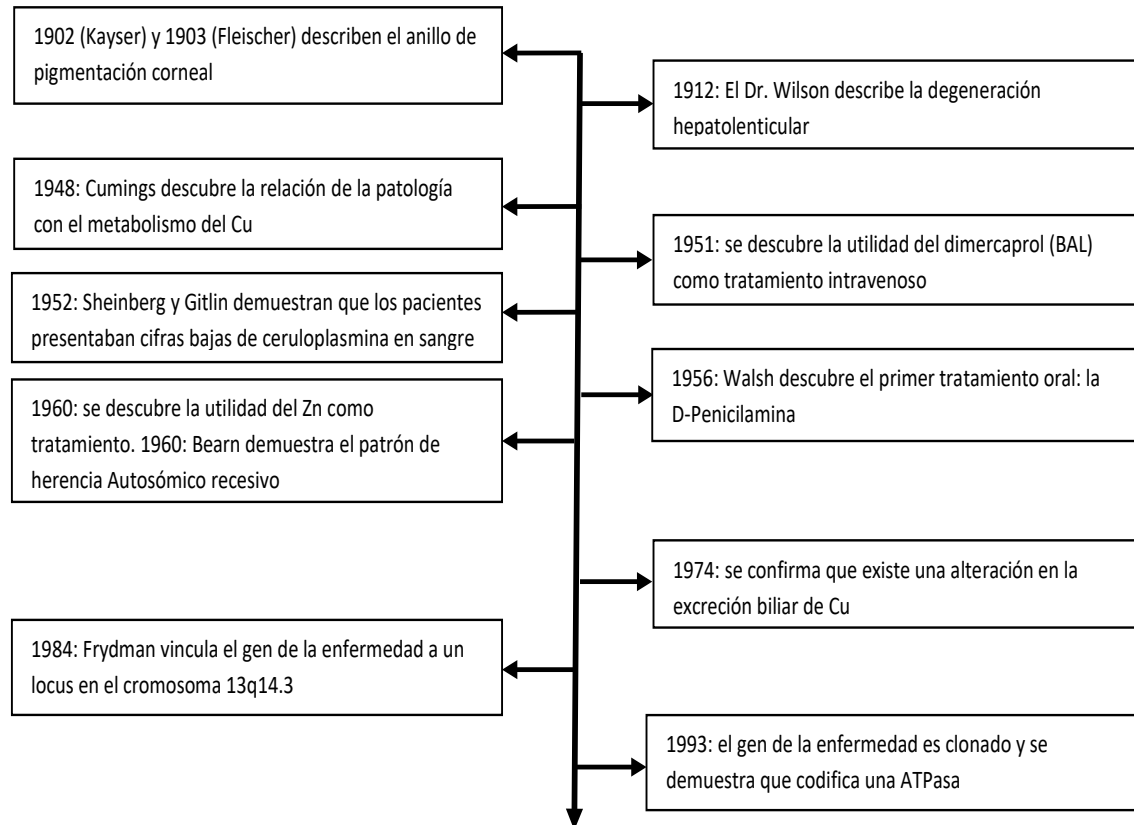
### **Protección contra la oxidación**

La enzima superóxido-dismutasa, cuya molécula contiene Cu, tiene un papel protector frente a la oxidación al convertir iones superóxido  $\text{O}_2^-$  en peróxido de Hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) (13).

### **Inactivación de histamina**

La diaminoxidasa es una cuproenzima presente en muchos tipos celulares que inactiva la histamina tanto en el aparato digestivo, produciendo una disminución de la secreción ácida, como a nivel inmune modulando las reacciones alérgicas.

### I.1.2. HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DE WILSON (Figura 4)



**Figura 4. Esquema temporal de la historia de la EW.**

La degeneración hepato-lenticular o enfermedad de Wilson (EW) fue descrita por primera vez por el Dr. Samuel Alexander Kinnier Wilson en 1912 como una patología con agregación familiar que cursa con afectación neurológica progresiva y fatal, asociada a hepatopatía crónica y una anomalía en la córnea: el anillo de Kayser-Fleischer (KF) (14). Además, Wilson observó que algunos hermanos de los pacientes desarrollaban una enfermedad hepática grave sin asociar alteraciones neurológicas.

Posteriormente se estableció su relación con una alteración en el metabolismo del Cu cuando en 1948 Cuming describió que los pacientes con EW presentaban importantes depósitos de Cu en determinados tejidos, fundamentalmente en hígado y cerebro (15-17).

En 1951 se describió el primer tratamiento utilizado para la EW, el dimercaprol o British anti-lewisite (BAL) administrado de forma intravenosa, con el que se conseguía un aumento de la excreción de Cu en orina y una mejoría de la clínica neurológica.

En 1952 se demostró que los sujetos afectados presentaban unos niveles bajos de ceruloplasmina en suero (18,19) y en 1974 se confirmó que estos pacientes presentan una alteración de la excreción biliar de Cu (20).

En 1956 el Dr. John Walsh descubrió el primer tratamiento oral: D-Penicilamina, un quelante de Cu. Posteriormente también describió la utilidad de la trientina y del tetratiomolibdato. En 1960 tanto Brewer como Schouwink describieron la utilidad del Zn como tratamiento efectivo, con un mecanismo de acción diferente: interferir en la absorción intestinal de Cu (1,21,22).

En 1960, Bearn demostró que la EW presenta un patrón de herencia autosómico recesivo; en 1985 Frydman vincula el gen responsable al locus de la esterasa D en el cromosoma 13q14.3 (23,24).

En 1993 se clonó el gen implicado en la EW: el gen ATP7B, que se encuentra localizado en el cromosoma 13 y que codifica una ATPasa, un transportador transmembrana que se encarga fundamentalmente de introducir Cu en el hepatocito (1).

Una opción terapéutica en pacientes con hepatopatía avanzada o fulminante es el trasplante ortotópico hepático (TOH). El TOH presenta excelentes resultados, con tasas de supervivencia al año del 79 % según algunas series (21). Hasta el año 2017 en la Región de Murcia se habían realizado un total de 16 TOH.

### **I.1.3. EPIDEMIOLOGÍA**

La EW es una patología presente en todas las regiones del mundo. La prevalencia a nivel mundial es de 1/30000-50000 personas en Europa, Asia y Estados Unidos, salvo en pequeñas poblaciones aisladas con prevalencia mayor, según datos de una reciente revisión sistemática de 2019 que incluye 59 estudios (25). Se cree que realmente puede ser más frecuente al ser una patología infradiagnosticada debido a la dificultad diagnóstica, al largo periodo de enfermedad asintomática y a la baja sensibilidad de los test diagnósticos. Aproximadamente 1/90-150 personas serían portadoras de la mutación causante de la misma, y existiría una frecuencia de alelos causantes de enfermedad de 1/180-3000 (25,26). Según se producen avances en salud pública, las estimaciones de prevalencia pueden basarse en poblaciones mayores no seleccionadas procedentes de los sistemas de salud, por lo que está mejorando la calidad de los datos. Existe una cierta tendencia general en los estudios clínicos según la cual la prevalencia detectada

va siendo mayor en los estudios recientes debido a una captación más eficaz de los pacientes. Además, los recientes desarrollos tecnológicos están permitiendo el cribado genético de poblaciones específicas, con el objetivo de revisar las estrategias de prevención médica, basadas en estimaciones más precisas del número de casos de EW no diagnosticados. Debemos tener en cuenta que la prevalencia genética siempre será mayor que la prevalencia clínica (25). Según algunos estudios, la prevalencia genética revisada estaría en torno a 142 casos por millón de habitantes (27). Es conocido que existe gran variabilidad en la prevalencia entre distintas regiones, encontrando zonas aisladas donde la prevalencia es muy superior, como por ejemplo en Gran Canaria (1/2600) (28), o en Japón, donde también es muy elevada según el estudio de Ohura (29). La prevalencia registrada más elevada se ha registrado en zonas montañosas de Rumanía (Rucar), con 885 casos por millón de habitantes (27). El patrón de herencia autosómico recesivo de esta patología hace que su prevalencia sea especialmente elevada en determinadas poblaciones con mayor consanguinidad (30), especialmente en casos de paternidad entre primos hermanos, lo cual puede ser cuantitativamente importante en términos de aumento de prevalencia en determinadas áreas. En algunas regiones de Oriente Medio y países orientales, del 25 al 50 % de matrimonios son relaciones entre primos hermanos, lo cual explica la elevada prevalencia de EW en estas regiones (31). La incidencia en algunos estudios incluidos en el Proyecto EuroWilson varían entre 2,44 y 2,22 casos diagnosticados por millón de habitantes cada 3 años en Croacia y Austria respectivamente (25), llegando a significar 1 de cada 1207 nacimientos en algunas áreas, como en determinadas poblaciones de Cerdeña (32), donde 6 mutaciones representan el 85 % de los cromosomas de la EW identificados, a pesar de lo cual pueden existir importantes diferencias en el patrón de presentación (27). En un estudio británico se calculó que la frecuencia de los individuos con dos alelos patogénicos fue de 1 cada 7026 (33), mientras que en un estudio coreano la prevalencia extrapolada fue de 1 por cada 3000 (34).

La forma de presentación clínica y el momento del diagnóstico son variables. Los síntomas pueden comenzar desde los 3 hasta los 40 años, habiendo también casos a edades más avanzadas. Según algunas series, los hombres tienen más riesgo de desarrollo de la enfermedad que las mujeres, quizá por el efecto de los estrógenos y el déficit parcial de Fe que condicionan las pérdidas menstruales, aunque no se ha confirmado en otros estudios (35).

#### I.1.4. FISIOPATOLOGÍA

La EW es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo del Cu que se produce cuando hay mutaciones en los dos alelos del gen que se encarga de la síntesis del transportador ATP7B, una proteína ATPasa transportadora de Cu que pertenece a la familia de los transportadores catiónicos ATPasa tipo P, y que se expresa de forma más abundante en el hígado (7). Debido a la mutación en el gen que codifica la ATPasa7B en el hepatocito, el Cu no va a fijarse de forma correcta a la apo-ceruloplasmina, lo que va a conducir a una reducción drástica de los niveles plasmáticos de ceruloplasmina por la degradación rápida que ésta sufre cuando circula libre de Cu (18). Por tanto, los bajos niveles de ceruloplasmina no parecen ser un factor etiológico de la patología, sino más bien una consecuencia del malfuncionamiento del transportador ATPB7. Por otra parte, tampoco se va a eliminar el exceso de Cu hepático hacia los canalículos biliares, conduciendo a una sobrecarga en el hígado de este metal que tiene un potente efecto oxidante, especialmente sobre las mitocondrias (36). Como consecuencia de este exceso de Cu, y para tratar de limitar su toxicidad, como mecanismo compensador, se va a limitar la absorción de Cu en el intestino delgado, dado que la expresión de la proteína CTR1 va a modificarse en función de la cantidad de Cu intracelular, y la proteína ATP7A va a reubicar su localización intracelular en función de la cantidad de Cu extracelular (37) (ver **Figura 5**)

Si los mecanismos de compensación resultan insuficientes, el Cu va a salir del hepatocito a sangre produciéndose un aumento del Cu libre en plasma, pero dado que la fracción ligada a ceruloplasmina va a ser muy baja, la cantidad de Cu total en sangre no va a estar aumentada. El Cu libre plasmático en exceso puede ser excretado por el riñón hacia la orina, pero también puede fijarse a determinados tejidos donde puede inducir un efecto tóxico debido a la generación de radicales libres (lo que puede dañar la estructura y función de las mitocondrias), provocar agotamiento del glutatión, la oxidación de enzimas y proteínas del citoesqueleto, y probablemente, la inducción de la apoptosis (36). Afecta más frecuentemente al ojo, donde va a depositarse en la membrana de Descemet dando lugar al anillo de KF; al cerebro, donde existe tendencia al depósito en los ganglios basales, putamen y lenticular; y a otras estructuras como riñón o articulaciones (38).

Un posible defecto subyacente al desarrollo de EW podría ser la alteración de la interacción entre chaperona HAH1 (ATOX1) y el transportador ATPB7. De hecho varias



mutaciones en la cola aminoterminal de la proteína ATP7B impiden su interacción con ATOX1 (7).

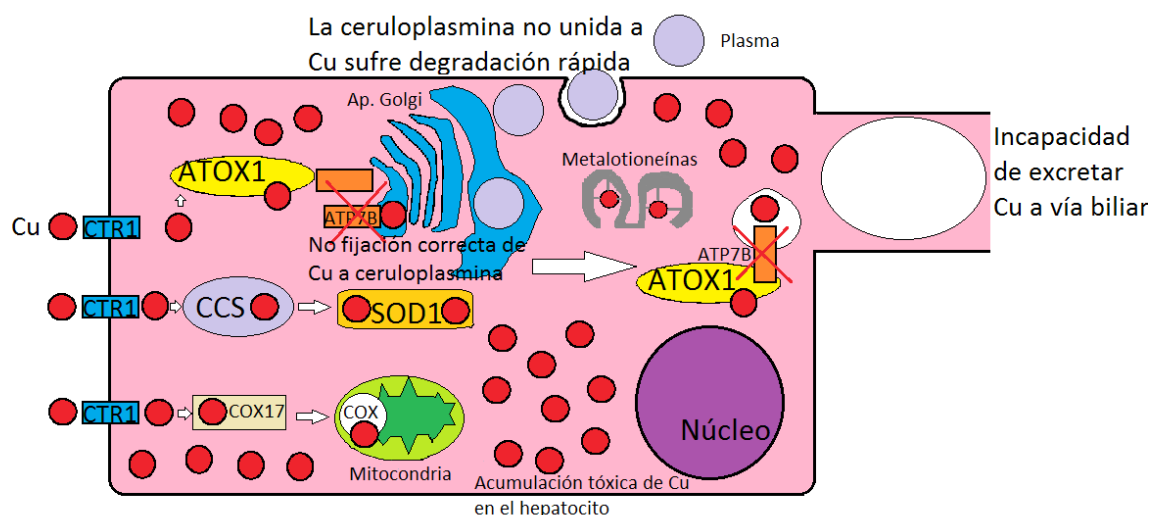


Figura 5. Metabolismo hepático alterado del Cu en la EW.

### I.1.5. GENÉTICA

La EW presenta un patrón de herencia autosómico recesivo (23,24). El gen vinculado esta enfermedad, el de la proteína ATP7B, se encuentra localizado en el cromosoma 13, concretamente en la banda q14.3 (39). Tiene aproximadamente 80 Kb y existen 21 exones relacionados con el transportador de Cu ligado a ATPasa (35). Hay descritos al menos 139 polimorfismos en el gen ATP7B y en sus intrones se ha descrito agrupación regional de mutaciones en los exones 8, 12, 14 y 18 (40). Los exones 2,8 y 16 son los más polimórficos (41). La secuenciación directa de los 21 exones, los límites exón/intrón y regiones promotoras de ATP7B mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha convertido en el estándar en el diagnóstico molecular clínico (42). El principal problema con las pruebas genéticas moleculares para EW es distinguir los cambios patogénicos de secuencia benigna en ATP7B. En 2018 había descritas más de 700 mutaciones en la base de datos “Human Gene Mutation Database” (HGMD®) (43). La mutación más frecuente es el cambio de sentido, asociada a mayor severidad (38). Entre las variantes no patogénicas se incluyen mutaciones con una frecuencia alélica superior al 1% (por ejemplo polimorfismos) y mutaciones sinónimas. En la **Tabla 1** se muestran los polimorfismos del gen ATP7B más importantes.

Tabla 1. Principales polimorfismos del gen ATP7B.

EXÓN/INTRÓN	CAMBIO DE NUCLEÓTIDO	VARIANTES	NÚMERO SNP
5' UTR	IVS1-123_119dup or insCGCCG		rs3832920
Intron 1	IVS1-75c>a		
Exon 2	1216T>G/T	Ser406Ala	rs1801243
Intron 2	IVS2-95 <sup>a</sup> >c		rs3742288
Exon 3	1366G>C/G	Val456Leu	rs1801244
Intron 3	IVS3-53 <sup>a</sup> >c		rs2147363
Intron 8	IVS8-296 <sup>a</sup> >g		rs752570
Intron 8	IVS8-217 g>a		rs752569
Intron 9	IVS9-25 g>a		rs9526811
Exon 10	2495 <sup>a</sup> >A/G	Lys832Arg	rs1061472
Intron 10	IVS10-263 g>a		
Intron 10	IVS10-191 <sup>a</sup> >g		rs1061472
Exon 12	2855G>A/G	Arg952Lys	rs732774
Intron 12	IVS12-90 g>t		rs2296246
Intron 12	IVS12-13 g>c		rs7325983
Exon 13	c.2973G>A	Thr991Thr	rs1801246
Exon 13	3009G>A	Ala1003Ala	rs1801247
Exon 13	3045G>A	Leu1015Leu	rs1801248
Intron 15	IVS15-164delT (or C)		
Exon 16	3419T>C	Val1140Ala	rs1801249
Intron 16	IVS16-95 <sup>a</sup> >g		rs9526808
Intron 18	IVS18p6c>t		rs2282057
Intron 18	IVS18-77c>t		rs2282057
Intron 18	IVS18-17c>t		rs2282057
Intron19	IVS19p50 g>c		rs9535795
Intron19	IVS19-159 g>c		rs2282059
Intron 20	IVS20p159c>a		
Intron 20	IVS20p226c>g		
Intron 20	IVS20-59delA		

Además de esta gran variabilidad genética, debemos tener en cuenta que la mayor parte de los pacientes son heterocigotos compuestos, siendo portadores de dos o más tipos de mutaciones (21,38). Existen multitud de mutaciones descritas, que van a variar en las distintas regiones del mundo y en función de factores raciales. En los países de Europa existe cierta variabilidad: en España la mutación más frecuente es **pMet645Arg** que representa aproximadamente un 27% de los casos, aunque en algunas de sus regiones

como en las Islas Canarias la más prevalente es **pLeu708Pro**, llegando a representar un 64% de los casos. En algunas poblaciones de la zona noreste de la isla de Gran Canaria (Islas Canarias), los registros hospitalarios indicaron una mayor prevalencia de EW (1 en 2.600) que fue 10 veces superior a la descrita para las poblaciones europeas (1 en 30.000). Se realizó análisis de las mutaciones en 24 sujetos afectados, revelando una alta prevalencia de la rara mutación de Leu708Pro presente en 12 individuos homocigóticos y 7 heterocigotos. En estos pacientes, que constituyen una de las mayores cohortes descritas de homocigotos de EW, encontramos una presentación clínica variable de la enfermedad, aunque el cuadro bioquímico fue homogéneo y característico, confirmando así que el cambio de Leu708Pro es, de hecho, una mutación asociada con EW (28). Según algunos estudios la mutación más común encontrada en poblaciones europeas mixtas es **pHis1069Gln**, que representa entre el 35 y el 45% de los alelos de EW en estas poblaciones (44). En algunas zonas de Europa central y Europa del este la mutación más prevalente es **pHis1069Gln**, pero va a variar según los distintos países y etnias. Un caso especial se da en la isla italiana de Cerdeña, donde la prevalencia de EW es de 1/2707 nacidos vivos (aproximadamente 4 veces la incidencia de la población general), encontrando 6 mutaciones que representaban el 85% de los casos de EW, y donde la mutación más habitual es **5'UTR (c-441\_427del)** representa un 60,5-62% de los casos (45). Esta mutación es única en este origen étnico, y según estudios in vitro se han asociado estos nucleótidos con un papel de regulación de genes (46). La mayor incidencia de EW en una sola población ha sido descrita en un área montañosa de la isla de Creta, en una aldea cercana a Heraklion, en la cual 6/90 nacimientos presentaban afectación, y en la que una única mutación sin sentido, **pGln289X**, representó casi el 90%. En esta población, 1/11 personas es portadora de dicha mutación. En este tipo de poblaciones es habitual que dominen mutaciones específicas que son muy frecuentes, a lo que contribuye una elevada consanguineidad debido a que se trata de poblaciones aisladas (25). Para varios autores, la mutación **pArg778Leu** es la mutación más común entre las poblaciones asiáticas, representando más del 20% de todos los alelos de EW en estas poblaciones (42). En la zona central de Asia la mutación más frecuente con un 32% de los casos es la **pGln1399Arg**, concentrándose el 50 % de las mutaciones en los exones 8, 19 y 21. En Asia oriental el 67% de mutaciones se encuentran en los exones 8, 12 y 13. La India supone un caso especial por su gran heterogeneidad: en la zona norte destacan las mutaciones **pArg778Trp** con un 19% y **pIle1102Thr** con un 12%; en la zona sur de este país destacan cuatro tipos: dos mutaciones con un 11% de frecuencia

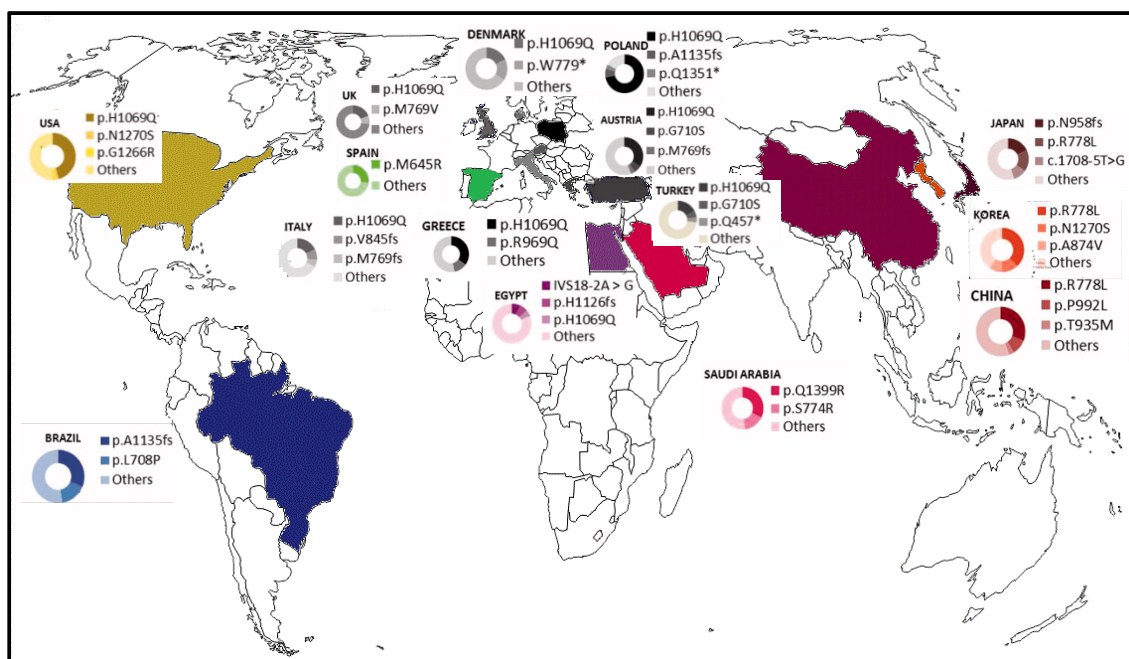
cada una, **pAla1003Val** y **pCys271**, y otras dos mutaciones con un 9% respectivamente, **pPro768Leu** y **pArg969Gln**. En el este y el oeste la variabilidad es aún mayor (45). En los países de África los datos son muy escasos, destacando Egipto, donde la mutación más frecuente es **IVS18-2A>G** con el 7% aproximadamente (45). En Estados Unidos la mayor parte de los pacientes afectados tienen ascendencia europea, por lo que la mutación **pHis1069Gln** es la más frecuente, como sucede en Europa, con un 40,3%. En este país el 84% de las mutaciones se encuentra en los exones 14 y 18 (45). En Brasil la mayor parte de las mutaciones se concentran en los exones 8 y 15, representando juntas el 62,5% de casos, siendo la mutación más prevalente **pAla1135fs** (30,8-31,7%) (45). En la **Tabla 2** se muestran las mutaciones más comunes en diferentes áreas.

**Tabla 2. Mutaciones más comunes en genes de EW en las diferentes poblaciones (47)**

Área	Mutación más común (exón)	Otras mutaciones comunes (exones)
Europa central, oriental, nor-occidental	H1069Q (14)	3400delC (15), exon 8 (multiple), R969Q (13)
Cerdeña	-441/-421 del (5= UTR)	2463delC, V1146M
Islas Canarias	L708P (8)	
España	M645R (6)	L1120X (15)
Turquía	R969Q, A1003T (13)	Exon 8, H1069Q
Brasil	3400delC (15)	
Arabia Saudí	Q1399R (21)	
Asia oriental	R778L (8)	

El tipo de mutación que se presenta en forma homocigota más frecuentemente es H1069Q, que ha sido vinculada más a la enfermedad neurológica que a la enfermedad hepática, mientras que otros estudios indican que la mutación H1069Q se vincula más a la hepatopatía, por lo que debe haber otros factores implicados (35,38). Las mutaciones del exón 18 se han relacionado más con la presentación en forma de hepatopatía (48). Se ha visto en algunos estudios que miembros de la misma familia suelen presentar un fenotipo similar, llegando a concordancias entre hermanos en torno al 86% cuando el caso índice es un paciente hepatópata, o concordancias del 66% cuando en el caso índice predomina la clínica neurológica, y esto es debido a que comparten tanto factores genéticos como factores ambientales. Esta concordancia intrafamiliar inferior al 100% es el reflejo de componentes genéticos y ambientales no compartidos, debido a diferencias individuales complejas. Algunas de los factores con más peso que condicionan la

diversidad intrafamiliar en la EW son las diferencias individuales en el metabolismo del Cu hepático, la tolerancia a la toxicidad por Cu y los mecanismos de dominancia alélica (39). Otros factores que parecen contribuir en el fenotipo de presentación son la edad del diagnóstico (tiene gran peso en el caso de la presentación hepática), y la epigenética: algunos de los factores genéticos más influyentes en el fenotipo son el estado alélico, las mutaciones de la metiltetrahidrofolato reductasa, el antagonista del receptor de la interleucina-1 (49), la proteína relacionada con el príon (PrP) (50), o genes de la apolipoproteína E (51,52). La gran variabilidad en cuanto al fenotipo de presentación de la EW es un reflejo del limitado conocimiento de la enfermedad (48). La mutación E1064 localizada en el dominio N causa una pérdida de función total de la ATPasa, lo que produce un cuadro muy grave que en homocigotos conduce a una hepatitis fulminante (35). En cambio, se han descrito también otras mutaciones que producen tan solo pérdida de función parcial, lo que permite un transporte parcial de Cu, explicando la existencia de “medios fenotipos”. Lo más interesante es que podría existir la posibilidad de tratamientos específicos que aumenten la actividad de esta proteína en estos pacientes. Las mutaciones causantes de EW producen una amplia gama de cambios en la estabilidad, la actividad, la localización intracelular y el tráfico de ATP7B; los polimorfismos genéticos no patógenos pueden contribuir al fenotipo. En la **Figura 6** se muestra un mapa del mundo con las mutaciones más prevalentes en algunos países.



**Figura 6.** Mapa de la distribución mundial de las mutaciones de EW en algunos países (información extraída de la siguiente publicación (45)).

### **I.1.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La EW es una patología que puede manifestarse de formas diversas y que puede verse en pacientes de cualquier edad, desde algunos casos con debut en la edad pediátrica a edades menores de 5 años, hasta otros que llegan a ser diagnosticada en mayores de 40 o 50 años.

La presentación clínica puede variar entre una hepatopatía aguda (incluso en forma de hepatitis fulminante), o hepatopatía crónica; una presentación con predominio de clínica neurológica progresiva; una presentación como patología psiquiátrica o un cuadro hemolítico agudo (21).

#### **Clínica de enfermedad hepática**

La presentación de la EW con clínica de enfermedad hepática es más frecuente en niños y jóvenes. Es importante sospecharla en niños que presenten alteración mantenida de enzimas hepáticas, hepatomegalia o esteatosis hepática. En ocasiones puede presentarse como cansancio, dolor abdominal inespecífico, o con clínica de hepatitis aguda: malestar general, ictericia, elevación de enzimas hepáticas o coagulopatía. También puede manifestarse como una enfermedad hepática crónica que puede llegar a ser grave, pudiendo presentar complicaciones propias de la cirrosis hepática como ascitis, esplenomegalia, niveles de albúmina bajos y alteración de la coagulación. Algunos pacientes tienen antecedentes de haber presentado episodios de ictericia autolimitada que puede deberse a un cuadro hemolítico.

En la edad pediátrica y juvenil la clínica de presentación hepática puede ser, en ocasiones, muy similar a la de la hepatitis autoinmune: un cuadro de hepatitis aguda con malestar general, dolores articulares o erupción cutánea, en el que analíticamente destaca una elevación de transaminasas, niveles muy altos de Inmunoglobulina (Ig) G, pudiendo presentar positividad a algunos auto-anticuerpos como los anticuerpos anti-nucleares o los anticuerpos anti-actina.

En otras ocasiones el debut de la EW va a ser en forma de hepatitis aguda fulminante, pudiendo presentarse con encefalopatía y coagulopatía o deterioro de la función renal, estando en ocasiones presente el anillo de KF detectable mediante el examen oftalmológico con la lámpara de hendidura. Aunque la alteración de la analítica hepática que se presenta es bastante inespecífica, habitualmente la elevación de

transaminasas no suele ser superior a 1500 U/L y los niveles de fosfatasa alcalina (FA) suelen ser normales o bajos, pudiendo aparecer también datos que sugieran hemólisis, como la elevación de forma manifiesta el nivel de bilirrubina a expensas de la indirecta. Los niveles de Cu urinario están marcadamente elevados. Los pacientes que debutan con esta forma de presentación fulminante no suelen responder de forma adecuada al tratamiento farmacológico y habitualmente requieren un trasplante hepático urgente. La EW va a ser la causa de aproximadamente el 6-12 % de los pacientes con insuficiencia hepática aguda grave que son remitidos para trasplante hepático urgente (53,54). La insuficiencia hepática aguda debida a EW es más frecuente en mujeres que en hombres, con una proporción 4/1 (55). Los episodios de hemólisis recurrentes pueden predisponer al desarrollo de cálculos biliares de bilirrubinato cálcico, algo típico en pacientes pediátricos afectados por la EW.

En los pacientes con presentación predominantemente hepática pueden aparecer signos de cierta alteración neurológica: alteraciones del estado de ánimo como depresión o impulsividad, dificultades en el aprendizaje escolar o en la escritura, hipofonía, etc

### **Clínica de enfermedad neurológica**

La presentación de la EW mediante síntomas neurológicos puede darse desde los 5 años, aunque lo más habitual es que debute entre los 10 y los 30 años. Estas manifestaciones pueden observarse en el 20-75% de los pacientes. Tradicionalmente el fenotipo neurológico puede dividirse en **4 subtipos: distónico**, con predominio de temblor (**pseudoesclerótico**), **con predominio de ataxia** y con manifestaciones Parkinsonianas (**síndrome rígido-acinético**), aunque en estadios avanzados suelen coexistir distintos síntomas, estando la disartria presente en gran parte de ellos (56).

Una forma de presentación habitual consiste en las alteraciones del movimiento como déficit en la coordinación, alteraciones para el control del movimiento fino y preciso o temblores. Suelen presentar un debut más precoz. De forma más tardía suelen aparecer la distonía espástica, con trastornos de la marcha o facies rígida, además de compromiso pseudobulbar con disartria y dificultad para el trago con el consiguiente babeo (21), pero permaneciendo el intelecto conservado. Estos pacientes habitualmente suelen estar asintomáticos desde el punto de vista hepático, aunque también puede haber alteraciones.



Un diagnóstico tardío de la enfermedad puede condicionar un empeoramiento progresivo de la clínica neurológica, y con ello un peor pronóstico. Los resultados del tratamiento también son sensiblemente mejores si el tiempo transcurrido desde la aparición de los primeros síntomas es menor de 1 mes; cuando el retraso diagnóstico aumenta de 1 a 6 meses, sólo el 20% de pacientes logra un resultado favorable con menor discapacidad (57). Sin embargo, el tiempo de demora hasta que se consigue un diagnóstico y tratamiento correcto sigue siendo de aproximadamente 1 año.

Algunos pacientes experimentan un empeoramiento de las manifestaciones neurológicas incluso después de haberse iniciado un tratamiento adecuado, más frecuente con D-Penicilamina que con trientina. Aproximadamente el 60% de los pacientes con EW tratados presentan síntomas neurológicos permanentes que con frecuencia eran incapacitantes (58).

### **Clínica de enfermedad psiquiátrica**

Las manifestaciones psiquiátricas representan una parte significativa de la presentación clínica de EW y puede manifestarse como síntomas variados: depresión, agresividad, comportamiento antisocial, fobias o hábitos compulsivos. Los síntomas psiquiátricos pueden aparecer antes, durante o después del diagnóstico de EW o de iniciar su tratamiento. Hasta el 30-40 % de los pacientes tienen manifestaciones psiquiátricas en el momento del diagnóstico, y hasta el 20% había sido evaluado por un psiquiatra. La prevalencia de trastornos psiquiátricos en pacientes con EW varía enormemente (21) (trastorno depresivo mayor: 4-47%; psicosis: 1.4-11.3%). Las manifestaciones psiquiátricas que ocurren sin una afectación hepática o neurológica manifiesta pueden conducir a un diagnóstico erróneo. Se ha observado que ciertas mutaciones del gen ATP7B pueden correlacionarse con rasgos específicos de personalidad (59).

El intervalo entre la presentación de los síntomas y el diagnóstico preciso de la EW es mayor cuando la presentación clínica inicial es psiquiátrica, en lugar de hepática o neurológica. Aunque hay variaciones en la presentación tanto en niños como en adultos, los niños pequeños a menudo debutan con clínica hepática, mientras que en adolescentes y adultos jóvenes se presenta con mayor proporción con síntomas neuro-psiquiátricos. En pacientes con EW que comienzan con tratamiento psicotrópico por una presunta patología psiquiátrica pueden experimentar un empeoramiento de los síntomas, que suele ser incorrectamente atribuido a un efecto secundario de la medicación y confundir



aún más el proceso diagnóstico. En gran parte de las ocasiones el diagnóstico de EW es establecido por médicos no psiquiatras, por lo que puede que los síntomas psiquiátricos no sean correctamente detectados (60).

Según algunas revisiones en niños y adolescentes es habitual un cambio de personalidad, incluyendo problemas de comportamiento, síntomas afectivos y retraimiento social, además del fracaso escolar o exhibicionismo sexual (61,62). Otros síntomas de psicosis, trastorno obsesivo compulsivo, manía y catatonía han sido descritos pero son poco habituales (60).

No hay tratamientos psicotrópicos específicos para la EW, y sólo hay disponible tratamiento sintomático para manifestaciones de tipo psicótico, depresivo o alteraciones del comportamiento que son secundarios a la progresión de la patología en el sistema nervioso central.

### **Manifestaciones oftalmológicas**

En los pacientes afectados por EW podemos observar el anillo de KF en el limbo, alrededor del iris, y que es secundario al depósito de Cu en la córnea, especialmente en la membrana de Descemet. Los anillos de KF pueden observarse mediante visión directa en pacientes con iris de color claro o cuando el depósito es muy intenso. Los afectados por EW deben ser evaluados mediante examen con lámpara de hendidura, donde puede detectarse también depósito de Cu en el cristalino, conocido clásicamente como “Catarata en girasol”, que no suele afectar a la visión y que desaparece con el tratamiento quelante.

El anillo de KF es la característica clínica más frecuente en EW (21). Aproximadamente el 95% de los pacientes con afectación neurológica o psiquiátrica van a presentar el anillo de KF, observándose en pacientes con presentación hepática o presintomáticos en menor proporción, en torno a un 50-85% según las series (63,64).

El anillo de KF no es un hallazgo específico de la EW, ya que puede estar presente en otras patologías hepáticas crónicas en las que predomine un patrón colestásico (Colangitis Biliar Primaria, Colangitis Esclerosante Primaria, Hepatitis Autoinmune,...), o en patologías no hepáticas.

### Manifestaciones clínicas en otros órganos y sistemas

En la EW podemos encontrar, además, afectación de otros órganos o sistemas:

- Es habitual que se produzcan episodios de hemólisis, produciendo una anemia hemolítica Coombs negativo. En ocasiones puede ser la única manifestación clínica, aunque si aparece una hemólisis notable suele ir asociada a enfermedad hepática grave, en la que la destrucción de células hepáticas produce una salida de abundante Cu a sangre que agrava la hemólisis. Una hemólisis de bajo grado puede observarse en pacientes sin enfermedad hepática clínicamente relevante (21). Según las distintas series se ha descrito hemólisis entre el 3 y el 12 % de los pacientes (55).
- Pueden aparecer alteraciones renales, especialmente el síndrome de Fanconi. Como hallazgos podemos encontrar en orina hematíes, aminoácidos, fosfatos o una acidificación defectuosa, además de litiasis renal.
- En ocasiones aparece una artritis de grandes articulaciones debido a la acumulación de Cu en la membrana sinovial, además de osteoporosis prematura u osteocondritis disecante. Además, en ocasiones puede aparecer raquitismo resistente a la vitamina D secundario a la nefropatía (65).
- A nivel cardiaco puede producirse una miocardiopatía, fibrilación auricular o fallo cardiaco (66), habiéndose descrito episodios de muerte súbita, pero muy infrecuentes (67).
- Puede producirse también rabdomiolisis secundario al depósito de Cu.
- A nivel endocrino puede afectar de diversas formas como hipotiroidismo, hipoparatiroidismo (68), alteraciones en el metabolismo óseo, pancreatitis probablemente secundaria al depósito de Cu (69), trastorno en el crecimiento y en la pubertad, amenorrea y disfunciones testiculares (que podrían ser secundaria a cirrosis o a la propia EW) infertilidad o abortos de repetición (70,71).

En la **Tabla 3** se muestra un listado de manifestaciones clínicas en pacientes con EW.

**Tabla 3. Manifestaciones clínicas en pacientes con EW.**

<b>Hepáticas</b>	Hepatomegalia asintomáticas Esplenomegalia aislada Elevación transaminasas (GOT y GPT) Esteatosis hepática Hepatitis aguda Fallo hepático agudo Cirrosis hepática
<b>Neurológicas</b>	Disartria Temblor Discinesia Ataxia Distonía rígida Babeo Parálisis pseudobulbar Disautonomía Migrañas
<b>Psiquiátricas</b>	Insomnio Irritabilidad Depresión Déficit cognitivo Cambios de personalidad Psicosis
<b>Ocular</b>	Anillo de KF Catarata en girasol
<b>Hematológicas</b>	Hemólisis
<b>Renales</b>	Aminoaciduria Litiasis renal
<b>Óseas</b>	Osteomalacia Osteoporosis Artritis
<b>Otras</b>	Hipotiroidismo Hipoparatiroidismo Trastorno del crecimiento Pancreatitis Cardiomiopatía Arritmias Irregularidades menstruales Infertilidad Abortos de repetición

### I.1.7. ANATOMÍA PATOLÓGICA

#### Hallazgos hepáticos

La anatomía patológica puede ser necesaria para el diagnóstico de la EW en caso de que los hallazgos clínicos y las pruebas no invasivas no permitan un diagnóstico de confirmación o sea necesario descartar otras etiologías (72). En los pacientes con EW se han descrito los siguientes hallazgos anatomopatológicos en el hígado:

- Esteatosis: la degeneración grasa se considera una expresión frecuente e inespecífica del daño hepatocitario en la EW. La acumulación puede variar desde leve y focal a severa y difusa. Se puede observar tanto esteatosis macrovesicular como microvesicular, y en ocasiones coexisten ambas (73). Puede ser muy similar a la enfermedad grasa hepática no alcohólica o a otras formas de esteatohepatitis y llevar a un diagnóstico erróneo (21).
- Inflamación: en la EW se pueden observar distintos grados de hepatitis. La inflamación hepática puede manifestarse de diferentes maneras: en forma de hepatitis aguda o crónica, simulando un origen vírico, con características histológicas clásica de hepatitis autoinmune (21), etc. El infiltrado inflamatorio puede ocupar los espacios portales, siendo generalmente leve (23), y a veces con una hepatitis de interfase acompañante. También se pueden observar células inflamatorias en áreas intralobulares, pudiendo coexistir con la inflamación portal (73).
- Fibrosis: generalmente progresa conforme avanza el depósito de Cu y el consiguiente daño hepático. En fases iniciales el tejido fibroso expande los tractos portales y forma finas hebras fibrosas perisinusoidales; posteriormente tiende a formar puentes fibrosos. En fases más evolucionadas de la enfermedad se puede desarrollar una cirrosis establecida (73) que suele ser macronodular o mixta macro/micronodular (23).
- Núcleos glucogenados: en la EW es típico encontrar depósitos de glucógeno en el núcleo de los hepatocitos, que son visibles en zonas periportales. Sin embargo, este hallazgo es bastante inespecífico, ya que está presente en otras hepatopatías (73).

- Necrosis: en algunos casos de EW se puede observar necrosis hepatocitaria en células dispersas (73). En pacientes con fallo hepático fulminante (FHF) la necrosis es difusa y masiva, apreciándose degeneración hepatocelular y colapso parenquimal (21).
- Degeneración balonzante: consiste en el aumento del tamaño celular con eliminación del citoplasma, y puede asociarse a satelitosis neutrofílica (23). La degeneración balonzante es un hallazgo inespecífico, dado que se observa también en casos de esteatosis y esteatohepatitis grasa no alcohólica (73).
- Cuerpos de Mallory: en la EW se pueden observar cuerpos hialinos de Mallory de la misma morfología que se observan en hepatocitos que han sufrido degeneración balonzante en otras enfermedades hepáticas como la hepatopatía alcohólica. Los cuerpos de Mallory son inclusiones intracitoplasmáticas eosinófilas fabricadas principalmente de queratinas del citoesqueleto (73). Se pueden encontrar en el 25 % de los pacientes cirróticos, siendo más predominantes en la periferia de los nódulos parenquimatosos o de forma dispersa (23).

### **Detección de depósitos de Cu con el microscopio de luz**

Los depósitos de Cu hepáticos no pueden ser detectados con tinciones rutinarias de Hematoxilina-Eosina, pero sí con tinciones especiales: algunas de ellas tiñen el Cu en sí (rodanina, ácido rubeánico, tinción de Plata de Timm), y otras la proteína de unión al Cu que se cree que representa la metalotioneína polimerizada secuestrada en lisosomas (azul de Victoria, orceína) (23). La rodanina muestra una acumulación de un material rojo-anaranjado en el citoplasma del hepatocito, mientras que la orceína colorea la proteína de unión excesiva al Cu en marrón (73). En etapas iniciales de la EW el Cu hepatocelular se encuentra ligado fundamentalmente a la metalotioneína, distribuyéndose de forma difusa en el citoplasma de los hepatocitos, por lo que las tinciones inmunohistoquímicas para Cu pueden resultar negativas en estadios precoces de la patología (74), ya que muestran reservas de Cu en menos del 10 % de los pacientes (75). Conforme evoluciona la enfermedad, la cantidad de Cu sobrepasa la capacidad de la metalotioneína para fijarlo, por lo que se deposita en los lisosomas; esto va a permitir que con estas técnicas de tinción específicas para el Cu o para las proteínas fijadoras del mismo, como la rodanina o la orceína, se puedan detectar los lisosomas cargados de Cu. En otras patologías colestásicas distintas a la EW tales como Colangitis Esclerosante

Primaria o Colangitis Biliar Primaria también se pueden producir depósitos de Cu en los hepatocitos (23).

Debido a que las tinciones como la orceína y rodanina no son muy sensibles, la concentración de Cu en el parénquima hepático seco es el método de elección para detectar depósito hepático de este metal. Si se detectan más de 250  $\mu\text{g/g}$  de Cu en tejido hepático seco se considera sugestivo de EW. En pacientes no tratados, un contenido de 40-50  $\mu\text{g/g}$  de Cu en tejido hepático seco prácticamente descarta el diagnóstico de EW (75). El Cu suele tener una distribución homogénea, pero en hígados cirróticos ciertas áreas pueden presentar zonas libres de tinción. La afectación de los hepatocitos puede no presentarse de forma uniforme, hallándose en ocasiones alteraciones en hepatocitos de determinados lóbulos sin encontrarse afectados otros (21).

### **Ultraestructura**

Con microscopía electrónica se puede observar la ultraestructura del hígado en la EW, que es bastante típica, siendo llamativas las lesiones mitocondriales. Las mitocondrias están agrandadas, tienen formas anormales y crestas terminales dilatadas que a veces contienen depósitos foculares (73); esta dilatación de los extremos de las crestas es resultado de la separación de las membranas interna y externa, quedando un espacio ensanchado entre las mismas, lo que da una forma en quiste irregular, y presentando una morfología típica en “raqueta de tenis” en caso de que se encuentre dilatado tan solo el extremo de la cresta (76). Los canalículos biliares muestran elongación de los microvili, a veces con signos de obstrucción luminal y contorno en “boca de pez”. Otras lesiones muestran inclusiones intracitoplasmáticas electrodensas, depósitos lisosómicos de Cu, núcleos glucogenados de hepatocitos periportales, esteatosis y cuerpos de Mallory. Ninguno de los hallazgos anteriormente descritos es diagnóstico de EW por sí solo, pero pueden resultar útiles para el diagnóstico (73).

Los primeros signos de lesión de las células hepáticas en pacientes asintomáticos son detectables a nivel ultraestructural mediante microscopía electrónica. Según Dickersin (77), los criterios diagnósticos en la etapa asintomática temprana de la EW son:

1. mitocondrias pleomorfas aumentadas de tamaño con mayor densidad de matriz
2. mayor número, tamaño y pleomorfismo de los peroxisomas
3. vesiculación del retículo endoplásmico liso
4. aumento de vacuolas de triglicéridos.

En etapas sintomáticas posteriores se encuentran depósitos de lipofuscina y de cobre dentro de los lisosomas, caracterizados como densidades multivesiculadas (77). En la **Tabla 4** se muestran los principales hallazgos anatomopatológicos en hígado en la EW.

**Tabla 4. Hallazgos anatomopatológicos hepáticos en EW.**

<b>Microscopía óptica</b>	Esteatosis hepática macro y microvesicular Hepatitis portal y de interfase Degeneración balonzante Cuerpos de Mallory Núcleos glucogenados Fibrosis Cirrosis macronuclear o mixta micro/macronodular Necrosis en células dispersas Necrosis difusa (en FHF) Tinción + con orceína o rodanina (puede ser – en estados iniciales)
<b>Microscopía electrónica</b>	Mitocondrias pleomorfas con crestas dilatadas Mayor número, tamaño y pleomorfismo de los peroxisomas Vesiculación de retículo endoplásmico liso Aumento de vacuolas de triglicéridos Depósitos de lipofuscina y Cu en lisosomas

### Hallazgos cerebrales

Debido a la efectividad de los tratamientos actuales, hoy en día las lesiones cerebrales son muy poco pronunciadas o están ausentes. La zona del cerebro más afectada por la EW es el putamen, pero las lesiones se extienden al globo pálido, al tálamo y a las estructuras subtalámicas. Las lesiones son de diferente grado y consisten en la destrucción de la sustancia fundamental asociada, con presencia de células de Opalsky y una afectación de los astrocitos comparable a la que sucede en la encefalopatía hepática. La disfunción de los astrocitos como regulador aún no está aclarada y puede jugar un papel fundamental en la toxicidad del Cu. El Fe y el Mn también podrían participar en la neurodegeneración de forma sinérgica con el Cu (78).

### I.1.8. DIAGNÓSTICO

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El debut de la EW puede darse en forma de hepatitis aguda que cursará de forma similar al resto de etiologías que pueden producirla, aunque en este caso además de la

ictericia, es típica la aparición de anemia hemolítica. La EW también puede presentarse en forma de hepatopatía crónica o cirrosis hepática, o por la aparición de síntomas neuro-psiquiátricos incipientes durante la infancia o pubertad, como alteraciones en el comportamiento o trastornos del movimiento. En la **Tabla 5** se reflejan los valores analíticos de los pacientes con EW comparados con los valores normales. En la **Tabla 6** se muestran los resultados de test diagnósticos utilizados en EW compatible con la patología, falsos positivos y falsos negativos.

**Tabla 5. Marcadores bioquímicos en EW y en adultos normales.**

	Enfermedad de Wilson	Normalidad
<b>Ceruloplasmina en suero (mg/l)</b>	0-200	200-300
<b>Cu en suero (µg/l)</b>	190-640	700-1520
<b>Cu en orina (µg/d)</b>	100-1000	<40
<b>Cu hepático (µg/g de peso seco)</b>	>200	20-50

**Tabla 6. Test para el diagnóstico de la EW (21)**

Test	Enfermedad de Wilson	Falsos -	Falsos +
<b>Ceruloplasmina</b>	Descenso de al menos un 50 % del rango inferior del valor normal	- Nivel normal si hay inflamación hepática - sobreestimación por ensayo inmunológico - embarazo o tratamiento estrogénico	Niveles bajos en aceruloplasminemia, malabsorción o en heterocigotos
<b>Cu orina 24 h</b>	>1,6µmol/24h >0,64µmol/24h en niños	Normal si recogida incorrecta o en niños sin hepatopatía	Ascenso en caso de necrosis hepatocelular, colestasis o contaminación de la muestra de orina
<b>Cu sérico libre</b>	>1,6µmol/L	Normal si la ceruloplasmina está sobreestimada por ensayo inmunológico	
<b>Cu hepático</b>	>4µmol/g peso seco	Debido a variación regional, en caso de hepatopatía activa o por presentar nódulos de regeneración	Cuadros colestásicos
<b>Anillo de Kayser-Fleischer</b>	Presente	Ausentes en hasta la mitad de pacientes con enfermedad de Wilson, y en la mayor parte de hermanos asintomáticos	Colangitis Biliar Primaria



## Método diagnóstico

Para alcanzar un diagnóstico de certeza de EW es suficiente que el paciente presente niveles bajos de ceruloplasmina ( $<0,1$  g / L) y el anillo de KF. Sin embargo, es habitual que en los pacientes con afectación principalmente hepática el anillo de KF no esté presente y los niveles de ceruloplasmina pueden ser poco fiables, dado que pueden estar disminuidos por otras causas como aceruloplasminemia familiar (79), en hepatitis autoinmune, insuficiencia hepática severa, celiaquía o en heterocigotos para mutaciones del gen ATP7B que no presentan acumulación de Cu. Además, los niveles de ceruloplasmina pueden verse elevados debido al tratamiento con estrógenos o a múltiples causas inflamatorias hepáticas o extrahepáticas, dado que se trata de un reactante de fase aguda (21). Por ello, para el diagnóstico de certeza no suele ser suficiente con una prueba y suele ser necesaria una combinación de las mismas.

En la 8ª Reunión Internacional sobre EW celebrada en Leipzig en 2001 se estableció un sistema de puntuación diagnóstico de gran precisión. Se trata de un algoritmo basado en las siguientes pruebas (Tabla 7).

**Tabla 7. Puntuación otorgada en la 8ª Reunión Internacional sobre EW en Leipzig en 2001 (80).**

<b>Anillo de Kayser-Fleischer</b>		<b>Cu hepático</b>	
Presente	2	>5LSN ( $>4\mu\text{mol/g}$ )	2
Ausente	0	0,8-4 $\mu\text{mol/g}$	1
<b>Síntomas neurológicos**</b>		Normal ( $<0,8\mu\text{mol/g}$ )	-1
Severos	2	Gránulos Rodamina + *	1
Moderados	1	<b>Cu orina (en ausencia hepatitis aguda)</b>	
Ausentes	0	Normal	0
<b>Ceruloplasmina sérica</b>		1-2 LSN	1
Normal ( $>0,2$ g/L)	0	>2 LSN	2
0,1 - 0,2 g/L	1	Normal pero >5LSN tras D-Penicilamina	2
< 0,1 g/L	2	<b>Análisis de las mutaciones</b>	
<b>Anemia hemolítica Coombs -</b>		Presentes en ambos cromosomas	4
Presente	1	Presentes en un cromosoma	1
Ausente	0	No presencia de mutaciones	0

\* En caso de no existir Cu hepático. \*\* O anomalías típicas detectadas en RMN cerebral.

### Puntuación final:

- 2 puntos o menos: diagnóstico poco probable
- 3 puntos: diagnóstico posible
- 4 puntos o más: diagnóstico confirmado

## Ceruloplasmina

En la EW la concentración de ceruloplasmina sérica suele encontrarse por debajo de 0,1 g/L (en población normal el límite inferior de la normalidad se sitúa en 0,15-0,2 g/L). Como ya se ha comentado anteriormente, la concentración de ceruloplasmina en suero puede verse incrementada en casos de inflamación aguda, hiperestrogenismo como embarazo o por toma de estrógenos exógenos. En la aceruloplasminemia, una patología ligada a una mutación en el cromosoma 3, existe una carencia total de esta proteína, que aunque no provoca acumulación de Cu, sí puede producir hemosiderosis (81). Los niveles de ceruloplasmina suelen encontrarse bajos en pacientes con afectación neurológica por EW, pero pueden encontrarse en niveles cercanos al rango inferior de la normalidad en la mitad de los pacientes afectados por EW con afectación hepática activa. También encontramos niveles bajos en otras situaciones como enfermedades malabsortivas intestinales, nefropatías con pérdida de proteínas, o en patología hepática grave de cualquier otra etiología. Uno de cada 5 portadores heterocigotos de mutaciones de la EW también presentan niveles más bajos de ceruloplasmina en suero (82).

Según algunos autores, la determinación rutinaria de los niveles de ceruloplasmina en pacientes con enfermedad hepática no seleccionados no es coste-efectiva en el diagnóstico presintomático de la EW (79). Por todo esto, los niveles de ceruloplasmina no son suficientes para confirmar o descartar esta patología.

## Cu sérico

En la EW se produce una acumulación global de Cu; sin embargo el Cu total en suero va a encontrarse disminuido debido a que la mayor parte de él va normalmente ligado a ceruloplasmina y existe un descenso en los niveles de la misma. En casos de insuficiencia hepática aguda por EW se pueden encontrar niveles de Cu elevados debido a liberación súbita del mismo desde el hígado (21). Por ello, podremos encontrar niveles de Cu normales o altos junto con ceruloplasmina baja lo que indica que los niveles de Cu no unido a ceruloplasmina van a estar elevados. Esta proporción de “Cu libre” suele encontrarse muy elevada en pacientes afectados no tratados, y se ha propuesto como criterio diagnóstico de esta patología (83), y se puede calcular con la siguiente fórmula:

$$\text{Cu libre}^* = \text{Cu total} - (3,15 \times \text{ceruloplasmina})^{**}$$

\*(El cobre sérico en 1  $\mu\text{mol/L}$   $\times$  63,5 es igual al cobre sérico en  $\mu\text{g/L}$ )

\*\* $(3,15 \times \text{ceruloplasmina en mg/L es la cantidad de Cu unido a Ceruloplasmina en } \mu\text{g/L})$

La concentración sérica de Cu libre puede encontrarse elevada en otras etiologías como en cuadros colestásicos crónicos, intoxicación por Cu o en insuficiencia hepática aguda de otra causa. Actualmente se considera de más peso en el manejo de la farmacoterapia que en el diagnóstico de la EW.

### **Cu en orina de 24 h**

La medición de la excreción renal de Cu en orina de 24 h es útil tanto para el diagnóstico como para el seguimiento terapéutico de pacientes con EW. En pacientes que no están tomando ningún tratamiento la excreción urinaria de Cu de 24 h refleja la cantidad de Cu sérico libre (21). En pacientes sintomáticos no tratados una excreción superior a 1,6  $\mu\text{mol}/24\text{h}$  (100 $\mu\text{g}/24\text{h}$ ) se considera diagnóstico (84), sin embargo, hasta en el 25% de casos aproximadamente encontramos pacientes con niveles de Cu en orina de 24 h algo inferiores a 1,6  $\mu\text{mol}/24\text{h}$ , fundamentalmente en niños y hermanos asintomáticos (63,85,86).

Existen otras patologías que cursan con una excreción aumentada de Cu en orina, como en la hepatitis autoinmune, hepatopatía crónica colestásica, o en insuficiencia hepática aguda; además, los portadores heterocigotos pueden presentar niveles de excreción de Cu algo elevados, aunque muchas veces dentro del rango de la normalidad (87) .

La excreción urinaria de Cu tras la toma D-Penicilamina es una prueba diagnóstica que ha sido validada en población pediátrica con enfermedad hepática activa, aunque no ha podido confirmarse su utilidad en caso de hermanos asintomáticos (88). Consiste en la toma de 500 mg al inicio de la recogida de orina, y una segunda dosis a las 12 h, independientemente del peso (89). Esta prueba no ha sido validada en adultos, por lo que no se recomienda su utilización para el diagnóstico en ellos.

### **Concentración Cu hepático**

En la EW se produce un depósito de Cu en el parénquima del hígado, pero que puede ser detectado por tinción con colorantes como rodamina u orceína hasta en un 10% de pacientes aproximadamente debido a que detecta fundamentalmente depósito de Cu liposomal. Por ello, el depósito de Cu en hígado no puede descartarse tan solo mediante histoquímica de una biopsia hepática (21). En cambio, la medición de la concentración

de Cu en el parénquima hepático tiene mucho más peso en el diagnóstico de la EW. Los pacientes con esta enfermedad suelen presentar habitualmente concentraciones de Cu superiores a 250  $\mu\text{g/g}$  en tejido hepático seco, aunque estas elevaciones pueden verse en otras enfermedades hepáticas crónicas (42). Si la concentración de Cu en tejido hepático seco es superior a 4  $\mu\text{mol/g}$  es altamente sugestivo de presentar la patología.

La distribución de Cu en el parénquima del hígado no es homogénea en etapas avanzadas de la EW, lo que limita su capacidad diagnóstica. Casi en el 18% de los adultos diagnosticados de EW puede haber concentraciones de Cu hepático entre 0,8 y 4  $\mu\text{mol/g}$  peso seco (90).

Existen otras patologías en las que los niveles de Cu pueden encontrarse elevados, como en síndromes colestásicos crónicos.

## HALLAZGOS NEUROLÓGICOS

Los pacientes afectados de EW deben ser evaluados por parte de neurología antes del tratamiento o poco después de iniciarlo. Las posibles manifestaciones clínicas son muy variadas, e incluyen alteraciones motoras como distonías, rigidez e hipertonía, síndrome coreico con disartria y temblor, teniendo en cuenta además la variabilidad en cuanto a gravedad clínica. Se han propuesto algunas escalas para medir la gravedad de la afectación, entre las que se incluye “Unified Wilson’s disease Rating Scale (UWDRS)” (58,91).

## HALLAZGOS RADIOLÓGICOS HEPÁTICOS

La afectación hepática en la EW se manifiesta como una enfermedad crónica difusa en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, en algunos de ellos podemos encontrar lesiones hepáticas focales, pudiendo haber gran variabilidad en cuanto a las características de imagen. La mayoría de las lesiones hepáticas focales van a corresponder a nódulos benignos, aunque puede haber nódulos displásicos o tumores malignos. La evaluación periódica de estos pacientes suele hacerse con ecografía, pero dado que ésta presenta una especificidad limitada puede utilizarse la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para mejorar la caracterización de la lesión (92).

## HALLAZGOS RADIOLÓGICOS NEUROLÓGICOS

En Resonancia Magnética Nuclear (RMN) o Tomografía axial computarizada (TAC) cerebral podemos encontrar múltiples alteraciones. Los hallazgos más frecuentes consisten en un aumento de densidad en el TC e hiperintensidad en la RMN en T2 en la región de los ganglios basales (1), que es la zona del cerebro más afectada en la EW. La RMN podría ser más sensible para detectar estas lesiones. Estudios previos de imágenes de RMN en pacientes con EW han mostrado en T1 y T2 grandes señales anormales bilaterales, especialmente en el putamen, en el pálido, en la cabeza del núcleo caudado, y, a menudo, en alguna porción del tálamo (93). Las señales en T1 y T2 en imágenes de RMN (con o sin afectación del tronco encefálico) se han convertido en uno de los signos más importantes que apoyan el diagnóstico de EW (94). La señal aberrante en los ganglios basales parece ser secundaria a la hiperplasia de las células gliales, al edema, la necrosis y las lagunas que causa el depósito de Cu (94). En imágenes de RMN a veces se encuentra una intensidad de señal anormal en el borde exterior del putamen, adyacente a la cápsula externa. Cuando está afectado el tálamo, la señal de intensidad suele ser simétrica y limitada a la zona ventrolateral. El puente es la segunda zona más frecuentemente afectada en imágenes de RMN, afectando más frecuentemente a la porción central y a la zona dorsal. El mesencéfalo es frecuentemente anormal. Las alteraciones en el cerebelo son menos frecuentes, encontrándose, en ocasiones, afectación en el núcleo dentado del cerebelo y en los pedúnculos cerebelosos superiores. La médula espinal no suele estar afectada (93). En algunas personas, entre los hallazgos radiológicos cerebrales pueden detectarse anomalías significativas antes de manifestarse clínicamente (1). Entre ellos se incluyen la hiperintensidad en tectum y bulbo raquídeo o la afectación de tronco del encéfalo, tálamo y ganglios basales. Un hallazgo típico es el signo de la “cara de panda gigante” , aunque es poco frecuente (95,96).

## TEST GENÉTICOS

Existen más de 700 tipos de mutaciones descritas del gen ATPB7 (43), y agregadas a la base de datos del genoma humano (Human Genome Mutation Database), siendo algunas de ellas más frecuentes en determinadas áreas geográficas. La mayor parte de los pacientes son portadores de dos mutaciones distintas, salvo en casos de consanguinidad, en los que se pueden encontrar pacientes homocigotos. Si se demuestra la presencia de una mutación puede apoyar el diagnóstico, y si se evidencian dos mutaciones se confirmaría. Un resultado negativo no excluye el diagnóstico de EW (97).

El diagnóstico genético-molecular es dificultoso y puede tardar varios meses en obtenerse el resultado. Está indicado solicitarlo en pacientes con diagnóstico de EW no claramente establecido o como herramienta de screening para familiares de un caso índice, para lo cual se debe contar con un experto en consejo genético (60). También puede realizarse la determinación mediante sonda específica para un alelo, permitiendo la determinación directa de una mutación concreta, consiguiendo con este procedimiento un resultado más rápido. Esto puede resultar muy práctico en áreas en las que es muy frecuente una mutación concreta por ejemplo, H1069Q en Europa Central (98), delección -441/-427 en Cerdeña (46,99) y R778L en el Extremo Oriente (100–102).

#### DIAGNÓSTICO EN INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA

La insuficiencia hepática aguda grave por EW es una patología de alta mortalidad si no se realiza un TOH urgentemente. En ellas se va a producir una elevación de enzimas hepáticas (bilirrubina, FA, GOT y GPT), que según algunos autores va a presentar un patrón concreto en el que la combinación de una ratio entre FA/bilirrubina total mayor a 4 y una ratio de GOT/GPT mayor a 2,2 presenta una sensibilidad y especificidad diagnóstica del 100% (103), aunque es algo en discusión por otros autores. Por ello debemos apoyarnos además en otros signos y síntomas de EW y de otras determinaciones analíticas como ceruloplasmina o Cu en suero u orina, además de la confirmación anatomopatológica ya sea en forma de biopsia hepática o del hígado explantado para evaluar la cantidad de Cu en tejido hepático.

Según algunos estudios, en niños con fallo hepático agudo por EW la mortalidad ronda el 54 %, siendo sensiblemente superior en los pacientes que presentan encefalopatía hepática (81,5%) que en los que no la presentan (32,4%) (104).

#### CRIBADO NEONATAL Y EN FAMILIARES

Actualmente no existen biomarcadores efectivos para realizar cribado neonatal de EW en la población general. La ceruloplasmina ha sido evaluada para screening neonatal y pediátrico con resultados limitados (105).

Está recomendado realizar cribado mediante estudio genético a los familiares de primer grado de los pacientes afectados por EW, dado que existe un 25% de posibilidades de que un hermano herede los mismos alelos que el afectado. Por ello,

en los hermanos de un paciente con una mutación documentada pueden realizarse el análisis de la mutación.

En los hijos de un caso índice, la probabilidad de que esté afecto es del 0,5%, y aunque es un riesgo bajo, puede estar justificado el estudio genético debido a la potencial gravedad.

En caso de no poder determinar la mutación se puede realizar un estudio genealógico usando haplotipos basados en polimorfismos de genes que serán detectados en el paciente o su familia, permitiendo determinar si no están afectados, si son heterocigotos o pacientes afectados (47).

En la **Figura 7** se propone un algoritmo para el diagnóstico de la EW.

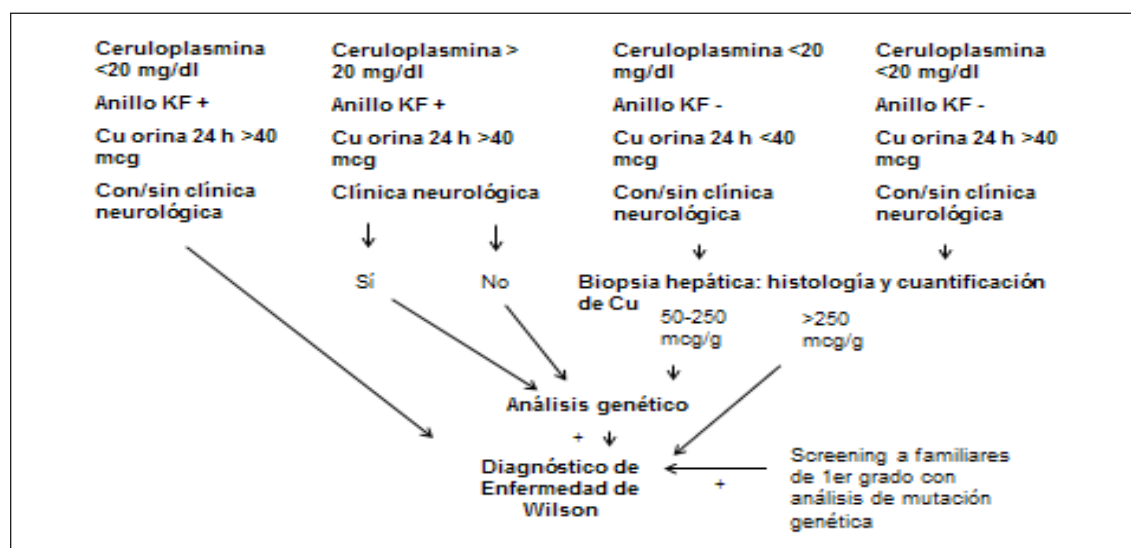


Figura 7. Algoritmo diagnóstico de la EW.

### I.1.9. TRATAMIENTO

Existen varios fármacos que han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la EW. Dado que se trata de una enfermedad crónica, el tratamiento debe ser de por vida.

#### *D- Penicilamina*

La D-Penicilamina es un fármaco que actúa como quelante de Cu que ha demostrado efectividad en la EW, y que suele utilizarse como tratamiento de primera línea en pacientes sintomáticos (106–108) debido a que promueve un aumento en la

excreción de Cu a la orina, además de que induce la metalotioneína (109). Normalmente se utilizan dosis de 750 a 1500 mg/día o 20 mg/kg/día en niños, en ambos casos dividido en 2-4 tomas una hora antes de las comidas, y acompañado de suplementos de Piridoxina de 25-50 mg/día. Para aumentar la tolerancia a la D-Penicilamina pueden administrarse dosis crecientes, aumentándola en 250 mg/día cada semana hasta un máximo de 1500 mg. Para monitorizar la efectividad del tratamiento se pueden medir los niveles de Cu en orina de 24 h, que se incrementará, pudiendo llegar a superar los 1000 µg/24 h al iniciarlo, manteniéndose posteriormente en torno 200-500 µg/24 h, además de presentar niveles de Cu no unido a ceruloplasmina normalizados con el tratamiento (110). Entre los 2 y los 6 meses suele producirse una mejoría clínica y de la función hepática, que se consolida antes de que concluya el primer año de tratamiento. A partir de 1 mes hasta 1 año tras el abandono del tratamiento puede producirse de nuevo un deterioro progresivo de la función del hígado. En pacientes con afectación neurológica la mejoría es más lenta y pueden necesitarse hasta 3 años de tratamiento para conseguirla (108). Al comienzo del tratamiento con D-Penicilamina, puede producirse un empeoramiento de la clínica neurológica en el 10-50% de pacientes. Tanto la administración de dosis altas (1500 mg/día) como la readministración rápida tras haber sido interrumpida pueden provocar clínica neurológica irreversible. A largo plazo la mejoría clínica y analítica mantenida con el tratamiento es una buena muestra de la efectividad del mismo.

La D-Penicilamina es un fármaco con muchos efectos secundarios, que pueden llegar a ser graves y requerir su suspensión hasta en 1/3 de los casos (106–108,111). En el primer mes podemos encontrar, entre otras, erupciones cutáneas, fiebre, proteinuria, o toxicidad medular con neutropenia o trombopenia. En caso de presentar trombopenia grave o aplasia total está indicada la suspensión del fármaco. A largo plazo pueden aparecer otros efectos secundarios menos frecuentes como miastenia gravis (112), polimiositis, disgeusia, déficit de Ig A, nefrotoxicidad o reacciones lupus like con hematuria, proteinuria y aparición de autoanticuerpos anti-nucleares (ANA) +. Podemos encontrar también anemia siderobástica o siderosis hepática (113). A nivel dermatológico puede aparecer envejecimiento prematuro, pénfigo o penfigoide, estomatitis aftosa, liquen plano o elastosis perforante serpiginosa (114).



### *Trientina*

Es un tratamiento eficaz en la EW (115,116). Se trata de un quelante que promueve la excreción urinaria de Cu, y que se suele administrar a dosis de 900-2700 mg/día, o 20 mg/kg/día en niños, repartido en 2 o 3 dosis 1 h antes o 3 h después de las comidas. Estas múltiples tomas a lo largo del día en ocasiones dificultan la adherencia. La trientina ha demostrado su eficacia siendo utilizada incluso como tratamiento inicial en pacientes con enfermedad hepática descompensada (117,118). La trientina es una buena opción como sustituto de la D-Penicilamina cuando hay que suspender ésta última debido a sus efectos secundarios, que suelen resolverse y no reaparecer con la primera.

Como efecto adverso puede producirse anemia sideroblástica reversible. Se ha descrito empeoramiento neurológico tras iniciar el tratamiento con trientina, pero es menos frecuente que con D-Penicilamina (21). Para monitorizar el tratamiento se puede medir el Cu en orina de 24 h tras suspender trientina durante 2 días, o midiendo el Cu sérico no unido a ceruloplasmina.

### *Tetratiomolibdato de amonio*

El tetratiomolibdato de amonio (TTMo) es un fármaco experimental en la EW que actúa por un lado impidiendo la absorción de Cu en el tracto gastrointestinal, y por otro lado ejerce como quelante de Cu, dejándolo no disponible para la captación celular. Ha demostrado en estudios preclínicos tener acciones antiangiogénicas, anti-inflamatorias y antifibróticas, y va a conseguir un control estricto de los niveles de Cu libre (21). Su mecanismo es diferente al resto de fármacos utilizados en la EW, ya que forma un complejo tripartito con Cu y proteína que es muy estable. Parece provocar menor deterioro neurológico que los otros fármacos, especialmente si se compara con la D-Penicilamina (119,120).

Como posibles efectos adversos encontramos una elevación moderada de transaminasas (121) y toxicidad medular debido a la depleción de Cu en dicho órgano, con aparición de anemia, leucopenia y ocasionalmente trombocitopenia. Ambos efectos secundarios suelen responder bien a una suspensión temporal del fármaco o a una reducción de dosis, sobre todo si no se superan los 120 mg diarios (122).

### *Zinc*

Las sales de Zn son otra alternativa en el tratamiento de la EW que actúan impidiendo la absorción gastrointestinal de Cu. El Zn induce la síntesis de metalotioneína en el enterocito, y dado que ésta tiene mayor afinidad por el Cu que por el Zn, se va a fijar a dicha proteína en las células intestinales, no llegando a pasar a circulación portal, con lo que posteriormente va a desprenderse y perderse en las heces (21). Existen distintos tipos de sales de Zn como gluconato, sulfato o acetato. Se utilizan dosis de unos 150 mg de Zn (75 mg en niños de menos de 50 Kg), divididas en 3 dosis antes de las comidas. Para la monitorización del tratamiento debemos evaluar si existe mejora clínica y analítica, debiendo encontrarse la excreción urinaria de Cu en 24 h inferior a 1,6  $\mu\text{mol}/24\text{h}$ .

Las sales de Zn tienen menos efectos secundarios, entre las que encontramos gastritis, elevaciones discretas de enzimas pancreáticas, o inmunosupresión. No parece producir deterioro neurológico (107,123).

Las sales de Zn parecen ser menos eficaces que los tratamientos quelantes en el mantenimiento de la EW, aunque los datos son poco concluyentes (124). El tratamiento con sales de Zn puede utilizarse como terapia desde el inicio en pacientes presintomáticos o pacientes con síntomas neurológicos, aunque suele utilizarse mayoritariamente como tratamiento de mantenimiento (21). Se recomienda que todos los pacientes con EW sintomática tomen un tratamiento quelante (D-Penicilamina o trientina) (1,57). Las sales de Zn son una opción eficaz en monoterapia en pacientes con clínica neurológica, incluso como terapia de primera línea, pero no está recomendado en pacientes con afectación hepática (21).

### *Trasplante hepático*

Los pacientes que presentan una insuficiencia hepática aguda secundaria a EW, o que debido a una hepatopatía crónica desarrollen una cirrosis hepática descompensada pueden requerir un TOH (85). Existen diversas series que muestran buenos resultados con el TOH (125,126), tanto en pacientes con insuficiencia hepática aguda como en hepatopatía crónica secundaria a EW, mostrando mayor tasa de supervivencia estos últimos que los primeros. En ocasiones puede producirse mejoría en los síntomas neurológicos (127). Existen diversas publicaciones que muestran buenos resultados en pacientes a los que se realiza un TOH de donante vivo familiar, que suele ser heterocigoto (128–130).

### *Estimulación cerebral profunda*

Una importante proporción de pacientes con EW experimenta síntomas neurológicos que los incapacitan funcionalmente. Los síntomas neurológicos más frecuentes en pacientes con EW avanzada son distonía y temblor. La distonía idiopática y el temblor esencial refractarios a tratamiento médico han sido tratados con éxito con estimulación cerebral profunda o deep brain stimulation (DBS), terapia quirúrgica funcional dirigida a la pars interna del Globus Pallidus (GPi) o al núcleo talámico Ventral-Intermedio (Vim).

En pacientes con EW que presentan clínica de temblor la experiencia apoya la utilización de la estimulación cerebral profunda (DBS) sobre el núcleo talámico Ventral-Intermedio (Vim). En el caso de que el síntoma predominante sea la distonía, (se consideraría distonía secundaria) la estimulación del globo pálido intermedio (GPi) ha arrojado resultados menos concluyentes, aunque puede ser útil especialmente en pacientes seleccionados si la distonía tiene un componente hipercinético (131).

### *Tratamiento en el embarazo*

Existen estudios de pacientes embarazadas en tratamiento con D-Penicilamina, trientina o sales de Zn que mostraron seguridad. Aunque está descrito el riesgo de teratogenicidad por D-Penicilamina, especialmente en el primer trimestre, existe mayor riesgo si se retira el tratamiento que si se mantiene (21). Aunque no está claramente demostrado, algunos autores recomiendan reducir la dosis de D-Penicilamina en el primer trimestre, monitorizando de forma continuada con la dosis más baja durante todo el embarazo (1), o bajar la dosis en el tercero para evitar carencias de Cu en el feto (132). Un estudio reciente indica que el tratamiento frente a la EW debe ser mantenido durante el embarazo y que los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar alteraciones hepáticas o neurológicas (133).

No está recomendada la lactancia materna en madres afectadas por EW que estén tomando tratamiento con quelantes de Cu, aunque no está claro que existan efectos secundarios para el feto.

La probabilidad de tener un hijo homocigoto es del 0,5%. Hoy en día se recomienda el análisis genético de la pareja (21).

## I.2. CONTEXTO EN INVESTIGACIÓN ACTUAL

En las últimas décadas se han publicado múltiples series de casos de pacientes afectados por EW, algunas de ellas con tamaños poblacionales muy significativos, tanto en centros de investigación de España como en otros países del mundo.

### SERIES INTERNACIONALES

Entre las publicaciones internacionales más importantes que incluían series de casos en EW que han visto la luz en los últimos años destacan las que se muestran en la **Tabla 8**:

**Tabla 8. Resumen de las principales series internacionales publicadas de pacientes con EW.**

	n (V/M)	Tipo	Cribado /asintom	H	N/P	M	FHF	Anillo K-F	TOH
Giagheddu (134) (Cerdeña 1983)	68	Ret	22,1 % (15/68)	29,4 % (20/68)	10,3% (7/68)	38,2% (26/68)	-	44,1 % (30/68)	-
Park (135) (Escocia1991)	28 (12/16)	Ret	21,4 % (6/28)	35,7 % (10/28)	35,7% (10/28)	-	7,1 % (2/28)	83,3 % (20/24)	3,5 % (1/28)
Stremmel (136) (Dusseldorf 1991)	51	Ret	17,6 % (9/51)	17,6 % (9/51)	15,7% (8/51)	45,1 % (23/51)	3,9 % (2/51)	66,7 % (34/51)	3,9 % (2/51)
Czlonkowska (137) (Polonia 2005)	164	Ret- mort	18,9 % (31/164)	37,2 % (61/164)	43,9% (69/164)	-	-	-	1,2 % (2/164)
Medici (111) (Padua 2006)	35 (24/11)	Ret	-	65,7 % (23/35)	-	34,3% (12/35)	-	60 % (21/35)	11,4 % (4/35)
Merle (138) (Heidelberg 2007)	163	Ret	7,4 % (12/163)	54% (88/163)	33,7% (55/163)	-	4,9 % (8/163)	66,3% (108/163)	4,9 % (8/163)
Taly (31) (India 2007)	282 (196/86)	Ret	5,3 % (15/282)	14,9 % (42/282)	71,5% (202/282)	3,5 % (10/282)	-	95,4 % (251/282)	0 %
Svetel (139) (Serbia 2009)	142 (78/64)	Ret	-	31,6 % (43/136)	39,7% (54/136)	24,3 % (33/136)	4,4 % (6/136)	-	2,1 % (3/142)
Bruha (140) (Praga 2010)	117 (59/58)	Ret	9,4 % (11/117)	43,6 % (51/117)	17,9% (21/117)	29,1% (34/117)	2,6 % (3/117)	-	2,6 % (3/117)
Al Fadda (141) (Arabia Saudí 2012)	71 (40/31)	Ret	15,5 % (11/71)	49,3 % (35/71)	16,9% (12/71)	28,2 % (20/71)	5,6 % (4/71)	50,7% (36/71)	22,5 % (16/71)
Lin (142) (China 2014)	133 (71/62)	Ret	-	40,9 % (66/133)	20,3% (27)	-	29 % (27/133)	93 %	-
O'Brien (143) (Irlanda 2014)	50	Ret	18 % (9/50)	32 % (16/50)	38 % (19/50)	12 % (6/50)	-	-	-
Beinhardt (144) (Viena 2014)	229 (110/119)	Ret	10 % (23/229)	56,3 % (129/229)	27 % (61/229)	-	4,8 % (11/229)	41 %	13,1 % (30/229)

Leyenda: Ret: Retrospectivo. Mort: mortalidad. Cribado/asintom: Pacientes diagnosticados por cribado o en fase asintomática. H: Clínica hepática crónica. N/P: Clínica neurológica/psiquiátrica. FHF: Fallo hepático fulminante. V/M: varón/mujer

En el ámbito de la investigación internacional se debe destacar que en el año 2008 se publicó un artículo describiendo el Proyecto Euro-Wilson, creado para tratar de obtener información a partir de una base de datos de pacientes con diagnóstico de EW procedente de varios países europeos. Mediante este proyecto se intentaría diseñar estudios relacionados con la prevención de complicaciones, la genética o el tratamiento de esta patología (145).

Además, han visto la luz también algunas publicaciones centradas en series de pacientes trasplantados hepáticos debido a EW evolucionada, que se muestran en la **Tabla 9**. Entre los más importantes destaca una española, procedente del Hospital Virgen de la Arrixaca en Murcia (146):

**Tabla 9. Resumen de las principales series publicadas de pacientes sometidos a TOH en EW.**

	n (V/M)	Tipo	Re-TOH	TOH Ped	CH	CN	CM	FHF	Supv del injerto	Supv del pte.
<b>Schilsky (125)</b> (Nueva York 1994)	55 (23/32)	Ret	-	-	58,2% (32/55)	1,8% (1/55)	-	38,2% (21/52)	-	79 %
<b>Bellary (126)</b> (Pittsburgh 1995)	39	Ret	30,8% (12/39)	41% (16/39)	20,5% (8/39)	-	23,1% (9/39)	56,4% (22/39)	S1: 73%	S1: 79,4%
<b>Egthesad (147)</b> (Albuquerque 1999)	45 (19/26)	Ret	24,4% (11/45)	42,2% (19/45)	17,8% (8/45)	-	15,6% (7/45)	66,6% (30/45)	S1 60% S5: 57,9%	S1: 73,3% S5: 73,3%
<b>Emre (148)</b> (Nueva York 2001)	17 (9/8)	Ret	23,5% (4/17)	17,6% (3/17)	94,1% (16/17)	-	5,9% (1/17)	64,7% (11/17)	S1: 62,5%	S1: 87,5%
<b>Marín (146) (Murcia 2007)</b>	14	Ret	-	-	64,3% (9/14)	-	28,6% (4/14)	7,1% (1/14)	-	S5: 85,7%
<b>Sevmis (149)</b> (Ankara 2008)	24 (17/7)	Ret	4,2% (1/24)	79,2% (19/24)	41,7% (10/24)	-	33,3% (8/24)	25% (6/24)	95,8%	79%
<b>Cheng (130)</b> (China 2009)	36 (8/28)	Ret	-	(<14 años): 27,8% (10/36)	52,8% (19/36)	5,5%	41,7% (15/36)	5,6% (2/36)	S1: 86,1% S5: 75%	S1 91,7% S5: 75%
<b>Yoshitoshi (128)</b> (Kyoto 2009)	32 (15/17)	Ret	6,2% (2/32)	75% (24/32)	10,9% (7/32)	-	12,5% (4/32)	65,6% (21/32)	S1: 96,2% S5 87,8%	S1: 90,6% S5: 83,7%
<b>Arnon (150)</b> (USA 2011)	570 *(30/70%)  **(48,2/ 51,8%)	Ret	*8,7%  **	29,8%  16,3%	*19,6% (10/51)  **47,9% (57/199)	-	-	*80,3% (41/51)  **67,8% (62/119)	*FHF S1: 82,5% HC S1: 100%	* S1: 90,1%  S5: 89%  **: S1: 88,3%  S5 86%.
<b>Guillaud (151)</b> (Francia 2014)	121 (50/71)	Ret	14% (17/121)	38% (46/121)	27,3% (33/121)	6% (7/121)	14% (17/121)	53% (64/121)	S1: 81% S5: 80%	S1: 89% S5: 87%
<b>Pfister (152)</b> (Europa 2018)	338 (143/194)	Ret	14,8% (50/338)	100% (338/338)	-	-	-	37,28% (126/338)	S1: 80% S5: 76%.	S1: 87% S5 84%.

Leyenda: Ped: pediátrico. FHF: fallo hepático fulminante. Supv: supervivencia. Pte: paciente. Ret: Retrospectivo. CH: Clínica hepática. CN: Clínica neurológica. CM clínica mixta. FHF: Fallo hepático fulminante. \*Niños. \*\*Adultos. \*\*\* Años 2002-2008. HC: hepatopatía crónica. S1: supervivencia a 1 año. S5: supervivencia a 5 años. V/M: varón/mujer

## SERIES ESPAÑOLAS

En España se han publicado varias series de casos analizando las características de la EW en distintas regiones españolas (Tabla 10).

**Tabla 10. Resumen de las principales series españolas de pacientes con EW.**

	n (V/M)	Tipo	Diagnóstico por screening	Clínica hepática	Clínica neurológica	Síntomas mixtos	Anillo K-F	TOH	FHF
<b>Sempere (153)</b> <b>(Valencia 1989)</b>	11 (5/6)	Ret	-	36,4 % (4/11)	45,4 % (5/11)	-	81,8% (9/11)	-	18,2 % (2/11)
<b>Castellano (154)</b> <b>(Madrid 1992)</b>	12 (7/5)	Ret	-	33 % (4/12)	-	50 % (6/12)	75 % (9/12)	8,3% (1/12)	16,7 % (2/12)
<b>García Villareal (28)</b> <b>(Gran Canaria 2000)</b>	24 (13/11)	Ret	37,5 % (9/24)	33,3% (8/24)	29,2 % (7/24)	-	29,2% (7/24)	-	0
<b>Margarit (26)</b> <b>(Barcelona 2005)</b>	27	Ret	-	88,8% (24/27)	3,7 % (1/27)	7,4 % (2/27)	11,1% (3/27)	-	-
<b>Brage (155)</b> <b>(La Coruña 2007)</b>	15 (6/9)	Ret	20 % (3/15)	33,3 % (5/15)	26,6 % (4/15)	-	46,6% (7/15)	-	20 % (3/15)
<b>Rodrigo Agudo (156)</b> <b>(Murcia 2008)</b>	29 (16/13)	Ret	3,4 % (1/29)	58,62 % (17/29)	17,2 % (5/29)	20,7 % (6/29)	58,6% (17/29)	34,5% (10/29)	0
<b>Rodríguez (157)</b> <b>(Valencia 2012)</b>	20 (13/7)	Ret	10% (2/20)	50% (10/20)	25% (5/20)	15% (3/20)	55% (11/20)	5 % (1/20)	5 % (1/20)

Leyenda: Ret: retrospectivo. FHF: fallo hepático fulminante. V/M: varón/mujer

## CONTEXTO REGIONAL

En el año 2008, el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca publicó un trabajo original que tenía como objetivo realizar un análisis de los pacientes con diagnóstico de EW, analizando sus características clínicas, qué tipo de tratamiento habían recibido y la evolución que había tenido esta patología en cada uno de ellos (156). En él se realizó un análisis descriptivo retrospectivo de 29 pacientes diagnosticados de EW entre los años 1990 y 2006. En el mismo los criterios diagnósticos incluían los parámetros analíticos habituales, (entre ellos ceruloplasmina < 20 mg/dl; Cu en orina de 24 h > 100 µg/día y en algunos casos una concentración de Cu en tejido hepático seco > 250 µg/g) (156). Se realizó un registro de datos basales como edad al diagnóstico, sexo, antecedentes familiares, médico que realiza el diagnóstico y tiempo de seguimiento. Además, se realizó también un registro de la presencia de estigmas de hepatopatía, de la presencia de anillo de KF, de clínica neurológica y psiquiátrica, exploraciones complementarias realizadas, tratamiento que recibió el paciente y si fue sometido a TOH o no (156). Los resultados que se obtuvieron revelaron que en el

momento del diagnóstico la edad media fue de  $20,3 \pm 13,4$  años. El motivo de consulta más frecuente fue hipertransaminasemia, presente en cerca de la mitad de los pacientes, seguido de temblor o distonía en el 17% de casos respectivamente. Se objetivó el anillo de KF en 17 de 29 pacientes (58,6%) (en todos los pacientes con presentación neurológica pura y en el 35,3% de los pacientes con presentación hepática pura;  $p < 0,001$ ). Los niveles de Cu sérico total y de Cu sérico no unido a ceruloplasmina, además de los niveles de Cu en orina de 24 h resultaron significativamente mayores en los pacientes con presentación neurológica y en los que habían desarrollado cirrosis hepática en el momento del diagnóstico. 18 pacientes (62%) que recibieron como tratamiento D-Penicilamina o trientina se mantuvieron estables o mejoraron en la fase de seguimiento, mientras que 11 pacientes (38%) presentaron empeoramiento. En 10 casos fue necesario un TOH (156). Las conclusiones extraídas en este estudio indican que en la Región de Murcia los pacientes con EW se diagnosticaban a edades jóvenes y en la mayoría de casos por enfermedad hepática. Los pacientes con presentación neurológica o que habían desarrollado cirrosis hepática tuvieron cifras más elevadas de Cu sérico libre y de Cu en orina de 24 h. Los pacientes presentaron una buena evolución en todos los casos exceptuando los que en el momento del diagnóstico ya habían desarrollado una enfermedad hepática o neurológica en fase avanzada (156).





---

## **II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

---



## II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

En España no se han descrito series amplias sobre el comportamiento clínico de la EW. Sería de gran interés analizar cuál es la realidad de los procesos diagnósticos, el manejo y la evolución clínica, los tratamientos recibidos, necesidades de trasplante hepático, y los resultados de los estudios genéticos realizados a los pacientes afectados por esta patología en diversos hospitales de la Región de Murcia en las últimas décadas.

Presentamos las siguientes hipótesis de trabajo:

La EW es una patología que puede afectar negativamente la función hepática y que tiende a evolucionar de forma desfavorable con el paso del tiempo.

La EW es una patología que produce un aumento de mortalidad en la población afectada en comparación con la población sana, falleciendo algunos pacientes en edad temprana.

El TOH supone un tratamiento efectivo para la hepatopatía grave e irreversible de presentación tanto aguda como crónica secundaria a EW, consiguiendo una recuperación de la función hepática y adquiriendo el hígado un fenotipo normal.

Nos planteamos los siguientes objetivos

A. Objetivos primarios.

1. Analizar la evolución clínica y analítica de los pacientes diagnosticados de EW en la Región de Murcia.
2. Analizar la supervivencia de los pacientes diagnosticados de EW en la Región de Murcia.
3. Valorar el impacto del TOH en los pacientes con EW de la Región de Murcia.

B. Objetivos secundarios.

4. Analizar las características sociodemográficas de los pacientes con EW en la Región de Murcia.

5. Analizar el perfil genético de los pacientes con EW en la Región de Murcia.
6. Analizar el tipo de tratamiento pautado a los pacientes con EW de la Región de Murcia.

---

### **III. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS**

---



## **III. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS**

### **III.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA**

Se realizó un estudio retrospectivo seleccionando los 50 pacientes con diagnóstico de EW en hospitales de la Región de Murcia desde 1990 hasta 2017. Inicialmente fueron valorados para el estudio 62 pacientes procedentes de distintas consultas de hepatología de hospitales de la Región de Murcia con un diagnóstico establecido o posible de EW en el mencionado periodo, y tras una valoración individual de cada caso se han incluido los 50 pacientes que cumplen los siguientes criterios de inclusión: se considera criterio de inclusión a todo aquel paciente que sumara al menos 3 puntos en la escala diagnóstica de Leipzig, lo que equivale a un diagnóstico, al menos, probable según criterios clínicos, bioquímicos, histológicos y genéticos (80). Se considera criterio de exclusión a todo aquel paciente con diagnóstico de EW dudoso o no concluyente que sumaran 2 o menos puntos en la mencionada escala.

Se recogieron datos iniciales en el momento del diagnóstico y datos al cierre de la base en 2017 (últimos datos clínicos y analíticos registrados o los datos anteriores al exitus en caso de que el paciente hubiera fallecido). Los pacientes trasplantados hepáticos por EW fueron todos incluidos en esta base, recogiendo datos iniciales en el momento diagnóstico y como datos finales los últimos datos anteriores al trasplante hepático. Además, en los pacientes sometidos a TOH se tomaron nuevos datos post-trasplante tras un tiempo de evolución variable en cada caso que también fue registrado. Los criterios de empeoramiento o mejoría se basaron en la evolución analítica de marcadores hepáticos, aparición de complicaciones de la cirrosis hepática o de la hipertensión portal, o la nueva aparición, progresión o mejora de los síntomas neurológicos. Entre los datos recogidos se incluían datos socio-demográficos, antecedentes familiares, antecedentes clínicos, datos analíticos, datos evolutivos, pruebas diagnósticas y tratamientos recibidos (ver ANEXO I).

### **III.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS DISEÑADOS**

En el conjunto global de los pacientes diagnosticados con EW hemos planteado los siguientes estudios para tratar de dar respuesta al objetivo nº 1, para lo que hemos analizado:

1. Los datos estadísticos descriptivos.
2. Datos iniciales al diagnóstico comparándolos con datos finales, que corresponden al cierre de la base de datos tras un periodo de tiempo de seguimiento duración variable.
3. Las diferencias entre 2 grupos: hombres y mujeres.
4. Las diferencias entre 2 grupos: pacientes diagnosticados siendo menores de 18 años frente a mayores de 18 años.
5. Las diferencias entre las variables iniciales y finales comparando ambos sexos: hombres frente a mujeres.
6. Las diferencias entre las variables iniciales y finales comparando dos grupos: los diagnosticados siendo menores de 18 años o mayores de 18 años.
7. Las diferencias entre los pacientes que presentaban clínica digestiva frente a los que presentaban clínica neurológica.
8. Las diferencias entre los pacientes que se sometieron a biopsia hepática con resultado de cirrosis hepática frente a los pacientes que no presentaban cirrosis hepática en la biopsia.

Para tratar de dar respuesta al objetivo nº 2 se han realizado:

1. Un análisis de supervivencia mediante el estimador de Kaplan-Meier en el conjunto total de los pacientes.
2. Un análisis de supervivencia mediante el estimador de Kaplan-Meier comparando dos grupos: hombres y mujeres.
3. Un análisis de supervivencia mediante el estimador de Kaplan-Meier comparando los pacientes diagnosticados siendo menores de 18 años con los diagnosticados siendo mayores de esa edad.
4. Un análisis de Regresión Logística Binaria univariable y multivariable para estimar los factores de riesgo de mortalidad.



Para tratar de dar respuesta al objetivo nº 3 en el grupo de pacientes sometidos a TOH se han analizado:

1. Los datos estadísticos descriptivos.
2. Los últimos datos analíticos antes del TOH comparándolos con datos tras el TOH.
3. Un análisis de supervivencia mediante el estimador de Kaplan-Meier en el conjunto total de los pacientes tras el TOH.
4. Un análisis de supervivencia mediante el estimador de Kaplan-Meier comparando la supervivencia en pacientes trasplantados hepáticos y no trasplantados hepáticos.

Para tratar de dar respuesta al objetivo nº 4 se ha realizado un estudio de las características sociodemográficas, incluido en el apartado de estadísticos descriptivos mencionado anteriormente.

Para tratar de dar respuesta al objetivo nº 5 se han recogido los resultados de los estudios genéticos de los pacientes en los que se había realizado dicho estudio.

Para tratar de dar respuesta al objetivo nº 6:

1. Se ha realizado una recogida de datos que incluye tipo de tratamiento inicial, tipo de tratamiento final, dosis pautada y número de cambios realizados.
2. Se han analizado las diferencias entre pacientes que reciben tratamiento con D-Penicilamina frente al que recibe sales de Zn, estudiando algunas variables seleccionadas relacionadas con el perfil hepático y el metabolismo del Cobre: Bilirrubina total, GOT, GPT, Cu sérico, Cupruria y Cu libre, todos ellos datos finales, tras haber estado expuestos al tratamiento.

El nivel de significación utilizado en todo el estudio fue  $\alpha=0.05$ .

Las variables cuantitativas se describieron mediante la media, desviación típica, mínimo y máximo. Las variables no normales se describieron con la mediana y el intervalo intercuartílico. Las variables categorías se describieron con frecuencia y porcentajes.

De forma previa a la aplicación de las pruebas de hipótesis se comprobó la normalidad de las variables con la prueba de Kolmogorov-Smirnov ( $n \geq 30$ ) y Shapiro-Wilk ( $n < 30$ ) y los supuestos de aplicación de cada una de las pruebas utilizadas.

Para estudiar la relación entre variables categóricas se utilizó la prueba de Chi-Cuadrado y el Estadístico Exacto de Fisher en el caso de incumplimiento del supuesto de aplicación ( $F_e \geq 5$ ).

Para estudiar la relación entre variables cuantitativas y categóricas se utilizó la *t* de Student (T-Test) y la prueba no paramétrica de Mann-Whitney.

Para estudiar las diferencias entre variables cuantitativas en diseños de medidas repetidas se utilizó *t* de Student (T-Test) y la prueba no paramétrica de Wilcoxon.

Los análisis de supervivencia se realizaron mediante curva de Kaplan-Meier. Las curvas de supervivencia se compararon con el test de Log-Rank.

Por último se utilizó el Análisis de Regresión Logística Binaria univariable y multivariable para estimar los factores de riesgo de mortalidad.

---

## **IV. RESULTADOS**

---



## IV. RESULTADOS

### IV.1. ANÁLISIS GLOBAL DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ENFERMEDAD DE WILSON

#### IV.1.1. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS

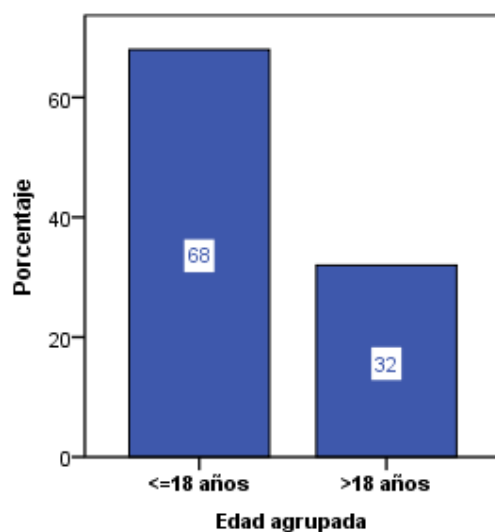
##### Socio-demográfico

Al cierre de la fase de seguimiento de los pacientes (media de duración de  $168,27 \pm 133,85$  meses), el 86% de los mismos continuaban vivos mientras que el 14% (7 de los 50 pacientes) habían fallecido. El 58% de los pacientes (29 casos) eran varones frente al 42% (21 casos) que eran mujeres. Entre los lugares de nacimiento más frecuentes destaca Cartagena con 5 pacientes. Con respecto a los lugares de residencia actuales destaca Yecla con el 12% de casos, o Murcia y Fuente Álamo con el 10%. La distribución del lugar de nacimiento y residencia actual se describe en la **Tabla 11**.

La edad media de diagnóstico de la muestra fue de  $17,8 \pm 11,9$  años con un rango de 2 a 59 años. Para el estudio la edad se agrupó en un rango de menores o de hasta 18 años (68%) y mayores de 18 años (32%) para diferenciar los pacientes diagnosticados en edad infantil de los que lo son en edad adulta (**Figura 8**). La distribución de la edad de diagnóstico de los pacientes por edades se refleja en la **Figura 9**.

**Tabla 11. Lugar de nacimiento y el de residencia actual en pacientes con EW.**

LUGAR DE NACIMIENTO (n 29)	n (%)	LUGAR DE RESIDENCIA ACTUAL (n 43)	n (%)
Abanilla	1 (5 %)	Abanilla	1 (2,3 %)
Blanca	2 (10 %)	Abarán	3 (7 %)
Cartagena	5 (25 %)	Blanca	2 (4,7 %)
Ceutí	1 (5 %)	Calasparra	1 (2,3 %)
Jumilla	3 (15 %)	Cartagena	2 (4,7 %)
Marruecos	2 (10 %)	Castellón	1 (2,3 %)
Pliego	1 (5 %)	Ceutí	1 (2,3 %)
Turre	1 (5 %)	El Raal (Murcia)	2 (4,7 %)
Yecla	3 (15 %)	Elche	1 (2,3 %)
Zaradilla	1 (5 %)	Fortuna	2 (4,7 %)
		Fuente Álamo	5 (11,6 %)
		Jumilla	2 (4,7 %)
		La Algaida (Archena)	1 (2,3 %)
		Lorca	1 (2,3 %)
		Molina de Segura	3 (7%)
		Murcia	5 (11,6 %)
		Pliego	1 (2,3 %)
		S. Pedro del Pinatar	1 (2,3 %)
		Torres de Cotillas	1 (2,3 %)
		Yecla	6 (14 %)
		Zaradilla (Lorca)	1 (2,3 %)



**Figura 8. Distribución de los pacientes en función de edad de diagnóstico (mayores o menores de 18 años).**

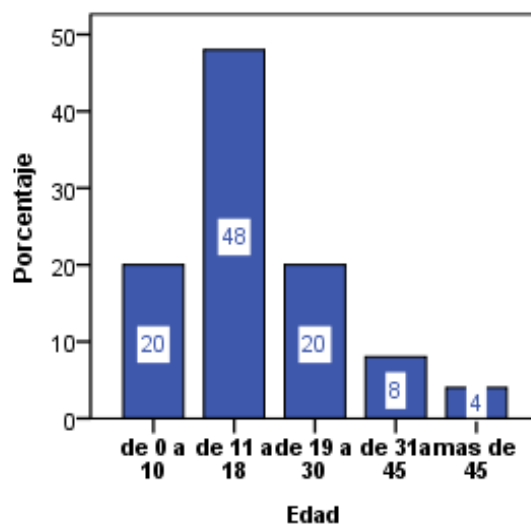


Figura 9. Distribución de los pacientes en función de edad de diagnóstico: intervalos.

### Antecedentes familiares

El 62 % de casos tenían algún tipo de antecedente familiar de EW. Encontramos un total de 30 pacientes con otro familiar afectado en 14 familias diferentes, dos de ellas con 3 miembros y 12 familias con dos miembros afectados. Además, existía consanguineidad entre los padres en el 22 % de casos. La distribución de los antecedentes familiares se muestra en la **Tabla 12**.

Tabla 12. Antecedentes familiares en los pacientes con EW.

ANTECEDENTES FAMILIARES (n 50)	n (%)
Padre	3 (6 %)
Madre	3 (6 %)
Hermanos	26 (52 %)
Hijos	2 (4 %)
Consanguinidad de los padres	11 (22 %)

### Antecedentes personales

Entre los antecedentes personales destaca el tabaquismo (14 %), la DM (8 %) y la dislipemia (8 %). Tan solo un paciente presentaba hábito etanólico. En la **Tabla 13** se muestran los principales antecedentes personales y su frecuencia de aparición.

**Tabla 13 Antecedentes personales en pacientes con EW.**

ANTECEDENTES PERSONALES (n 50)	n (%)
Alergias	5 (10 %)
HTA	1 (2 %)
DM	4 (8 %)
DLP	4 (8 %)
Fumador	7 (14 %)
Hábito etanólico	1 (2 %)

### Motivos de consulta

El motivo de consulta más frecuente fue el aumento de enzimas hepáticas (69,4 %), seguido del temblor (22,4 %), la disartria (20,4 %) o la ascitis (18,4 %). Los motivos de consulta vienen reflejados en la **Tabla 14**.

**Tabla 14. Motivos de consulta y frecuencia de aparición en pacientes con EW.**

MOTIVO DE CONSULTA (n 49)	n (%)
Aumento GPT/GOT	34 (69,4 %)
Ictericia	4 (8,2 %)
Ascitis	9 (18,4 %)
HDA	6 (12 %)
Encefalopatía	2 (4,1 %)
Temblor	11 (22,4 %)
Disartria	10 (20,4 %)
Distonia	6 (12,2 %)
Alteraciones del comportamiento	7 (14,3 %)

### Variables clínicas, analíticas y de evolución

Se analizó la frecuencia de los distintos tipos de presentación clínica inicial, encontrando que la más frecuente era la clínica inicial hepática pura (55,1 %), seguida de la clínica neurológica pura (16,3 %), las formas asintomáticas (12,2 %) y las formas con clínica mixta hepática y neurológica (10,2 %). En la fase de seguimiento destaca la clínica hepática pura (50 %), seguida de la neurológica pura (32,6 %), siendo las restantes mucho menos frecuentes. La distribución de las presentaciones clínicas en las fases inicial y de seguimiento viene reflejada en las **Figuras 10, Figura 11** y en la **Tabla 15**. La **Tabla 16** muestra la presentación clínica en función de la edad de diagnóstico.



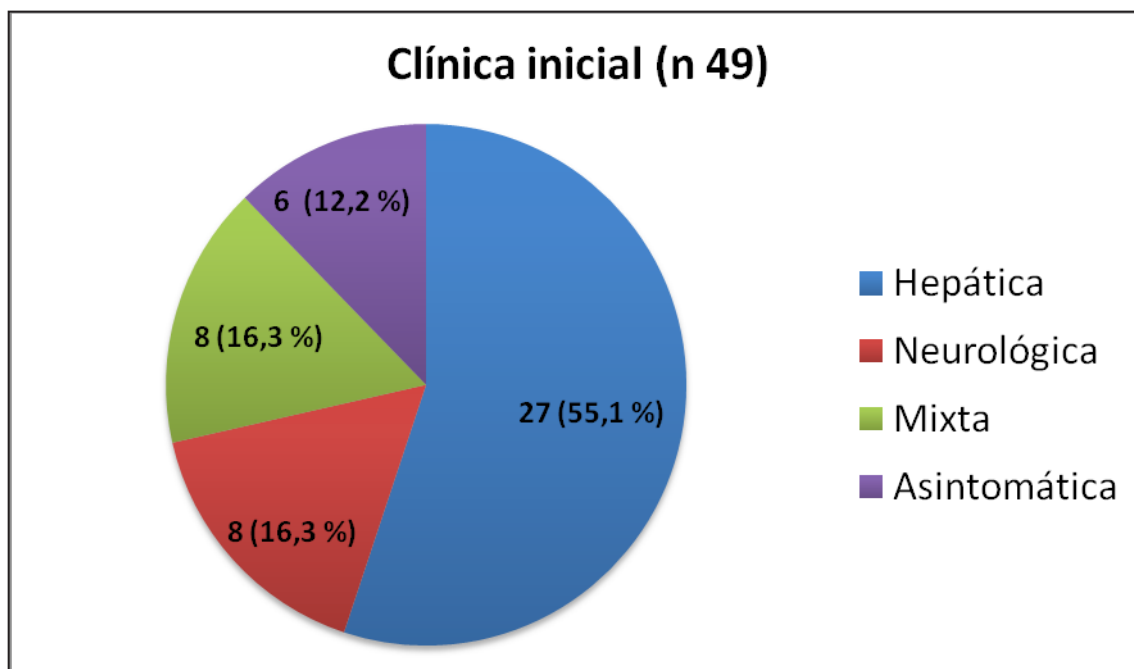


Figura 10. Distribución de la presentación clínica inicial en los pacientes con EW.

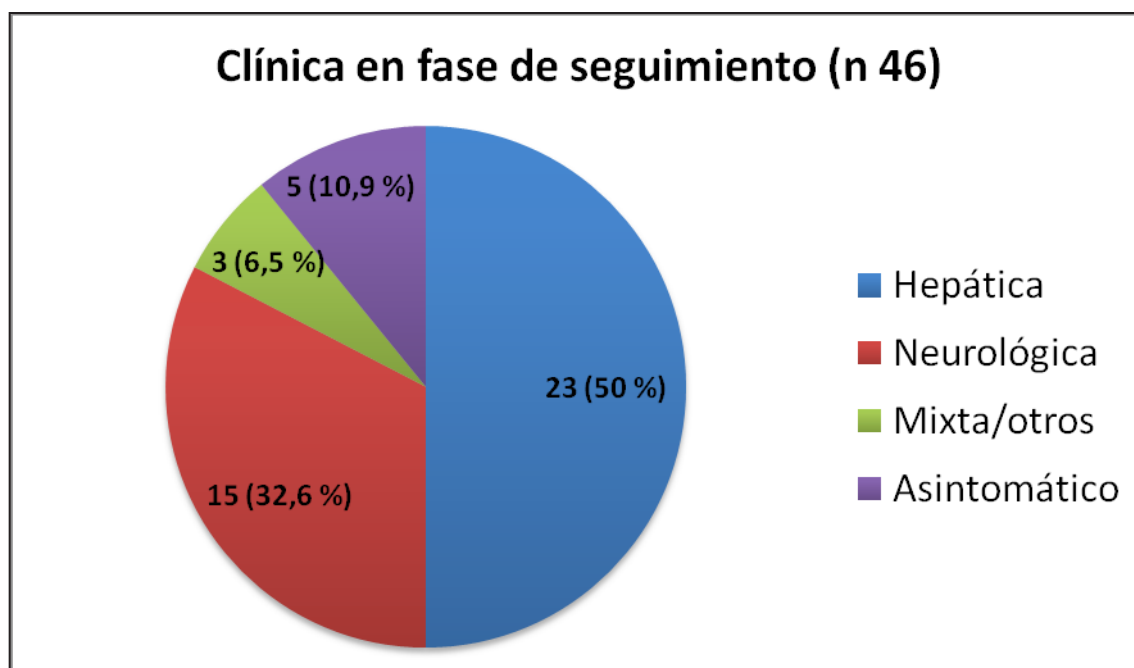


Figura 11. Distribución de la presentación clínica en fase de seguimiento en los pacientes con EW.

**Tabla 15. Presentaciones clínicas iniciales y en fase de seguimiento.**

CLÍNICA (n)	n (%)	
<b>INICIAL (49)</b>	Hepática	27 (55,1 %)
	Neurológica	8 (16,3 %)
	Psiquiátrica	0 (0 %)
	Hepática + Neurológica	5 (10,2 %)
	Hepática + Psiquiátrica	1 (2 %)
	Neurológica + Psiquiátrica	2 (4,1 %)
	Asintomático	6 (12,2 %)
<b>EN FASE DE SEGUIMIENTO (46)</b>	Hepática	23 (50 %)
	Neurológica	15 (32,6 %)
	Psiquiátrica	1 (2,2 %)
	Hepática + Neurológica	0 (0 %)
	Hepática + Psiquiátrica	2 (4,3 %)
	Neurológica + Psiquiátrica	0 (0 %)
	Asintomático	5 (10,9 %)

**Tabla 16. Presentaciones clínicas iniciales en función de la edad de diagnóstico.**

CLÍNICA INICIAL		<=18 años	>18 años
		n (%)	n (%)
CLÍNICA INICIAL	Hepática	19 (55,9 %)	8 (53,3 %)
	Neurológica	5 (14,7 %)	3 (20 %)
	Psiquiátrica	0 (0 %)	0 (0 %)
	Hepática + Neurológica	4 (11,8 %)	1 (6,7 %)
	Hepática + Psiquiátrica	1 (2,9 %)	0 (0%)
	Neurológica + Psiquiátrica	1 (2,9 %)	1 (6,7 %)
	Asintomáticos	4 (11,8 %)	2 (13,3 %)

Entre los datos de la exploración física, el anillo de KF, un hallazgo típico de la EW, estuvo presente en el 42,9 % de los pacientes. En cuanto al resto de hallazgos, los más frecuentes fueron el temblor (22 %), las alteraciones del movimiento (20 %) y la disartria (20 %). Los hallazgos de la exploración física se muestran en la **Tabla 17**.

**Tabla 17. Hallazgos de la exploración física en pacientes con EW.**

<b>EXPLORACIÓN FÍSICA (n)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Esplenomegalia (49)</b>	8 (16,3 %)
<b>Ictericia (48)</b>	5 (10,4 %)
<b>Circulación colateral (50)</b>	3 (6 %)
<b>Hepatomegalia (49)</b>	9 (18,4 %)
<b>Ascitis (50)</b>	8 (16 %)
<b>Encefalopatía (50)</b>	3 (6 %)
<b>Alteraciones del movimiento (50)</b>	10 (20 %)
<b>Disartria (50)</b>	10 (20 %)
<b>Disfagia (50)</b>	3 (6 %)
<b>Distonía (50)</b>	9 (18 %)
<b>Temblor (50)</b>	11 (22 %)
<b>Alteraciones del comportamiento (50)</b>	5 (10 %)
<b>Anillo de KF (49)</b>	21 (42,9 %)

En la mayor parte de los casos, el diagnóstico fue llevado a cabo por un gastroenterólogo (47,9 %), seguido en frecuencia por el pediatra (27,1 %). La frecuencia con la que cada tipo de médico especialista identificador realizó el diagnóstico de EW viene reflejada en la **Tabla 18**.

**Tabla 18. Especialistas médicos identificadores del diagnóstico.**

<b>MÉDICO IDENTIFICADOR (n 48)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Médico de familia</b>	0 (0 %)
<b>Médico internista</b>	6 (12,5%)
<b>Gastroenterólogo</b>	23 (47,9 %)
<b>Pediatra</b>	13 (27,1 %)
<b>Neurólogo</b>	5 (10,4 %)
<b>Otros</b>	1 (2,1 %)

Se analizaron los datos analíticos en el momento del diagnóstico, en los que destacan unos valores elevados de Cu en orina (649  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ ), y unos niveles de ceruloplasmina disminuidos (8 mg/dl), ambos datos muy sugestivos de EW. Tanto la bilirrubina total como las enzimas hepáticas (GOT, GPT, GGT y FA) iniciales se encontraron elevadas, y la coagulación muestra un INR elevado. Entre los datos analíticos al final de la fase de seguimiento destaca una cupruria de 24 h que también se encontraba elevada (285,1

µg/24 h) aunque en menor nivel que los valores iniciales. La cifra de plaquetas fue inferior a las reflejadas en los valores iniciales. La bilirrubina total estaba más elevada, y los valores de las enzimas hepáticas (GOT, GPT, GGT y FA) también se encontraban elevados. Los datos analíticos iniciales y finales vienen reflejados en las **Tablas 19 y Tabla 20**.

**Tabla 19. Resultado de las variables analíticas iniciales.**

VARIABLES ANALÍTICAS INICIALES (n)	Media (DT)	Mínimo	Máximo
Cupremia (µg/dL) (45)	70 (66,6)	4	363
Cupruria 24 h (µg) (46)	649,7 (1027,9)	17	5989
Ceruloplasmina (mg/dL) (46)	8 (7)	0,02	23,1
Cu libre (µg/dL) (40)	51,9 (62)	0,07	291,7
Hemoglobina (g/L) (49)	13,2 (1,7)	6,4	16
Hematocrito (%) (49)	38,9 (4,8)	21	47,6
VCM (fL) (47)	89,6 (6,7)	76	105
Plaquetas (10 <sup>6</sup> /L) (49)	222163,3 (94257,7)	32000	435000
Leucocitos (10 <sup>6</sup> /L) (49)	6666,9 (3835,6)	2400	27410
Ácido úrico (mg/dL) (33)	3,8 (1,4)	0,6	6,5
Bilirrubina total (mg/dL) (48)	1,9 (5,1)	0,3	35,7
GOT (U/L) (49)	75,9 (66,7)	12	328
GPT (U/L) (49)	96,0 (96,9)	4	391
FA (U/L) (48)	376,8 (347,7)	26	1849
GGT (U/L) (41)	101,6 (104,5)	7	445
Albúmina (g/dL) (45)	4,0 (0,8)	2	5,2
Creatinina (mg/dL) (49)	0,8 (0,2)	0,4	1,7
Tiempo de protrombina (seg) (44)	78,7 (25,6)	27	120
INR (36)	1,2 (0,5)	0,9	3

DT: desviación típica

Tabla 20. Resultado de las variables analíticas finales.

VARIABLES ANALÍTICAS FINALES (n)	Media (DT)	Mínimo	Máximo
Cupremia ( $\mu\text{g/dL}$ ) (32)	31,3 (30)	2	108
Cupruria 24 h ( $\mu\text{g}$ ) (38)	285,1 (397,8)	2,2	1728
Ceruloplasmina ( $\text{mg/dL}$ ) (23)	7,2 (6,3)	0,2	25,4
Cu libre ( $\mu\text{g/dL}$ ) (14)	12,7 (19,4)	0,5	75,2
Hemoglobina ( $\text{g/L}$ ) (50)	12,8 (2)	7	16
Hematocrito (%) (50)	38,5 (6,7)	20	50
VCM (fL) (48)	91,1 (7,3)	72,2	117,6
Plaquetas ( $10^6/\text{L}$ ) (50)	161320 (88456,6)	23000	338000
Leucocitos ( $10^6/\text{L}$ ) (50)	7055,3 (4548,2)	1720	28200
Ácido úrico ( $\text{mg/dL}$ ) (28)	3,8 (1,5)	0,6	6,5
Bilirrubina total ( $\text{mg/dL}$ ) (47)	2,8 (6,4)	0,1	28
GOT (U/L) (48)	53,2 (54,4)	14	275
GPT (U/L) (49)	45,3 (43,1)	6	251
FA (U/L) (46)	197 (174)	50	994
GGT (U/L) (44)	51,6 (54,5)	9	305
Albúmina ( $\text{g/dL}$ ) (43)	3,9 (1)	1,7	5,2
Creatinina ( $\text{mg/dL}$ ) (49)	0,9 (0,6)	0,4	4,8
Tiempo de protrombina (seg) (41)	78 (25,6)	19	106
INR (33)	4,3 (17)	0,9	99
Cu en tejido hepático ( $\mu\text{g/g}$ de peso seco) (8)	319,2 (270,9)	2	869,6

DT: desviación típica

El tiempo medio de evolución durante la fase de seguimiento fue de  $168,27 \pm 133,857$  meses (14 años  $\pm$  11,154 años). El tiempo medio transcurrido en el cual el paciente recibe el tratamiento inicial fue de  $134,33 \pm 110,04$  meses (11,19  $\pm$  9,17 años).

### Pruebas diagnósticas

Se analizó la proporción de pacientes que se habían realizado determinadas pruebas diagnósticas. En el 74 % de los pacientes (37 casos) se practicó biopsia hepática, que reflejó cirrosis hepática en el 47,5 % del total de pacientes (19 casos) y ausencia de cirrosis hepática en el 27,5 % del total (11 casos), mientras que en el resto de pacientes biopsiados no se disponía de esa información específica. Se practicó una posterior biopsia hepática durante la fase de seguimiento en 26 pacientes, siendo el resultado de cirrosis hepática en el 57,7 % (15 casos) y ausencia de cirrosis en el 42,3 % (11 casos).

Los datos relativos a la proporción de pacientes en los que se realizaron las pruebas diagnósticas y los resultados de las biopsias hepáticas y estudios genéticos vienen reflejados en la **Tabla 21**.

**Tabla 21. Pruebas diagnósticas realizadas en pacientes con EW.**

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS (n)	n (%)	
Biopsia hepática (50)	37 (74 %)	
TAC cerebral (43)	13 (30,2 %)	
RMN cerebral (46)	25 (54,3 %)	
Ecografía abdominal (49)	48 (98 %)	
Resultado biopsia hepática inicial (40)	Cirrosis	19 (47,5 %)
	No cirrosis	11 (27,5 %)
	No biopsia	10 (25 %)
Resultado genética (25)	Negativo	1 (4 %)
	Positivo	24 (96 %)
Resultado biopsia hepática de seguimiento (26)	Cirrosis	15 (57,7 %)
	No cirrosis	11 (42,3 %)

### Estudio genético

El estudio genético se había realizado en 25 pacientes, siendo positivo en 24 de ellos y negativo en uno. Entre los que mostraron un resultado positivo había 12 pacientes homocigotos, 9 pacientes heterocigotos compuestos y un paciente heterocigoto simple. En dos de las pacientes el resultado aparecía reflejado en la historia clínica como positivo (aunque no se pudo acceder al informe para poder conocer las mutaciones concretas). Los resultados de los estudios genéticos revelaron la presencia de hasta 14 tipos de mutaciones distintas en los 25 pacientes en los que fue realizada esta prueba. Las mutaciones que se han detectado y su distribución se muestran en la **Tabla 22**.

**Tabla 22. Tipos de mutaciones genéticas y su frecuencia en homocigotos y heterocigotos.**

Tipo de mutación	n	Homocigoto	Heterocigoto
c.3556 G>A pGly1186Ser	1		1
c.331 C>T pGln111Stop	1		1
c.1934 T>G pMet645Arg	6		6
c.562 C>T pGln188Stop	6	4	2
c.3207 C>A pHis1069Gln	2	2	
c.3359 T>A pLeu1120Ter	3	1	2
F1313V	2		2
IVS4-1G>A	2	2	
c.3694 A>C pThr1232Pro	2	2	
c.1739delA pHis580ProfsX3	1		1
c.1554 C>T pSer518Ser	3		3
c.1285+5 G>T	1		1
c.3451 C>T pArg1151Cys	1		1
c.1708-1G>A	1	1	

### Evolución clínica

Los criterios de empeoramiento o mejoría se basaron en la evolución analítica de marcadores hepáticos, aparición de complicaciones de la cirrosis hepática o de la hipertensión portal, o la nueva aparición, progresión o mejora de los síntomas neurológicos. La mayor parte de pacientes, tanto en clínica neurológica como hepática, se mantuvieron estables. La clínica neurológica presentó mejoría evolutiva en un 12 % de los casos y empeoramiento en el 18 %. La clínica hepática presentó una mejora evolutiva en el 14 % y empeoramiento clínico en el 28 % de los casos. La evolución de la clínica tanto hepática como neurológica, así como la proporción de pacientes que requirieron un TOH se ve reflejada en la **Tabla 23**.

**Tabla 23. TOH realizados y evolución clínica previa según tipo de presentación en pacientes con EW.**

EVOLUCIÓN CLÍNICA (n)		n (%)
TOH (49)		16 (32 %)
EVOLUCIÓN CLÍNICA NEUROLÓGICA (50)	Mejor	6 (12 %)
	Estable	35 (70 %)
	Peor	9 (18 %)
EVOLUCIÓN CLÍNICA HEPÁTICA (50)	Mejor	7 (14 %)
	Estable	29 (58 %)
	Peor	14 (28 %)

## Tratamiento

De los pacientes de los que se dispone de datos, la mayor parte recibieron tratamiento inicial con D-Penicilamina (83,3 % en monoterapia, 4,3 % en asociación), siendo las dosis más frecuentemente utilizadas 500 mg/día en un 22,7 % de pacientes, mientras que recibían 1000 mg un 20,5 %, y 1500 mg un 15,9 %. Menos frecuente fue la utilización de trientina (6,3 % en monoterapia y un 2,1 % en combinación con sales de Zn), utilizando dosis entre 750, 900 y 1000 mg/día, cada una de ellas en un 2,3 % del total de casos aproximadamente. En 2 casos se pautó tratamiento inicial con Sales de Zn en monoterapia a dosis de 150 mg/día. En cuanto al tratamiento de mantenimiento, el más utilizado fue la D-Penicilamina en monoterapia (54,2 %), siendo la dosis más frecuentemente pautada de 500 mg/día. El segundo tipo de tratamiento más utilizado en la fase de mantenimiento fueron las sales de Zn (25 %), siendo la dosis más frecuentemente pautada de 750 mg/día. Se pautó un tratamiento de mantenimiento con trientina en monoterapia en 4 casos, a dosis entre 500 y 1000 mg/día. La frecuencia de utilización de los distintos tipos de tratamientos iniciales y en la fase de seguimiento, además del número de cambios registrados en el tipo de tratamiento, viene reflejadas en la **Tabla 24**.

**Tabla 24. Tipo de tratamiento recibido en fase inicial, fase de seguimiento y número de cambios en el tipo de tratamiento.**

TRATAMIENTO (n)		n (%)
<b>INICIAL (42)</b>	D-Penicilamina	40 (83,3 %)
	Trientina	3 (6,3 %)
	Zinc	2 (4,2 %)
	Zinc + Trientina	1 (2,1 %)
	D-Penicilamina + Zinc	2 (4,2 %)
<b>EN FASE DE SEGUIMIENTO (38)</b>	D-Penicilamina	26 (54,2 %)
	Trientina	4 (8,3 %)
	Zinc	12 (25 %)
	Zinc + Trientina	4 (8,3 %)
	D-Penicilamina + Zinc	2 (4,2 %)
<b>NÚMERO DE CAMBIOS EN TIPO DE TRATAMIENTO (19)</b>	1	14 (73,7 %)
	2	4 (21,1 %)
	4	1 (5,3 %)



Comparando los distintos tipos de tratamiento, las diferencias no fueron significativas según los factores que se describen a continuación. Si comparamos el tratamiento inicial en ambos sexos, observamos que en el grupo de hombres el 71,4 % fueron tratados con D-Penicilamina mientras que en el grupo de mujeres lo recibió el 100 % de las mismas. Si comparamos los dos grupos de edad al diagnóstico, el tratamiento inicial más frecuentemente recibido fue D-Penicilamina, utilizado en un 84,8% en los pacientes diagnosticados siendo menores de 18 años, y en el 80% en los diagnosticados siendo mayores de esa edad. En cuanto al tratamiento de seguimiento, el 67,9% de los diagnosticados siendo menor de edad recibió D-Penicilamina, y el 70% de los pacientes diagnosticados siendo mayor de 18 años recibió tratamiento con sales de zinc. En función del tipo de presentación clínica observamos que el 88% de pacientes con presentación hepática recibieron D- Penicilamina, mientras que fueron un 87,5 % de pacientes con presentación neurológica. La trientina fue administrada en un 8 % de pacientes con presentación hepática y en ninguno con presentación neurológica. Se pautó un tratamiento combinado de D-Penicilamina junto a sales de Zn en un paciente con clínica hepática y un paciente con clínica neurológica. El tratamiento en la fase de seguimiento en pacientes con clínica hepática fue D-Penicilamina en el 61,1 %, y en el de clínica neurológica fue D-Penicilamina en el 85,7 %. Un 38,9 % de pacientes con presentación hepática recibieron sales de Zn, mientras que un solo paciente con clínica neurológica recibió este tipo de tratamiento. Si comparamos el tratamiento inicial en pacientes cirróticos y no cirróticos observamos que el 100 % de pacientes cirróticos según la biopsia inicial recibieron D-Penicilamina. No se analizaron las dosis de los fármacos en la fase de mantenimiento. En la siguiente tabla se muestra la relación entre el resultado de la biopsia hepática (cirrosis y no cirrosis) con el tipo de tratamiento pautado en las distintas fases (ver **Tabla 25**).

**Tabla 25. Tipo de tratamiento recibido en fase inicial y en fase de seguimiento según el resultado de la biopsia hepática.**

		BIOPSIA HEPÁTICA EN FASE INICIAL			BIOPSIA HEPÁTICA EN FASE DE SEGUIMIENTO	
		CIRROSIS	NO CIRROSIS	NO BIOPSIA	CIRROSIS	NO CIRROSIS
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>TRATAMIENTO INICIAL</b>	D-Penicilamina	18 (100 %)	9 (90 %)	6 (85,7 %)	14 (100 %)	11 (100 %)
	Sales de zinc	0 (0 %)	1 (10 %)	1 (14,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
<b>TRATAMIENTO SEGUIMIENTO</b>	D-Penicilamina	14 (82,4 %)	5 (62,5 %)	2 (28,6 %)	12 (100 %)	5 (50 %)
	Sales de zinc	3 (17,6 %)	3 (37,5 %)	5 (71,4 %)	0 (0 %)	5 (50 %)

## IV.1.2 COMPROBACIÓN DE HIPÓTESIS. ANÁLISIS DIFERENCIAL

### IV.1.2.1 Sexo y edad

#### En relación a la Hipótesis 1:

**Subhipótesis 1.1: sexo** ¿Existieron diferencias en las variables registradas entre los pacientes varones y las mujeres afectados por EW?

No se pudieron realizar pruebas de significación en el tratamiento inicial debido al bajo número de pacientes que recibían algunos tipos de tratamiento.

Los valores de cupruria de 24 h finales, es decir, estando expuestos al tratamiento, fueron superiores ( $p=0.029$ ) en el grupo de hombres. Se ha demostrado que en el grupo de hombres fueron superiores los valores de bilirrubina total final ( $p=0.028$ ), GOT final ( $p=0.011$ ), GPT final ( $p=0.004$ ), FA final ( $p=0.016$ ) y GGT final ( $p=0.004$ ): es de destacar que estas diferencias se hicieron significativas en los valores finales, pero no en los iniciales.

En el resto de variables analizadas no se observaron diferencias significativas según el sexo. En la **Tablas 26 a 34** se muestran los resultados de la relación de las distintas variables en función del sexo del paciente.

Tabla 26. Estudio de la relación entre el sexo y las variables analíticas iniciales.

VARIABLES ANALÍTICAS INICIALES (n)	Sexo	n	Mediana	IQR	U de Mann-Whitney	p
Cupremia (µg/dL) (45)	H	26	59	53,5	243	0,927
	M	19	63	87		
Cupruria 24 h (µg) (46)	H	27	290	435	227,5	0,518
	M	19	380	1106,2		
Ceruloplasmina (mg/dL) (46)	H	26	6	9,23	228,5	0,485
	M	20	4,5	8,2		
Cu libre (µg/dL) (44)	H	24	33,16	37,74	170	0,544
	M	16	30,42	67,03		
Hemoglobina (g/L) (49)	H	29	13,3	2,3	276	0,776
	M	20	13,25	0,88		
Bilirrubina total (mg/dL) (48)	H	28	0,6	1,44	268,5	0,809
	M	20	0,6	0,68		
GOT (U/L) (49)	H	29	55	61	257,5	0,508
	M	20	39	121		
GPT (U/L) (49)	H	29	68	107	235	0,263
	M	20	43	103		
FA (U/L) (48)	H	28	318	440	235	0,347
	M	20	220	261		
GGT (U/L) (41)	H	24	71	124	165,5	0,308
	M	17	61	77		
Albúmina (g/dL) (45)	H	26	4,19	0,98	224	0,597
	M	19	4,2	0,7		
Creatinina (mg/dL) (49)	H	29	0,7	0,29	286	0,935
	M	20	0,7	0,3		
Tiempo de protrombina (seg) (44)	H	25	87	52	234	0,933
	M	19	89,1	36		
INR (36)	H	20	1,05	0,19	158	0,949
	M	16	1,04	0,29		

H: Hombre. M: Mujer.

Tabla 27. Estudio de la relación entre el sexo y las variables analíticas finales.

VARIABLES ANALITICAS FINALES (n)	Sexo	n	Mediana (IQR)	U de Mann-Whitney	p
Cupremia (µg/dL) (32)	H	16	20 (43,38)	126,5	0,955
	M	16	18 (53,5)		
Cupruria 24 h (µg) (38)	H	21	172,8 (549,8)	104	<b>0,029</b>
	M	17	36,9 (114,75)		
Ceruloplasmina (mg/dL) (23)	H	11	5 (5,05)	55,5	0,518
	M	12	6 (9,61)		
Cu libre (µg/dL) (14)	H	7	9,37 (10,43)	18	0,406
	M	7	4,3 (8,39)		
Hemoglobina (g/L) (50)	H	29	13,5 (3,45)	269	0,485
	M	21	12,9 (2)		
Bilirrubina total (mg/dL) (47)	H	27	1,15 (2,29)	168	<b>0,028</b>
	M	20	0,58 (1,09)		
GOT (U/L) (48)	H	27	42 (41)	161	<b>0,011</b>
	M	21	25 (28)		
GPT (U/L) (49)	H	28	38 (44,25)	150	<b>0,004</b>
	M	21	23 (15)		
FA (U/L) (46)	H	26	194,5 (180,25)	151,5	<b>0,016</b>
	M	20	89,5 (122,5)		
GGT (U/L) (44)	H	25	50 (76)	117	<b>0,004</b>
	M	19	22 (20)		
Albúmina (g/dL) (43)	H	26	4,4 (1,78)	219,5	0,97
	M	17	4,3 (0,65)		
Creatinina (mg/dL) (49)	H	28	0,81 (0,24)	217,5	0,122
	M	21	0,67 (0,22)		
Tiempo de protrombina (seg) (41)	H	26	78,4 (44,5)	135,5	0,104
	M	15	94 (17)		
INR (33)	H	18	1,08 (0,27)	119	0,562
	M	15	1,03 (0,3)		

H: Hombre. M: Mujer.

Tabla 28. Estudio de la relación entre el sexo y los antecedentes personales.

ANTECEDENTES PERSONALES (n 50)		HOMBRE	MUJER	*p
		n (%)	n (%)	
HTA	Si	0 (0 %)	1 (4,8 %)	-
	No	29 (100 %)	20 (95,2 %)	
DM	Si	3 (10,3 %)	1 (4,8 %)	0,63
	No	26 (89,7 %)	20 (95,2 %)	
DLP	Si	2 (6,9 %)	2 (9,5 %)	1
	No	27 (93,1 %)	19 (90,5 %)	
Fumador	Si	4 (13,8 %)	3 (14,3 %)	1
	No	25 (86,2 %)	18 (85,7 %)	
Bebedor	Si	1 (3,4 %)	0 (0 %)	-
	No	28 (96,6 %)	21 (100 %)	

\*Estadístico exacto de Fisher

Tabla 29. Estudio de la relación entre el sexo y los motivos de consulta iniciales.

MOTIVO DE CONSULTA (n)		HOMBRE	MUJER	*p
		n (%)	% (n)	
Aumento GPT/GOT (49)	Si	22 (78,6 %)	12 (57,1 %)	0,129
	No	6 (21,4 %)	9 (42,9 %)	
Ictericia (49)	Si	3 (10,7 %)	1 (4,8 %)	0,625
	No	25 (89,3 %)	20 (95,2 %)	
Ascitis (49)	Si	6 (21,4 %)	3 (14,3 %)	0,714
	No	22 (78,6 %)	18 (85,7 %)	
HDA (50) (49)	Si	4 (13,8 %)	2 (9,5 %)	1
	No	25 (86,2 %)	19 (90,5 %)	
Encefalopatía (49)	Si	1 (3,6 %)	1 (4,8 %)	-
	No	27 (96,4 %)	20 (95,2 %)	
Temblor (49)	Si	6 (21,4 %)	5 (23,8 %)	1
	No	22 (78,6 %)	16 (76,2 %)	
Disartria (49)	Si	6 (21,4 %)	4 (19 %)	1
	No	22 (78,6 %)	17 (80,9 %)	
Distonía (49)	Si	3 (10,7 %)	3 (14,3 %)	1
	No	25 (89,3 %)	18 (85,7 %)	
Alteración del comportamiento (49)	Si	5 (17,9 %)	2 (9,5 %)	0,683
	No	23 (82,1 %)	19 (90,5 %)	

\*Estadístico exacto de Fisher

**Tabla 30. Estudio de la relación entre el sexo y los tipos de presentación clínica inicial y en fase de seguimiento.**

CLÍNICA (n)		HOMBRE	MUJER	*p
		n (%)	n (%)	
<b>INICIAL (49)</b>	Hepática	16 (84,2 %)	11 (68,8 %)	0,424
	Neurológica	3 (15,8 %)	5 (31,3 %)	
<b>SEGUIMIENTO (38)</b>	Hepática	13 (56,5 %)	10 (66,7 %)	0,736
	Neurológica	10 (43,5 %)	5 (33,3 %)	

\*Estadístico exacto de Fisher

**Tabla 31. Estudio de la relación entre el sexo y los hallazgos de la exploración física.**

EXPLORACIÓN FÍSICA (n)		HOMBRE	MUJER	*p
		n (%)	n (%)	
<b>Hepatomegalia (49)</b>	Si	6 (21,4 %)	3 (14,3 %)	0,714
	No	22 (78,6 %)	18 (85,7 %)	
<b>Esplenomegalia (49)</b>	Si	6 (21,4 %)	2 (9,5 %)	0,438
	No	22 (78,6 %)	19 (90,5 %)	
<b>Ictericia (48)</b>	Si	4 (14,8 %)	1 (4,8 %)	0,369
	No	23 (85,2 %)	20 (95,2 %)	
<b>Circulación colateral (50)</b>	Si	2 (6,9 %)	1 (4,8 %)	1
	No	27 (93,1 %)	20 (95,2 %)	
<b>Ascitis (50)</b>	Si	5 (17,2 %)	3 (14,3 %)	1
	No	24 (82,8 %)	18 (85,7 %)	
<b>Encefalopatía (50)</b>	Si	2 (6,9 %)	1 (4,8 %)	1
	No	27 (93,1 %)	20 (95,2 %)	
<b>Alteraciones del movimiento (50)</b>	Si	7 (24,1 %)	3 (14,3 %)	0,488
	No	22 (75,9 %)	18 (85,7 %)	
<b>Disartria (50)</b>	Si	6 (20,7 %)	4 (19 %)	1
	No	23 (79,3 %)	17 (80,9 %)	
<b>Disfagia (50)</b>	Si	1 (3,4 %)	2 (9,5 %)	0,565
	No	28 (96,5 %)	19 (90,5 %)	
<b>Distonía (50)</b>	Si	6 (20,7 %)	3 (14,3 %)	0,716
	No	23 (79,3 %)	18 (85,7 %)	
<b>Temblor (50)</b>	Si	6 (20,7 %)	5 (23,8 %)	1
	No	23 (79,3 %)	16 (76,2 %)	
<b>Alteraciones del comportamiento (50)</b>	Si	3 (10,3 %)	2 (9,5 %)	1
	No	26 (89,7 %)	19 (90,5 %)	
<b>Anillo de KF (49)</b>	Si	13 (46,4 %)	8 (38,1 %)	0,771
	No	15 (53,6 %)	13 (61,9 %)	

\*Estadístico exacto de Fisher

**Tabla 32. Estudio de la relación entre el sexo y el tipo de tratamiento en fase de seguimiento.**

		HOMBRE	MUJER	*p
		n (%)	n (%)	
<b>TRATAMIENTO EN FASE DE SEGUIMIENTO (n 38)</b>	D-Penicilamina	15 (78,9 %)	11 (57,9 %)	0,295
	Zinc	4 (21 %)	8 (42,1%)	

\*Estadístico exacto de Fisher

**Tabla 33. Estudio de la relación entre el sexo y los resultados de las pruebas diagnósticas.**

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS (n)		HOMBRE	MUJER	*p
		n (%)	n (%)	
<b>Resultado biopsia hepática inicial (30)</b>	Cirrosis	11 (57,9 %)	8 (72,7 %)	0,466
	No cirrosis	8 (42,1 %)	3 (27,3 %)	
<b>Resultado biopsia hepática de seguimiento (26)</b>	Cirrosis	10 (62,5 %)	5 (50 %)	0,689
	No cirrosis	6 (37,5 %)	5 (50 %)	
<b>Resultado genética (25)</b>	Negativa	0 (0 %)	1 (8,3 %)	-
	Positiva	13 (100 %)	11 (91,7 %)	

\*Estadístico exacto de Fisher

**Tabla 34. Estudio de la relación entre el sexo y la evolución de la clínica hepática y neurológica.**

EVOLUCIÓN CLÍNICA (50)		HOMBRE	MUJER	*p
		n (%)	n (%)	
<b>EVOLUCIÓN CLÍNICA NEUROLÓGICA</b>	Mejor y estable	23 (79,3 %)	18 (85,7 %)	0,716
	Peor	6 (20,7 %)	3 (14,3 %)	
<b>EVOLUCIÓN CLÍNICA HEPÁTICA</b>	Mejor y estable	20 (69 %)	16 (76,2 %)	0,752
	Peor	9 (31 %)	5 (23,8 %)	

\*Estadístico exacto de Fisher

**Subhipótesis 1.2: edad de diagnóstico.** ¿Existieron diferencias entre los pacientes diagnosticados de EW siendo menores de 18 años y los diagnosticados siendo mayores de 18 años en las variables registradas?

No se pudieron realizar pruebas de significación en el tratamiento inicial debido al bajo número de pacientes que recibían algunos tipos de tratamiento.

Se ha detectado una relación estadísticamente significativa ( $p=0.008$ ) de la edad de diagnóstico con el tener antecedentes personales de DM. La intensidad de la relación es media (0.430). Todos los pacientes diabéticos pertenecían al grupo de edad diagnóstica de mayores de 18 años. Se ha detectado una relación ( $p=0.029$ ) entre el edad de diagnóstico y la encefalopatía hepática. La intensidad de la relación fue baja (0.368). Del total del grupo de menores de 18 años ningún paciente presentó encefalopatía hepática. Del total del grupo de mayores de 18 años el 18,8 % presentó encefalopatía hepática. Los valores de bilirrubina total inicial fueron superiores ( $p=0.024$ ) en el grupo de edad de diagnóstico mayor a 18 años. Por el contrario se ha demostrado que en el grupo de edad diagnóstica menor o igual a 18 años fueron superiores los valores de GOT iniciales ( $p=0.021$ ), GPT iniciales ( $p=0.025$ ), y FA iniciales ( $p=0.001$ ).

En el resto de variables analizadas no se han detectado diferencias estadísticamente significativas en función de la edad de diagnóstico. En las **Tablas 35 a 43** se analizan los resultados de la relación de las distintas variables en función de la edad de diagnóstico.



**Tabla 35. Estudio de la relación entre la edad de diagnóstico y las variables analíticas iniciales.**

VARIABLES ANALÍTICAS INICIALES (n)	Edad	n	Mediana (IQR)	U de Mann-Whitney	p
Cupremia (µg/dL) (45)	≤18 años	31	63 (60)	210,5	0,873
	>18 años	14	47,5 (94)		
Cupruria 24 h (µg) (46)	≤18 años	31	372 (486)	211,5	0,623
	>18 años	15	202 (300,8)		
Ceruloplasmina (mg/dL) (46)	≤18 años	30	5,4 (9,3)	216	0,579
	>18 años	16	6,2 (7,88)		
Cu libre (µg/dL) (40)	≤18 años	28	34,04 (41,32)	150	0,595
	>18 años	12	28,03 (82,1)		
Hemoglobina (g/L) (49)	≤18 años	33	13,3 (1,65)	261,5	0,957
	>18 años	16	13,25 (1,85)		
Bilirrubina total (mg/dL) (48)	≤18 años	32	0,55 (0,68)	153	<b>0,024</b>
	>18 años	16	1,1 (1,68)		
GOT (U/L) (49)	≤18 años	33	83 (108)	156	<b>0,021</b>
	>18 años	16	33 (44)		
GPT (U/L) (49)	≤18 años	33	98 (163)	159	<b>0,025</b>
	>18 años	16	39 (41)		
FA (U/L) (48)	≤18 años	32	330 (494)	106	<b>0,001</b>
	>18 años	16	146 (225)		
GGT (U/L) (41)	≤18 años	29	63 (107)	161,5	0,72
	>18 años	12	40 (124)		
Albúmina (g/dL) (45)	≤18 años	31	4,28 (0,7)	160	0,162
	>18 años	14	3,95 (0,85)		
Creatinina (mg/dL) (49)	≤18 años	33	0,7 (0,23)	172,5	0,05
	>18 años	16	0,83 (0,24)		
Tiempo de protrombina (seg) (44)	≤18 años	31	95 (37)	152,5	0,205
	>18 años	13	74 (39,5)		
INR (36)	≤18 años	25	1,02 (0,17)	121,5	0,582
	>18 años	11	1,08 (0,29)		

**Tabla 36. Estudio de la relación entre la edad de diagnóstico y las variables analíticas finales.**

VARIABLES ANALITICAS FINALES (n)	Edad	n	Mediana/*Media (IQR/*DT)	U de Mann- Whitney /*T	p
<b>Cupremia (µg/dL) (32)</b>	≤18 años	24	17 (19,5)	74	0,338
	>18 años	8	35 (58,13)		
<b>Cupruria 24 h (µg) (38)</b>	≤18 años	27	66,7 (519,4)	140	0,784
	>18 años	11	100 (462,9)		
<b>Ceruloplasmina (mg/dL) (23)</b>	≤18 años	17	5 (4,41)	45	0,674
	>18 años	6	8,58 (14,3)		
<b>Cu libre (µg/dL) (14)</b>	≤18 años	11	7,95 (10,43)	14	-
	>18 años	3	4,5 (.)		
<b>Hemoglobina (g/L) (50)</b>	≤18 años	34	13,45 (2,65)	194	0,105
	>18 años	16	12,3 (3,23)		
<b>Bilirrubina total (mg/dL) (47)</b>	≤18 años	31	0,9 (0,99)	212	0,419
	>18 años	16	1,65 (2,49)		
<b>GOT (U/L) (48)</b>	≤18 años	32	29 (41,25)	234,5	0,638
	>18 años	16	36 (36,25)		
<b>GPT (U/L) (49)</b>	≤18 años	33	30 (40,5)	252	0,798
	>18 años	16	32,5 (22,75)		
<b>FA (U/L) (46)</b>	≤18 años	31	133 (201)	216,5	0,708
	>18 años	15	124 (198)		
<b>GGT (U/L) (44)</b>	≤18 años	30	30,5 (40,5)	193	0,668
	>18 años	14	31 (82,25)		
<b>Albúmina (g/dL) (43)</b>	≤18 años	30	4,35 (1,43)	180	0,691
	>18 años	13	4,3 (1,35)		
<b>Creatinina (mg/dL) (49)</b>	≤18 años	33	0,69 (0,29)	224,5	0,399
	>18 años	16	0,78 (0,34)		
<b>Tiempo de protrombina (seg) (41)</b>	≤18 años	27	83 (30)	151	0,291
	>18 años	14	94,5 (42,4)		
<b>INR (33)</b>	≤18 años	21	1,07 (0,2)	108	0,499
	>18 años	12	1,08 (0,48)		

**Tabla 37. Estudio de la relación entre la edad de diagnóstico y los antecedentes personales.**

ANTECEDENTES PERSONALES (n 50)		≤18 años	>18 años	*p
		n (%)	n (%)	
HTA	Si	0 (0 %)	1 (6,2 %)	–
	No	34 (100 %)	15 (93,7 %)	
DM	Si	0 (0 %)	4 (25 %)	<b>0,008</b>
	No	34 (100 %)	12 (75 %)	
DLP	Si	1 (2,9 %)	3 (18,7 %)	0,091
	No	33 (97,1 %)	13 (81,2 %)	
Fumador	Si	4 (11,8 %)	3 (18,7 %)	0,666
	No	30 (88,2 %)	13 (81,2 %)	
Bebedor	Si	0 (0 %)	1 (6,2 %)	–
	No	34 (100 %)	15 (93,7 %)	

\*Estadístico exacto de Fisher

**Tabla 38. Estudio de la relación entre la edad de diagnóstico y los motivos de consulta iniciales.**

MOTIVO DE CONSULTA (n 49)		≤18 años	>18 años	*p
		n (%)	n (%)	
Aumento GPT/GOT	Si	25 (75,8 %)	9 (56,2 %)	<b>0,001</b>
	No	8 (24,2 %)	7 (43,7 %)	
Ictericia	Si	2 (6,1 %)	2 (12,5 %)	1
	No	31 (93,9 %)	14 (87,5 %)	
Ascitis	Si	5 (15,1 %)	4 (25 %)	1
	No	28 (84,8 %)	12 (75 %)	
HDA	Si	4 (11,8 %)	2 (12,5 %)	0,315
	No	30 (88,2 %)	14 (87,5 %)	
Encefalopatía	Si	0 (0 %)	2 (12,5 %)	-
	No	33 (100 %)	14 (87,5 %)	
Temblor	Si	5 (15,1 %)	6 (37,5 %)	<b>&lt;0,001</b>
	No	28 (84,8 %)	10 (62,5 %)	
Disartria	Si	5 (15,1 %)	5 (31,2 %)	<b>&lt;0,001</b>
	No	28 (84,8 %)	11 (68,7 %)	
Distonía	Si	4 (12,1 %)	2 (12,5 %)	<b>&lt;0,001</b>
	No	29 (87,9 %)	14 (87,5 %)	
Alteración del comportamiento	Si	6 (18,2 %)	1 (6,25 %)	0,131
	No	27 (81,8 %)	15 (93,75 %)	

\*Estadístico exacto de Fisher

**Tabla 39. Estudio de la relación entre la edad de diagnóstico y la presentación clínica en fases inicial y en fase de seguimiento.**

CLÍNICA (n)		≤18 años		*p
		n (%)	>18 años n (%)	
<b>INICIAL (49)</b>	Hepática	19 (79,2 %)	8 (72,7 %)	0,685
	Neurológica	5 (20,8 %)	3 (27,3 %)	
<b>EN FASE DE SEGUIMIENTO (38)</b>	Hepática	17 (65,4 %)	6 (50 %)	0,481
	Neurológica	9 (34,6 %)	6 (50 %)	

\*Estadístico exacto de Fisher

**Tabla 40. Estudio de la relación entre la edad de diagnóstico y los hallazgos de la exploración física.**

EXPLORACIÓN FÍSICA (n)		≤18 años		*p
		n (%)	>18 años n (%)	
<b>Hepatomegalia (49)</b>	Si	6 (17,6 %)	3 (20 %)	1
	No	28 (82,3 %)	12 (80 %)	
<b>Esplenomegalia (49)</b>	Si	5 (14,7 %)	3 (20 %)	0,687
	No	29 (85,3 %)	12 (80 %)	
<b>Ictericia (48)</b>	Si	3 (8,8 %)	2 (14,3 %)	0,621
	No	31 (91,2 %)	12 (85,7 %)	
<b>Circulación colateral (50)</b>	Si	3 (8,8 %)	0 (0 %)	0,542
	No	31 (91,2 %)	16 (100 %)	
<b>Ascitis (50)</b>	Si	4 (11,8 %)	4 (25 %)	0,249
	No	30 (88,2 %)	12 (75 %)	
<b>Encefalopatía (50)</b>	Si	0 (0 %)	3 (18,7 %)	<b>0,029</b>
	No	34 (100 %)	13 (81,2 %)	
<b>Alteraciones del movimiento (50)</b>	Si	6 (17,6 %)	4 (25 %)	0,707
	No	28 (82,3 %)	12 (75 %)	
<b>Disartria (50)</b>	Si	5 (14,7 %)	5 (31,2 %)	0,256
	No	29 (85,3 %)	11 (68,7 %)	
<b>Disfagia (50)</b>	Si	2 (5,9 %)	1 (6,25 %)	1
	No	32 (94,1 %)	15 (93,7 %)	
<b>Distonía (50)</b>	Si	6 (17,6 %)	3 (18,7 %)	1
	No	28 (82,3 %)	13 (81,2 %)	
<b>Temblor (50)</b>	Si	6 (17,6 %)	5 (31,2 %)	0,297
	No	28 (82,3 %)	11 (68,7 %)	
<b>Alteraciones del comportamiento (50)</b>	Si	4 (11,8 %)	1 (6,2 %)	1
	No	30 (88,2 %)	15 (93,7 %)	
<b>Anillo de KF (49)</b>	Si	14 (41,2 %)	7 (46,6 %)	0,762
	No	20 (58,8 %)	8 (53,3 %)	

\*Estadístico exacto de Fisher

**Tabla 41. Estudio de la relación entre la edad de diagnóstico y el tratamiento en fase de seguimiento.**

		≤18 años	>18 años	*p
		n (%)	n (%)	
<b>TRATAMIENTO EN FASE DE SEGUIMIENTO (N 38)</b>	D-Penicilamina	19 (67,9 %)	7 (70 %)	1
	Zinc	9 (32,1 %)	3 (30 %)	

\*Estadístico exacto de Fisher

**Tabla 42. Estudio de la relación entre la edad de diagnóstico y los resultados de las pruebas diagnósticas.**

<b>PRUEBAS DIAGNÓSTICAS (n)</b>		≤18 años	>18 años	*p
		n (%)	n (%)	
<b>Resultado biopsia hepática en fase inicial (30)</b>	Cirrosis	13 (59,1 %)	6 (75 %)	0,672
	No cirrosis	9 (40,9 %)	2 (25 %)	
<b>Resultado biopsia hepática en fase de seguimiento (26)</b>	Cirrosis	11 (55 %)	4 (66,7 %)	1
	No cirrosis	9 (45 %)	2 (33,3 %)	
<b>Resultado Genética (25)</b>	Negativa	1 (5 %)	0 (0 %)	—
	Positiva	19 (95 %)	5 (100 %)	

\*Estadístico exacto de Fisher

**Tabla 43. Estudio de la relación entre la edad de diagnóstico y la evolución de la clínica neurológica y hepática.**

<b>EVOLUCIÓN CLÍNICA (50)</b>		≤18 años	>18 años	*p
		n (%)	n(%)	
<b>EVOLUCIÓN CLÍNICA NEUROLÓGICA</b>	Mejor y estable	29 (85,3 %)	12 (75 %)	0,442
	Peor	5 (14,7 %)	4 (25 %)	
<b>EVOLUCIÓN CLÍNICA HEPÁTICA</b>	Mejor y estable	25 (73,5 %)	11 (68,8 %)	0,746
	Peor	9 (26,5 %)	5 (31,3 %)	

\*Estadístico exacto de Fisher

#### IV.1.2.2. Clínica y tratamiento

**Subhipótesis 1.3: clínica predominante.** ¿Existieron diferencias entre los pacientes diagnosticados de EW en función de la clínica predominante?

No se pudieron realizar pruebas de significación en el tratamiento inicial debido al bajo número de pacientes que recibían algunos tipos de tratamiento.

Los valores de Cu sérico inicial fueron superiores en los pacientes con presentación clínica neurológica frente a los que presentan clínica hepática ( $p = 0,008$ ). Los valores de GPT inicial fueron superiores en el grupo de pacientes con clínica hepática frente a los pacientes con clínica neurológica ( $p = 0,033$ ). Los valores de GPT final fueron superiores en el grupo de pacientes con clínica hepática frente a los pacientes con clínica neurológica ( $p = 0,004$ ).

En los pacientes con clínica neurológica se detectaron en la exploración física con más frecuencia alteraciones del movimiento ( $p = 0,001$ ), disartria ( $p < 0,001$ ), disfagia ( $p = 0,009$ ), distonías ( $p = 0,001$ ) y temblor ( $p < 0,001$ ).

En el resto de variables no se observan diferencias estadísticas según el tipo de presentación clínica (ver **Tablas 44 a 50**).

**Tabla 44. Estudio de la relación entre las variables analíticas iniciales según el tipo de presentación clínica inicial.**

		n	Mediana	IQR	U de Mann-Whitney	p
<b>CUPREMIA (<math>\mu\text{g}/\text{dL}</math>) (33)</b>	HEPÁTICA	26	45,500	52,00	30,5	<b>0,008</b>
	NEUROLOGICA	7	90,000	32,00		
<b>CUPRURIA 24 H (<math>\mu\text{g}</math>) (33)</b>	HEPÁTICA	26	246,000	324,10	52	0,086
	NEUROLOGICA	7	865,000	2134,00		
<b>CERULOPLASMINA (mg/dL) (32)</b>	HEPÁTICA	25	5,400	5,85	77,5	0,648
	NEUROLOGICA	7	3,400	6,40		
<b>CU LIBRE (<math>\mu\text{g}/\text{dL}</math>) (28)</b>	HEPÁTICA	21	31,040	36,12	37	0,053
	NEUROLOGICA	7	77,400	77,60		
<b>BILIRRUBINA TOTAL (mg/dL) (34)</b>	HEPÁTICA	26	0,810	2,08	77	0,271
	NEUROLOGICA	8	0,600	,65		
<b>GOT (U/L) (34)</b>	HEPÁTICA	26	60,000	101	60,5	0,077
	NEUROLOGICA	8	21,000	122		
<b>GPT (U/L) (34)</b>	HEPÁTICA	26	63,000	92	51,5	<b>0,033</b>
	NEUROLOGICA	8	15,000	83		

**Tabla 45. Estudio de la relación entre las variables analíticas finales según el tipo de presentación clínica inicial.**

		n	Mediana	IQR	U de Mann-Whitney	p
<b>BILIRRUBINA TOTAL (mg/dL) (33)</b>	HEPÁTICA	26	1,210	1,65	69,5	0,344
	NEUROLOGICA	7	0,600	1,99		
<b>GOT (U/L) (33)</b>	HEPÁTICA	27	34,000	46,00	57,5	0,115
	NEUROLOGICA	7	25,000	28,00		
<b>GPT (U/L) (33)</b>	HEPÁTICA	27	34,000	47,00	26	<b>0,004</b>
	NEUROLOGICA	7	21,000	4,00		
<b>FA (U/L) (33)</b>	HEPÁTICA	26	120,500	189,50	73	0,428
	NEUROLOGICA	7	86,000	80,00		
<b>GGT (U/L) (33)</b>	HEPÁTICA	25	41,000	50,00	74,5	0,553
	NEUROLOGICA	7	33,000	15,00		
<b>ALBÚMINA (g/dL) (29)</b>	HEPÁTICA	23	4,400	,50	48	0,257
	NEUROLOGICA	6	3,300	2,20		
<b>CREATININA (mg/dL) (34)</b>	HEPÁTICA	27	0,800	,33	75	0,406
	NEUROLOGICA	7	0,650	,30		
<b>TIEMPO DE PROTROMBINA (seg) (31)</b>	HEPÁTICA	24	92,000	28,30	70	0,503
	NEUROLOGICA	7	82,000	41,00		

**Tabla 46. Estudio de la relación de los antecedentes personales con la presentación clínica inicial.**

ANTECEDENTES PERSONALES (50)		CLINICA INICIAL		p*
		HEPÁTICA n (%)	NEUROLOGICA n (%)	
<b>Consanguinidad padres</b>	Si	5 (18,5 %)	2 (25,0 %)	0,648
	No	22 (81,5 %)	6 (75,0 %)	
<b>HTA</b>	Si	1 (3,7 %)	0 (0,0 %)	-
	No	26 (96,3 %)	8 (100,0 %)	
<b>DM</b>	Si	2 (7,4 %)	0 (0,0 %)	-
	No	25 (92,6 %)	8 (100,0 %)	
<b>DLP</b>	Si	3 (11,1 %)	0 (0,0 %)	-
	No	24 (88,9 %)	8 (100,0 %)	
<b>Fumador</b>	Si	3 (11,1 %)	1 (12,5 %)	1
	No	24 (88,9 %)	7 (87,5 %)	
<b>Bebedor</b>	Si	1 (3,7 %)	0 (0,0 %)	-
	No	26 (96,3 %)	8 (100,0 %)	

\*Estadístico exacto de Fisher

**Tabla 47. Estudio de la relación de los motivos de consulta con la presentación clínica inicial.**

MOTIVO DE CONSULTA (n)		CLINICA INICIAL		
		HEPÁTICA	NEUROLOGICA	p*
		n (%)	n (%)	
<b>Aumento GPT/GOT (49)</b>	Si	23 (88,5 %)	2 (25,0 %)	<b>0,001</b>
	No	3 (11,5 %)	6 (75,0 %)	
<b>Ictericia (49)</b>	Si	3 (11,5 %)	0 (0,0 %)	1
	No	23 (88,5 %)	8 (100,0%)	
<b>Ascitis (49)</b>	Si	6 (23,1 %)	1 (12,50 %)	1
	No	20 (76,9 %)	7 (87,50 %)	
<b>HDA (50) (49)</b>	Si	5 (18,5 %)	0 (0,00 %)	0,315
	No	22 (81,5 %)	8 (100,0%)	
<b>Encefalopatía (49)</b>	Si	1 (3,9 %)	0 (0,0%)	-
	No	25 (96,2 %)	8 (100,0%)	
<b>Temblor (49)</b>	Si	0 (0,0 %)	5 (62,50 %)	<b>&lt;0,001</b>
	No	26 (100,0 %)	3 (37,50 %)	
<b>Disartria (49)</b>	Si	0 (0,00 %)	6 (75,0%)	<b>&lt;0,001</b>
	No	26 (100,0 %)	2 (25,0 %)	
<b>Distonía (49)</b>	Si	0 (0,0 %)	5 (62,5%)	<b>&lt;0,001</b>
	No	26 (100,0 %)	3 (37,5 %)	
<b>Alteraciones del comportamiento (49)</b>	Si	1 (3,85 %)	2 (25,0 %)	0,131
	No	25 (96,15 %)	6 (75,0 %)	

\*Estadístico exacto de Fisher

**Tabla 48. Estudio de la relación entre los resultados de la biopsia hepática inicial y la presentación clínica inicial.**

CLINICA INICIAL (49)	HEPÁTICA	RESULTADO BIOPSIA HEPÁTICA INICIAL		p*
		CIRROSIS	NO CIRROSIS	
		n (%)	n (%)	
	HEPÁTICA	9 (75 %)	8 (88,9 %)	0,603
	NEUROLOGICA	3 (25 %)	1 (11,1 %)	

\*Estadístico exacto de Fisher



Tabla 49. Estudio de la relación entre los resultados de la biopsia hepática en fase de seguimiento y la presentación clínica en fase de seguimiento.

		BIOPSIA HEPÁTICA DE SEGUIMIENTO		
		CIRROSIS	NO CIRROSIS	*p
		n (%)	n (%)	
CLINICA EN FASE DE SEGUIMIENTO (25)	HEPÁTICA	8 (53,3 %)	9 (90 %)	0,087
	NEUROLOGICA	7 (46,7 %)	1 (10 %)	

\*Estadístico exacto de Fisher

Tabla 50. Estudio de la relación entre los hallazgos de la exploración física con el tipo de presentación clínica inicial.

EXPLORACIÓN FÍSICA (n)		CLINICA INICIAL		*p
		HEPÁTICA	NEUROLOGICA	
		n (%)	n (%)	
Hepatomegalia (49)	Si	7 (25,9 %)	0 (0,0 %)	0,166
	No	20 (74,1 %)	8 (100,0 %)	
Esplenomegalia (49)	Si	5 (18,5 %)	1 (12,5 %)	1
	No	22 (81,5 %)	7 (87,5 %)	
Ictericia (48)	Si	4 (14,8 %)	1 (12,5 %)	1
	No	23 (85,2 %)	7 (87,5 %)	
Circulación colateral (50)	Si	2 (7,4 %)	1 (12,5 %)	0,553
	No	25 (92,6 %)	7 (87,5 %)	
Ascitis (50)	Si	5 (18,5 %)	1 (12,5 %)	1
	No	22 (81,5 %)	7 (87,5 %)	
Encefalopatía (50)	Si	1 (3,7 %)	0 (0,0 %)	-
	No	26 (96,3 %)	8 (100,0 %)	
Alteraciones del movimiento (50)	Si	1 (3,7 %)	5 (62,5 %)	0,001
	No	26 (96,3 %)	3 (37,5 %)	
Disartria (50)	Si	0 (0,0 %)	5 (62,5 %)	<0,001
	No	27 (100,0 %)	3 (37,5 %)	
Disfagia (50)	Si	0 (0,0 %)	3 (37,5 %)	0,009
	No	27 (100,0 %)	5 (62,5 %)	
Distonía (50)	Si	1 (3,7 %)	5 (62,5 %)	0,001
	No	26 (96,3 %)	3 (37,5 %)	
Temblor (50)	Si	0 (0,0 %)	5 (62,5 %)	<0,001
	No	27 (100,0 %)	3 (37,5 %)	
Alteraciones del comportamiento (50)	Si	1 (3,7 %)	2 (25,0 %)	0,124
	No	26 (96,3 %)	6 (75,0 %)	
Anillo de KF (49)	Si	9 (34,6 %)	5 (62,5 %)	0,228
	No	17 (65,4 %)	3 (37,5 %)	

\*Estadístico exacto de Fisher

**Subhipótesis 1.4: cirrosis hepática.** ¿Existieron diferencias entre los pacientes diagnosticados de EW comparando los que habían desarrollado cirrosis hepática frente a los que no?

No se pudieron realizar pruebas de significación en el tratamiento inicial debido al bajo número de pacientes que recibían algunos tipos de tratamiento.

El 64,3% de los pacientes del grupo de cirrosis hepática presentó como motivo de consulta aumento de GPT o GOT; en cambio entre los no cirróticos todos los pacientes presentaron como motivo de consulta aumento de GPT o GOT. Existió relación ( $p=0.046$ ) entre cirrosis hepática y el motivo de consulta aumento de GPT o GOT (intensidad de relación media). Entre los pacientes cirróticos, el 37,5 % presentó ascitis como motivo de consulta, y ninguno de los pacientes sin cirrosis la presentó. Existe relación ( $p=0.046$ ) entre la cirrosis hepática y el haber presentado ascitis como motivo de consulta. La intensidad de la relación es media (0.443). En el grupo de pacientes con cirrosis hepática el 42,9 % presentó temblor como motivo de consulta. Entre los pacientes sin cirrosis hepática ningún paciente presentó como motivo de consulta temblor. Existe relación ( $p=0.020$ ) entre la cirrosis hepática y el temblor como motivo de consulta: la intensidad de la relación es media (0.498). El 35,7 % de pacientes con cirrosis hepática tuvo disartria como motivo de consulta. Entre los pacientes sin cirrosis hepática ningún paciente tuvo disartria como motivo de consulta. Existe relación ( $p=0.046$ ) entre la cirrosis hepática y la disartria como motivo de consulta. La intensidad de la relación es media (0.443). Un 40 % de pacientes del grupo de cirrosis hepática presentó alteraciones del movimiento, y ninguno del grupo de no cirróticos lo presentó. Se ha evidenciado una relación ( $p = 0,024$ ) entre la cirrosis hepática y la alteración del movimiento en la exploración física. La intensidad de la relación es media (0.469). El 40 % de pacientes con cirrosis hepática presentó en la exploración física temblor, frente al grupo de pacientes no cirróticos, en el que no lo presentó ningún paciente. Existe relación ( $p=0.024$ ) entre la cirrosis hepática y la presencia de temblor. La intensidad de la relación es media (0.469). El 80 % de los pacientes cirróticos presentó anillo de KF, frente al 27,3 % que lo presentó en el grupo de pacientes no cirróticos. Existe relación ( $p=0.015$ ) entre la cirrosis hepática y la presencia de anillo de KF. La intensidad de la relación es media (0.527). El resultado de la Odds Ratio muestra que hay 10,667 veces más posibilidades de encontrar cirrosis en pacientes con anillo de KF presente.

Entre los pacientes con cirrosis hepática el 66,7% requirió un TOH, frente al 18,2 % que lo requirió en el grupo que no presentaban cirrosis. Existe relación entre cirrosis hepática y necesidad de un TOH ( $p=0.014$ ). La intensidad de la relación es media (0.480).

En el grupo de pacientes con cirrosis hepática se han demostrado que fueron superiores los valores de Cu sérico inicial ( $p=0.012$ ), los valores de Cu en orina de 24 horas inicial ( $p=0.003$ ), y los valores de Cu libre inicial ( $p=0.003$ ) frente a los mismos valores del grupo de pacientes no cirróticos. En el grupo de pacientes no cirróticos fueron superiores los valores de GPT inicial ( $p=0.041$ ), los valores de tiempo de protrombina inicial ( $p=0.041$ ), los valores de plaquetas iniciales ( $p<0.001$ ), los valores de plaquetas finales ( $p=0.002$ ), los valores de albúmina iniciales ( $p=0.013$ ), los valores de albúmina finales ( $p=0.036$ ) y los valores de Hb finales ( $p=0.018$ ).

En el resto de variables analizadas no se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes cirróticos y no cirróticos (ver **Tablas 51 a 56**).

**Tabla 51. Estudio de la relación entre el resultado de la biopsia hepática en fase de seguimiento y las variables analíticas iniciales.**

VARIABLES ANALÍTICAS INICIALES (n)	RESULTADO BIOPSIA HEPÁTICA DE SEGUIMIENTO	n	Mediana/*Media (IQR/*DT)	U de Mann-Whitney / *T-Student	p
<b>Cupremia (µg/dL) (45)</b>	Cirrosis	15	74 (43)	30	<b>0,013</b>
	No cirrosis	10	24 (39,5)		
<b>Cupruria 24 h (µg) (46)</b>	Cirrosis	15	600 (1150)	23	<b>0,004</b>
	No cirrosis	10	182 (248,5)		
<b>Ceruloplasmina (mg/dL) (46)</b>	Cirrosis	15	5 (3)	62	0,742
	No cirrosis	9	6 (7,8)		
<b>Cu libre (µg/dL) (40)</b>	Cirrosis	14	59,94 (51,3)	14,5	<b>0,005</b>
	No cirrosis	8	11,41 (24,4)		
<b>Bilirrubina total (mg/dL) (48)</b>	Cirrosis	15	1 (1,9)	49,5	0,154
	No cirrosis	10	0,5 (0,7)		
<b>GPT (U/L) (49)</b>	Cirrosis	15	60 (78)	38,5	<b>0,043</b>
	No cirrosis	10	152 (188)		
<b>FA (U/L) (48)</b>	Cirrosis	15	364 (458)	59	0,375
	No cirrosis	10	302,5 (714)		
<b>GGT (U/L) (41)</b>	Cirrosis	12	107 (237)	41,5	0,222
	No cirrosis	10	62 (80)		
<b>Tiempo de protrombina (seg) (44)</b>	Cirrosis	14	68,5 (55,5)	26,5	<b>0,01</b>
	No cirrosis	10	96 (13)		
<b>INR (36)</b>	Cirrosis	10	1,07 (0,5)	39,5	0,964
	No cirrosis	8	1,08 (0,1)		
<b>Hemoglobina (g/L) (49)</b>	Cirrosis	15	*13,03 (*1,8)	*-1,571	0,130.
	No cirrosis	10	*14,05 (*1,1)		
<b>Plaquetas (10<sup>6</sup>/L) (49)</b>	Cirrosis	15	*163266,67 (*73142,2)	*-4,139	<b>&lt;0,001</b>
	No cirrosis	10	*292800 (*81809,8)		
<b>GOT (U/L) (49)</b>	Cirrosis	15	*68,47 (*45,3)	*-1,41	0,172.
	No cirrosis	10	*107,5 (*92,5)		
<b>Albúmina (g/dL) (45)</b>	Cirrosis	14	*3,86 (*0,7)	*-2,714	<b>0,013</b>
	No cirrosis	10	*4,56 (*0,4)		
<b>Creatinina (mg/dL) (49)</b>	Cirrosis	15	*0,8 (*0,2)	*1,283	0,212.
	No cirrosis	10	*0,7 (*0,2)		

**Tabla 52. Estudio de la relación entre el resultado de la biopsia hepática en fase de seguimiento y las variables analíticas finales.**

VARIABLES ANALITICAS FINALES (n)	RESULTADO BIOPSIA HEPÁTICA DESEGUIMIENTO	n	Mediana/*Media (IQR/*DT)	U de Mann-Whitney / *T-Student	p
Cupremia (µg/dL) (32)	Cirrosis	9	14 (32,7)	30,5	0,596
	No cirrosis	8	21,5 (19,5)		
Cupruria 24 h (µg) (38)	Cirrosis	13	485 (621,4)	59	0,469
	No cirrosis	11	44,9 (399,6)		
Ceruloplasmina (mg/dL) (23)	Cirrosis	7	5 (7,05)	15	0,684
	No cirrosis	5	4,48 (4,7)		
Plaquetas (10 <sup>6</sup> /L) (50)	Cirrosis	15	75000 (91000)	25	<b>0,003</b>
	No cirrosis	11	213000 (116400)		
Bilirrubina total (mg/dL) (47)	Cirrosis	14	1,51 (1,8)	49	0,125
	No cirrosis	11	0,84 (1)		
GOT (U/L) (48)	Cirrosis	14	43 (67,5)	72	0,784
	No cirrosis	11	37 (41)		
GPT (U/L) (49)	Cirrosis	15	29 (46)	60,5	0,253
	No cirrosis	11	44 (97)		
FA (U/L) (46)	Cirrosis	14	255 (204)	51	0,155
	No cirrosis	11	133 (176)		
GGT (U/L) (44)	Cirrosis	12	43,5 (74,2)	45,5	0,207
	No cirrosis	11	24 (52)		
Tiempo de protrombina (seg) (41)	Cirrosis	12	73,4 (36,5)	31,5	0,059
	No cirrosis	10	91 (19,5)		
INR (33)	Cirrosis	8	1,085 (0,4)	26	0,526
	No cirrosis	8	1,06 (0,1)		
Hemoglobina (g/L) (50)	Cirrosis	15	*12,13 (*1,9)	*-2,5	<b>0,018</b>
	No cirrosis	11	*13,79 (*1,2)		
Albúmina (g/dL) (43)	Cirrosis	12	*3,33 (*1,1)	*-2,3	<b>0,036</b>
	No cirrosis	11	*4,19 (*0,7)		

**Tabla 53. Estudio de la relación entre el resultado de la biopsia hepática en fase de seguimiento y los motivos de consulta.**

MOTIVO DE CONSULTA (n)		CIRROSIS	NO CIRROSIS	*p
		n (%)	n (%)	
<b>Aumento GPT/GOT (49)</b>	Si	9 (64,3 %)	11 (100 %)	<b>0,046</b>
	No	5 (35,7 %)	0 (0 %)	
<b>Ictericia (49)</b>	Si	1 (7,1 %)	0 (0 %)	—
	No	13 (92,9 %)	11 (100 %)	
<b>Ascitis (49)</b>	Si	5 (35,7 %)	0 (0 %)	<b>0,046</b>
	No	9 (64,3 %)	11 (100 %)	
<b>HDA (50)</b>	Si	4 (26,7 %)	0 (0 %)	0,113
	No	11 (73,3 %)	11 (100 %)	
<b>Encefalopatía (49)</b>	Si	0 (0 %)	0 (0 %)	—
	No	14 (100 %)	11 (100 %)	
<b>Temblor (49)</b>	Si	6 (42,9 %)	0 (0 %)	<b>0,02</b>
	No	8 (57,1 %)	11 (100 %)	
<b>Disartria (49)</b>	Si	5 (35,7 %)	0 (0 %)	<b>0,046</b>
	No	9 (64,3 %)	11 (100 %)	
<b>Distonía (49)</b>	Si	4 (28,6 %)	0 (0 %)	0,105
	No	10 (71,4 %)	11 (100 %)	
<b>Alteraciones del comportamiento (49)</b>	Si	2 (14,3 %)	1 (9,1 %)	—
	No	12 (85,7 %)	10 (90,9 %)	

\*Estadístico exacto de Fisher

**Tabla 54. Estudio de la relación entre el resultado de la biopsia hepática en fase de seguimiento y los antecedentes personales**

ANTECEDENTES PERSONALES (n 50)		CIRROSIS	NO CIRROSIS	*p
		n (%)	n (%)	
<b>Consanguinidad padres</b>	Si	2 (13,3 %)	1 (9,1 %)	1
	No	13 (86,7 %)	10 (90,9 %)	
<b>Bebedor</b>	Si	1 (6,7 %)	10 (0 %)	—
	No	14 (93,3 %)	11 (100 %)	

\*Estadístico exacto de Fisher

Tabla 55. Estudio de la relación entre el resultado de la biopsia hepática en fase de seguimiento y la exploración física.

EXPLORACIÓN FÍSICA (n)		CIRROSIS		NO CIRROSIS	*p
			n (%)	n (%)	
Hepatomegalia (49)	Si		5 (33,3 %)	1 (9,1 %)	0,197
	No		10 (66,7 %)	10 (90,9 %)	
Esplenomegalia (49)	Si		4 (26,7 %)	0 (0 %)	0,113
	No		11 (73,3 %)	11 (100 %)	
Ictericia (48)	Si		1 (6,70 %)	0 (0 %)	—
	No		14 (93,3 %)	11 (100 %)	
Circulación colateral (50)	Si		1 (6,7 %)	0 (0 %)	—
	No		14 (93,3 %)	11 (100 %)	
Ascitis (50)	Si		5 (33,3 %)	0 (0 %)	0,053.
	No		10 (66,7 %)	11 (100 %)	
Encefalopatía (50)	Si		0 (0 %)	0 (0 %)	—
	No		15 (100 %)	11 (100 %)	
Alteraciones del movimiento (50)	Si		6 (40 %)	0 (0 %)	<b>0,024</b>
	No		9 (60 %)	11 (100 %)	
Disartria (50)	Si		4 (26,7 %)	1 (9,1 %)	0,197
	No		11 (73,3 %)	10 (90,9 %)	
Disfagia (50)	Si		1 (6,7 %)	0 (0 %)	—
	No		14 (93,3 %)	11 (100 %)	
Distonía (50)	Si		5 (33,3 %)	1 (9,1 %)	0,423
	No		10 (66,7 %)	10 (90,9 %)	
Temblor (50)	Si		6 (40 %)	0 (0 %)	<b>0,002</b>
	No		9 (60 %)	11 (100 %)	
Alteraciones del comportamiento (50)	Si		0 (0 %)	1 (9,1 %)	—
	No		15 (100 %)	10 (90,9 %)	
Anillo de KF (49)	Si		12 (80 %)	3 (27,3 %)	<b>0,015</b>
	No		3 (20 %)	8 (72,7 %)	

\*Estadístico exacto de Fisher

Tabla 56. Estudio de la relación entre el resultado de la biopsia hepática en fase de seguimiento y las variables relacionadas con la evolución o realización de TOH.

EVOLUCIÓN CLÍNICA (n 50)		CIRROSIS	NO CIRROSIS	*p
		n (%)	n (%)	
TOH	Si	10 (66,7 %)	2 (18,2 %)	<b>0,014</b>
	No	5 (33,3 %)	9 (81,8 %)	
EVOLUCIÓN CLÍNICA NEUROLÓGICA	Mejor y estable	11 (73,3 %)	11 (100 %)	0,113
	Peor	4 (26,7 %)	0 (0 %)	
EVOLUCIÓN CLÍNICA HEPÁTICA	Mejor y estable	9 (60 %)	8 (72,7 %)	0,683
	Peor	6 (40 %)	3 (27,3 %)	

\*Estadístico exacto de Fisher

**Subhipótesis 1.5: tipo de tratamiento.** ¿Existieron diferencias entre los pacientes con EW en función del tipo de tratamiento que reciben?

Dado que en el tratamiento inicial la mayor parte de pacientes recibieron D-Penicilamina, en el resto de grupos no se alcanzaba un número de pacientes suficiente para realizar pruebas de significación. Por ello hemos realizado los cálculos utilizando el tratamiento de la fase de seguimiento. 3 pacientes recibieron tratamiento inicial con Trientina en monoterapia, y presentaron cifras medias de Cu en orina de 24 h de 59,07µg.

Los valores de Cu en orina de 24 h finales fueron superiores en el grupo de tratamiento con D-Penicilamina ( $p=0.003$ ). En el resto de variables no se observaron diferencias estadísticamente significativas según el grupo de tratamiento (ver **Tabla 57**).

**Tabla 57. Estudio de la relación entre el tipo de tratamiento y las variables analíticas finales.**

VARIABLES ANALÍTICAS FINALES (n)	TRATAMIENTO EN FASE DE SEGUIMIENTO	n	Mediana (IQR)	U de Mann-Whitney	p
<b>Cupremia (µg/dL) (32)</b>	D-Penicilamina	19	16 (18)	62	0,457
	Zinc	8	13,5 (48,5)		
<b>Cupruria 24 h (µg) (38)</b>	D-Penicilamina	19	432 (632,3)	40	<b>0,003</b>
	Zinc	12	31,65 (33,45)		
<b>Bilirrubina total (mg/dL) (47)</b>	D-Penicilamina	23	1 (1,29)	90	0,095.
	Zinc	12	0,435 (0,59)		
<b>GOT (U/L) (48)</b>	D-Penicilamina	24	32 (39,5)	112	0,282
	Zinc	12	25 (15)		
<b>GPT (U/L) (49)</b>	D-Penicilamina	25	25 (30)	142	0,795
	Zinc	12	25 (11,75)		



### IV.1.2.3. EVOLUCIÓN

**Subhipótesis 1.6: diferencias entre los valores analíticos iniciales frente a valores finales** ¿Existieron diferencias entre los valores iniciales y los valores finales de los parámetros analíticos analizados en los pacientes con EW?

Los valores finales de Cu sérico total fueron inferiores a los valores iniciales de Cu sérico total ( $p=0.002$ ), y los valores finales de Cu sérico libre fueron inferiores a los valores iniciales de Cu sérico libre ( $p=0.021$ ). Los valores finales de VCM fueron superiores a los valores de VCM iniciales ( $p=0.029$ ). Se ha demostrado un descenso de los valores finales frente a los valores iniciales de GPT ( $p<0.001$ ), FA ( $p=0.005$ ), y GGT ( $p<0.001$ ). Los valores de plaquetas iniciales fueron superiores a los valores de plaquetas finales ( $p<0.001$ ). En el resto de variables analizadas no se han detectado diferencias estadísticamente significativas (ver **Tabla 58**).

**Tabla 58. Estudio de las diferencias entre las medidas registradas iniciales y finales en las variables analíticas.**

(n)	n	Mediana/*Media (IQR/*DE)	Z/*T	p
Cupremia ( $\mu\text{g/dL}$ ) (45)	30	-14 (57,75)	-3,039	<b>0,002</b>
Cupruria 24 h ( $\mu\text{g}$ ) (46)	37	-50 (402,45)	-1,807	0,071
Ceruloplasmina ( $\text{mg/dL}$ ) (46)	21	-0,25 (4,35)	-0,463	0,643
Cu libre ( $\mu\text{g/dL}$ ) (40)	11	-5,07 (35,29)	-2,312	<b>0,021</b>
Hemoglobina ( $\text{g/L}$ ) (49)	49	-0,4 (2,25)	-1,662	0,097
Hematocrito (%) (49)	49	0 (6,15)	-0,402	0,688
VCM (fL) (47)	46	1,25 (4,65)	-2,19	<b>0,029</b>
Leucocitos ( $10^6/\text{L}$ ) (49)	49	100 (2526)	-0,249	0,804
Bilirrubina total ( $\text{mg/dL}$ ) (48)	45	0,11 (0,92)	-1,411	0,158
GOT (U/L) (49)	47	-8 (53)	-1,739	0,082
GPT (U/L) (49)	48	-25,5 (74,25)	-3,693	<b>&lt;0,001</b>
FA (U/L) (48)	44	-58 (306,75)	-2,782	<b>0,005</b>
GGT (U/L) (41)	39	-27 (86)	-3,643	<b>&lt;0,001</b>
Albúmina ( $\text{g/dL}$ ) (45)	38	-0,25 (0,88)	-1,336	0,181
Creatinina ( $\text{mg/dL}$ ) (49)	48	0,075 (0,33)	-0,97	0,332
Tiempo de protrombina (seg) (44)	36	-1 (19,25)	-1,039	0,299
INR (36)	25	0,05 (0,2)	-1,867	0,062
Plaquetas ( $10^6/\text{L}$ ) (49)	49	*63489,796 (*89808,034)	*4,949	<b>&lt;0,001</b>
Ácido úrico ( $\text{mg/dL}$ ) (33)	20	*-0,038 (*1,338)	*-0,127	0,9

**Subhipótesis 1.7: diferencias entre los valores analíticos iniciales frente a finales en función de la edad de diagnóstico** ¿Fueron mayores las diferencias entre valores finales e iniciales de los parámetros estudiados en los pacientes diagnosticados de EW siendo mayores de 18 años frente a los que lo son siendo menores de 18 años?

Se ha evidenciado que en el grupo de pacientes mayores de 18 años fueron superiores los valores de la diferencia entre GOT final e inicial ( $p=0.011$ ), los valores de la diferencia entre GPT final e inicial ( $p=0.019$ ), y los valores de la diferencia entre FA final e inicial ( $p=0.021$ ).

En el resto de variables analizadas no se han detectado diferencias estadísticamente significativas en función de la edad de diagnóstico (ver **Tabla 59**).

**Tabla 59. Estudio de la relación entre la edad y las diferencias entre las medidas registradas iniciales y finales en las variables analíticas.**

(n)	Edad	n	Mediana (IQR)	U de Mann-Whitney	p
Cupremia (µg/dL) (30)	≤18 años	23	-14 (54,6)	55,5	0,22
	>18 años	7	1 (90)		
Cupruria 24 h (µg) (37)	≤18 años	26	-72,5 (392,18)	113,5	0,327
	>18 años	11	4 (397,9)		
Ceruloplasmina (mg/dL) (21)	≤18 años	15	-0,25 (7,4)	40,5	0,726
	>18 años	6	-0,175 (6,4)		
Hemoglobina (g/L) (49)	≤18 años	33	-0,1 (2,45)	189,5	0,112
	>18 años	16	-0,85 (2,1)		
Hematocrito (%) (49)	≤18 años	33	1,1 (6,65)	188,5	0,107
	>18 años	16	-1 (6,95)		
VCM (fL) (46)	≤18 años	31	1,5 (4,9)	187	0,286
	>18 años	15	1 (7,1)		
Plaquetas (10 <sup>6</sup> /L) (49)	≤18 años	33	-59000 (85500)	261,5	0,957
	>18 años	16	-68000 (91000)		
Leucocitos (10 <sup>6</sup> /L) (49)	≤18 años	33	30 (3825)	246,5	0,709
	>18 años	16	115 (1927,5)		
Ácido úrico (mg/dL) (20)	≤18 años	12	0,25 (0,85)	47,5	0,969
	>18 años	8	0,3 (1,25)		
Bilirrubina total (mg/dL) (45)	≤18 años	29	0,16 (0,74)	196,5	0,4
	>18 años	16	-0,135 (2,12)		
GOT (U/L) (47)	≤18 años	31	-19 (97)	135	<b>0,011</b>
	>18 años	16	3 (41,5)		
GPT (U/L) (48)	≤18 años	32	-41 (97,75)	148,5	<b>0,019</b>
	>18 años	16	0 (32,75)		
FA (U/L) (44)	≤8 años	29	-154 (542)	124	<b>0,021</b>
	>18 años	15	-1 (168)		
GGT (U/L) (39)	≤18 años	27	-40 (91)	146	0,626
	>18 años	12	-14 (61,55)		
Albúmina (g/dL) (38)	≤18 años	27	-0,3 (0,63)	137,5	0,723
	>18 años	11	-0,2 (1,43)		
Creatinina (mg/dL) (48)	≤18 años	32	0,085 (0,32)	223,5	0,477
	>18 años	16	-0,015 (0,32)		
Tiempo de protrombina (seg) (36)	≤18 años	25	-4,1 (19,6)	87	0,082
	>18 años	11	5 (29)		
INR (25)	≤18 años	16	0 (0,14)	61	0,533
	>18 años	9	0,08 (0,56)		

**Subhipótesis 1.8: diferencias entre los valores analíticos iniciales frente a finales en función del sexo** ¿Fueron mayores las diferencias entre los valores finales e iniciales de los parámetros estudiados en los pacientes con EW varones frente a mujeres?

Los valores de la diferencia entre cupruria de 24 h final y cupruria de 24 horas inicial fueron superiores en el grupo de hombres ( $p=0.017$ ). Los valores de la diferencia entre ceruloplasmina final y ceruloplasmina inicial fueron superiores en el grupo de mujeres ( $p=0.029$ ). Los valores de la diferencia entre bilirrubina total final y bilirrubina total inicial fueron superiores en el grupo de hombres ( $p=0.007$ ). En el resto de variables analizadas no se han detectado diferencias estadísticamente significativas en función del sexo (ver **Tabla 60**).

Tabla 60. Estudio de la relación entre el sexo y las diferencias entre las medidas registradas iniciales y finales en las variables analíticas.

	Sexo	n	Mediana (IQR)	U de Mann-Whitney	p
Cupremia (µg/dL) (30)	H	16	-18,25 (51,75)	105	0,771
	M	14	-14 (78,75)		
Cupruria 24 h (µg) (37)	H	21	4 (379,05)	90	<b>0,017</b>
	M	16	-240,6 (509,95)		
Ceruloplasmina (mg/dL) (21)	H	10	-0,925 (5,85)	24	<b>0,029</b>
	M	11	1,6 (3,35)		
Cu libre (µg/dL) (10)	H	6	-14,43 (33,89)	14	0,855
	M	5	-2,865 (122,52)		
Hemoglobina (g/L) (49)	H	29	-0,4 (2,9)	263,5	0,59
	M	20	-0,5 (1,75)		
Hematocrito (%) (49)	H	29	0 (9,55)	275	0,76
	M	20	0 (4,45)		
VCM (fL) (46)	H	27	1,1 (5,9)	245,5	0,806
	M	19	1,4 (4,2)		
Plaquetas (10 <sup>6</sup> /L) (49)	H	29	-59000 (90500)	277,5	0,799
	M	20	-73000 (93250)		
Leucocitos (10 <sup>6</sup> /L) (49)	H	29	12852823 (4585)	257,5	0,509
	M	20	-145 (1877,5)		
Ácido úrico (mg/dL) (20)	H	10	0,2 (2,28)	31	0,15
	M	10	0,5 (1,37)		
Bilirrubina total (mg/dL) (45)	H	26	0,395 (1,49)	130	<b>0,007</b>
	M	19	-0,2 (0,6)		
GOT (U/L) (47)	H	27	-8 (43)	249,5	0,659
	M	20	-8,5 (138,75)		
GPT (U/L) (48)	H	28	-25,5 (64,75)	272	0,867
	M	20	-22 (97,5)		
FA (U/L) (44)	H	25	-8 (371)	203	0,414
	M	19	-76 (299)		
GGT (U/L) (39)	H	22	-20,1 (93,75)	182	0,887
	M	17	-39 (81)		
Albúmina (g/dL) (38)	H	23	-0,3 (0,8)	144,5	0,402
	M	15	-0,1 (1,43)		
Creatinina (mg/dL) (48)	H	28	0,095 (0,33)	242,5	0,433
	M	20	0,045 (0,32)		
Tiempo de protrombina (36)	H	23	-5 (21,4)	106	0,151
	M	13	0 (21,55)		
INR (25)	H	14	0,025 (0,26)	73	0,826
	M	11	0,08 (0,15)		

H: Hombre. M: Mujer.

## IV.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

### IV.2.1. POBLACIÓN GLOBAL

#### En relación a la Hipótesis 2.

**Subhipótesis 2.1: tiempo medio de supervivencia.** ¿Cuál fue el tiempo medio de supervivencia en los pacientes con EW?

El tiempo medio de supervivencia fue de 437,72(DT30,56) meses (IC95% 377,8-497,6) desde el momento del diagnóstico. El 76,7% de los pacientes sobrevivió 528 meses (ver **Figura 12**).

Estimación de la proporción acumulada de supervivencia desde el momento del diagnóstico:

A los 12 meses el porcentaje de supervivencia fue del 97,8%.

A los 36 meses el porcentaje de supervivencia fue del 95,3%.

A los 60 meses el porcentaje de supervivencia fue del 92,6%.

A los 140 meses el porcentaje de supervivencia fue del 89,3%.

A los 180 meses el porcentaje de supervivencia fue del 81,9%.

A los 228 meses el porcentaje de supervivencia fue del 76,8%.

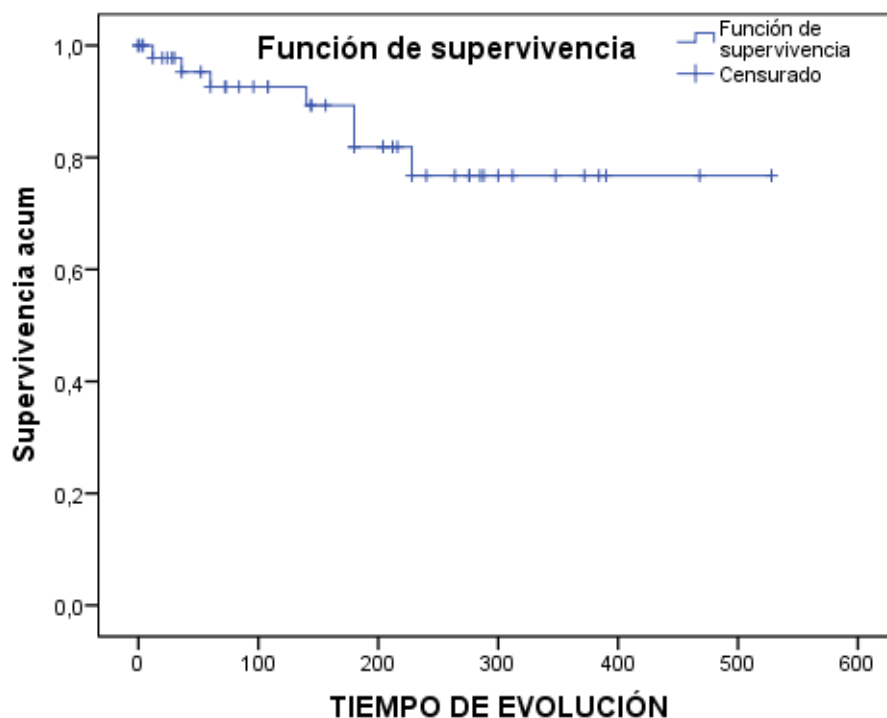


Figura 12. Curva de supervivencia en los pacientes diagnosticados de EW.

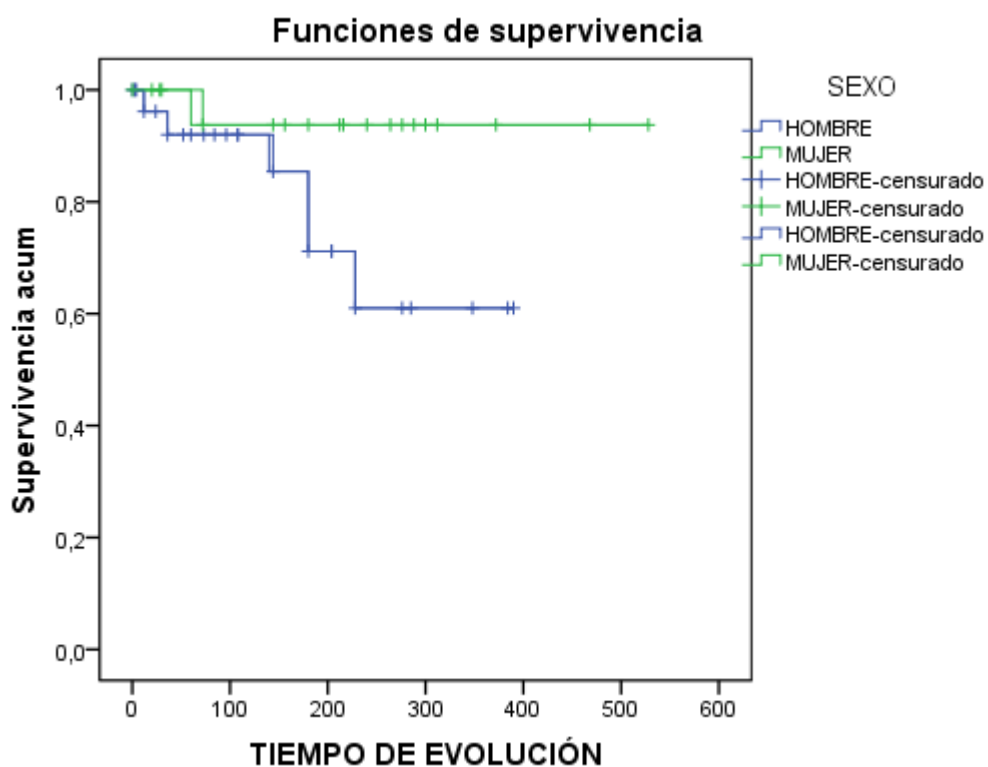
#### IV.2.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA POR GRUPOS: HOMBRES Y MUJERES

**Subhipótesis 2.2: tiempo medio de supervivencia en ambos sexos** ¿Cuál fue el tiempo medio de supervivencia en hombres y en mujeres afectados por EW?

No se observaron diferencias significativas en las curvas de supervivencia entre hombres y mujeres (ver **Figura 13**).

El tiempo medio de supervivencia en el grupo de hombres fue de 297,87(EE30,40) meses (IC95% 273,68-358,06). El 61 % de los pacientes hombres sobrevivió 228 meses.

El tiempo medio de supervivencia en el grupo de mujeres fue de 498,75(EE28,32) meses (IC95% 443,24-554,26). El 93 % de las pacientes mujeres sobrevivió 60 meses.



**Figura 13.** Curva de supervivencia en varones y mujeres diagnosticados de EW.

### IV.2.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA POR GRUPOS: EDAD DE DIAGNÓSTICO

**Subhipótesis 2.3: tiempo medio de supervivencia según edad de diagnóstico** ¿Cuál fue el tiempo medio de supervivencia en pacientes diagnosticados de EW siendo menores de 18 años y en diagnosticados siendo mayores de 18 años?

No se observaron diferencias significativas entre las curvas de supervivencia según los grupos de edad de diagnóstico (ver **Figura 14**).

El tiempo medio de supervivencia en el grupo de pacientes diagnosticados siendo menores de 18 años fue de 451,52(EE34,83) meses (IC95% 383,24-519,79). El 78,7% de estos pacientes sobrevivió 228 meses.

El tiempo medio de supervivencia en el grupo de diagnosticados siendo mayores de 18 años fue de 358,44(EE54,61) meses (IC95% 251,39-465,48). El 70,3% de estos pacientes sobrevivió 180 meses.

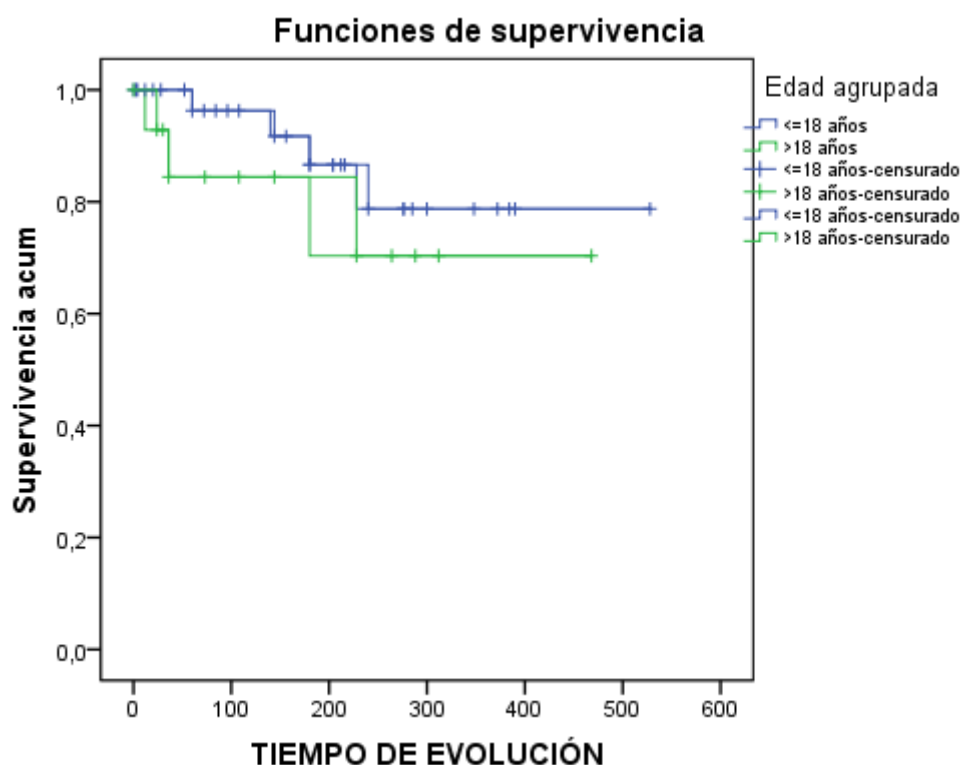


Figura 14. Curva de supervivencia en pacientes diagnosticados de EW siendo menores y mayores de 18 años.



#### IV.2.4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA POR GRUPOS: CIRRÓTICOS Y NO CIRRÓTICOS

**Subhipótesis 2.4: tiempo medio de supervivencia en cirróticos y no cirróticos** ¿Cuál fue el tiempo medio de supervivencia en pacientes cirróticos y en pacientes no cirróticos afectados por EW?

No se observaron diferencias significativas en las curvas de supervivencia entre los grupos de pacientes cirróticos y no cirróticos (ver **Figura 15**).

El tiempo medio de supervivencia en el grupo de pacientes con cirrosis fue de 281,75(EE37,72) meses (IC95% 207,81-355,70). El 64,3 % de los pacientes con cirrosis sobrevivió 180 meses.

El tiempo medio de supervivencia en el grupo de pacientes que no presentaban cirrosis fue de 360,00(EE27,77) meses (IC95% 305,56-414,43). El 85,7 % de los pacientes no cirróticos sobrevivió 180 meses.

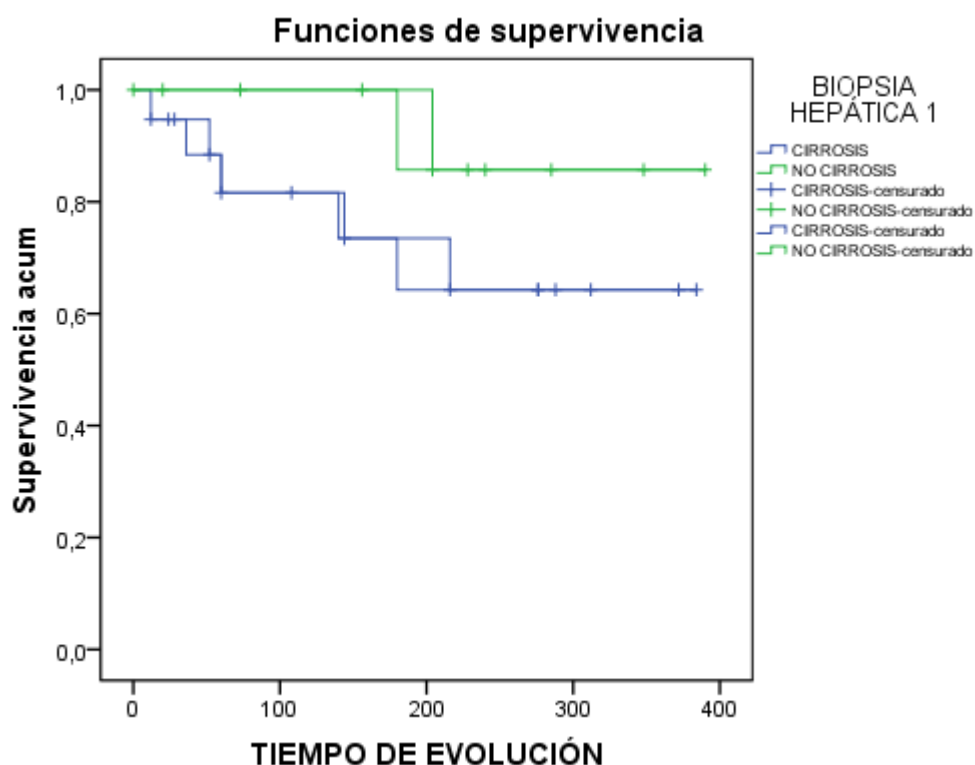


Figura 15. Curva de supervivencia en pacientes cirróticos y no cirróticos diagnosticados de EW.

#### IV.2.5. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA POR GRUPOS: PRESENTACIÓN CLÍNICA

**Subhipótesis 2.5: tiempo medio de supervivencia según la clínica predominante** ¿Cuál fue el tiempo medio de supervivencia en pacientes afectados por EW con presentación clínica hepática y en pacientes con presentación neurológica?

No se observaron diferencias significativas entre las curvas de supervivencia de los pacientes con presentación hepática y los pacientes con presentación neurológica (ver **Figura 16**).

El tiempo medio de supervivencia en el grupo de pacientes con presentación hepática fue de 373,14(EE16,45) meses (IC95% 340,89-405,38). El 95,2 % de los pacientes con presentación hepática sobrevivió 36 meses.

El tiempo medio de supervivencia en el grupo de presentación neurológica fue de 360,00(EE65,421) meses (IC95% 231,77-488,22). El 66,7 % de los pacientes con presentación neurológica sobrevivió 228 meses.

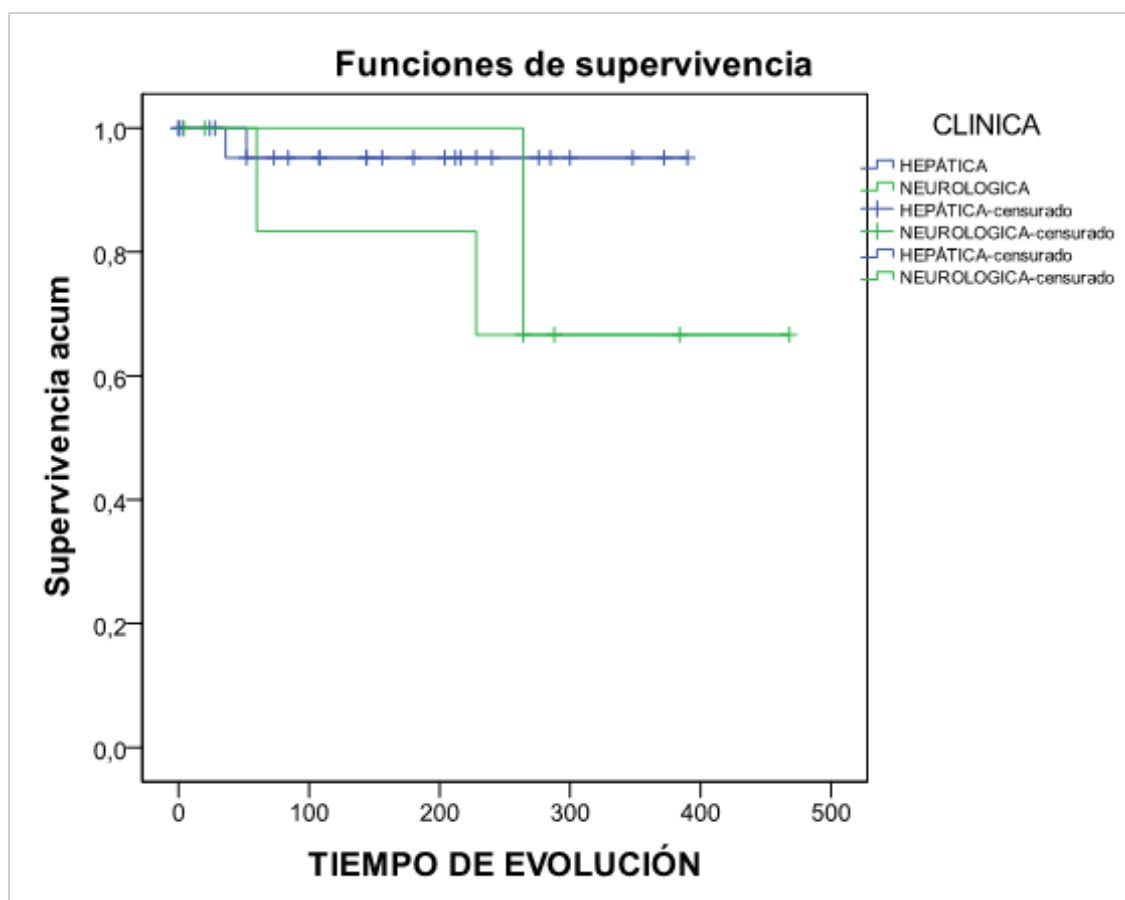


Figura 16. Curva de supervivencia en pacientes diagnosticados de EW con presentación clínica hepática y con presentación clínica neurológica.

### IV.3. ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD. ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE

**Subhipótesis 3: factores predictivos de mortalidad** ¿Existieron factores predictivos de mortalidad entre las variables analizadas en los pacientes con EW?

Se realizó un análisis de factores predictivos de mortalidad entre las variables analizadas en los pacientes con EW mediante un análisis univariante y otro análisis multivariante posterior entre las que fueron significativas.

#### Análisis univariante

Para conocer cuáles son los factores predictores de mortalidad se realizaron análisis de regresión logística para cada una de las variables candidatas a serlo. En el análisis univariante se obtuvieron los siguientes resultados (**Tabla 61**):

- entre los pacientes que presentaban en la exploración física disartria se observaron 8,22 (IC95% 1,46-46,27) veces más mortalidad que en los pacientes que no presentaron disartria ( $p=0.017$ ). Ajuste del modelo  $R^2$  19,5.
- en relación a los valores iniciales de plaquetas (OR=1) no hay factor de riesgo ( $p=0.027$ ). Ajuste del modelo  $R^2$  21,9%.
- entre los pacientes que se sometieron a un TOH se observan 7,27 (IC95% 1,230-44,004) veces más mortalidad que en los pacientes no sometidos a TOH. ( $p=0.029$ ). Ajuste del modelo  $R^2$  18,5%.

#### Análisis multivariante

Se propuso un modelo de cuatro variables que habían mostrado relación significativa con el exitus. Entre ellos se incluyeron:

- la disartria, dado que es una manifestación de clínica neurológica, que se ha asociado a fases avanzadas y, por tanto, a un peor pronóstico
- los valores de ceruloplasmina, dado que unas cifras muy bajas pueden asociarse a un metabolismo del Cu más alterado y, por tanto, una presentación más agresiva que conduzca más rápidamente a una cirrosis hepática y a la necesidad de un TOH, y que suponga una amenaza a la supervivencia

- las cifras de plaquetas, que suelen encontrarse disminuidas en pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal, que encontramos en pacientes con hepatopatía en fases avanzadas de la enfermedad y que implica un pobre pronóstico
- el TOH, dado que es una opción terapéutica agresiva que se utiliza en fases evolucionadas de la enfermedad, que implica riesgo de complicaciones a corto y largo plazo, incluyendo posibilidad de muerte.

El criterio de selección fue  $p < 0.1$ : disartria ( $p = 0,044$ ), ceruloplasmina inicial ( $p = 0,083$ ), valor de plaquetas inicial ( $p = 0,017$ ) y TOH ( $p = 0,007$ ). Para su análisis se eligió el modelo de inclusión por pasos: FSTEP(LR) con los criterios: Probabilidad para entrar: PIN(0.05), Probabilidad para salir: POUT(0.10), número máximo de iteraciones: ITERATE(20), probabilidad de corte: CUT(0.5).

En el primer y único paso del análisis sólo se mantuvo en el modelo la variable TOH (OR 13,182 (IC95% 1,380-123.87);  $p = 0.025$ ;  $R^2$  26,1%). Las variables disartria, ceruloplasmina inicial y valor inicial de plaquetas fueron excluidas del modelo (**Tabla 61**).

**Tabla 61. Estudio de los factores predictores de mortalidad: análisis univariante y multivariante.**

		OR	I.C. (95%)		p	R <sup>2</sup> de Nagelkerke
			Inf	Sup		
<b>Análisis univariable</b>						
<b>SEXO</b>	Sexo	5,2	0,6	47,1	0,1	
<b>CONSANGUINEIDAD</b>	Consanguineidad de los padres	1,5	0,3	9,1	0,7	
<b>BIOPSIA</b>	Resultado biopsia hepática	3,6	0,4	35,5	0,3	
<b>THO</b>	TOH	7,3	1,2	43	0,03	<b>0,185</b>
<b>MOTIVOS CONSULTA HEPÁTICOS</b>						
	Aumento de transaminasas	0,5	0,1	2,7	0,5	
	Ictericia	0	0	.	1	
	Ascitis	0,7	0,1	6,7	0,8	
	HDA	1,3	0,1	12,8	0,8	
	Encefalopatía Hepática	0	0	.	1	
<b>MOTIVOS CONSULTA NEUROLÓGICOS</b>						
	Temblor	3,2	0,6	17,2	0,2	
	Disartria	3,7	0,7	20,6	0,1	
	Distonías	3,8	0,5	26,3	0,2	
	Alteración en el comportamiento	1	0,1	9,8	1	
<b>EXPLORACIÓN FÍSICA</b>						
	Hepatomegalia	2	0,3	12,4	0,5	
	Esplenomegalia	2,4	0,4	15,3	0,4	
	Ascitis	0,9	0,1	8,3	0,9	
	Encefalopatía hepática	3,4	0,3	43,7	0,3	
	Disartria	8,2	1,5	46,3	0,02	<b>0,195</b>
	Temblor	1,5	0,3	9,1	0,7	
	Anillo de KF	2	0,4	9,9	0,4	
<b>VARIABLES ANALÍTICAS INICIALES</b>						
	Cu sérico	1	1	1	0,4	
	Cupruria de 24 horas	1	1	1	0,4	
	Ceruloplasmina	0,1	1,1	1	1,2	
	Cu sérico libre	1	1	1	1	
	Hemoglobina	1,1	0,7	2	0,6	
	Plaquetas	1	1	1	0,03	<b>0,173</b>
	Bilirrubina total	0,9	0,4	1,8	0,7	
	GOT	1	1	1	0,2	
	GPT	1	1	1	0,2	
	FA	1	1	1	0,6	
	Creatinina	1,4	0,1	31	0,8	
	Tiempo de protrombina	1	1	1	1	
	INR	0,5	0,02	9,5	0,6	
<b>Análisis multivariable</b>						
	TOH	13,2	13,2	1,4	0,025	<b>0,261</b>

Leyenda. Inf: inferior. Sup: superior. I.C: intervalo de confianza.

#### IV.4. ANÁLISIS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ENFERMEDAD DE WILSON SOMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO

##### IV.4.1. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS

###### Socio-demográfico

El 75 % de los pacientes trasplantados hepáticos (12 casos) eran varones frente al 25 % (4 casos), que fueron mujeres. Entre los pacientes trasplantados hepáticos, la edad media de diagnóstico fue de  $22,2 \pm 15,889$  años, siendo el paciente diagnosticado más joven a los 5 años y el mayor a los 59 años. De los 16 casos, 5 de los pacientes trasplantados (31,3 %) habían fallecido al cierre de la fase de seguimiento. El lugar de nacimiento y de residencia de los pacientes se detalla en la **Tabla 62**.

**Tabla 62. Distribución del lugar de nacimiento y el de residencia actual.**

Lugar de nacimiento (n 16)	n (%)	Lugar de residencia actual (n 16)	n (%)
N/R	(75 %)	Abanilla	1 (9,1 %)
Abanilla	1 (6,3 %)	Cartagena	1 (9,1 %)
Cartagena	1 (6,3 %)	Castellón	1 (9,1 %)
Yecla	2 (12,5 %)	El Raal (Murcia)	2 (18,2 %)
		La Algaida (Archena)	1 (9,1 %)
		Molina de Segura	1 (9,1 %)
		S. Pedro del Pinatar	1 (9,1 %)
		Yecla	3 (27,3 %)

###### Antecedentes familiares

Un 37,5 % de los pacientes que recibieron un TOH tenían hermanos afectados por EW. La relación de antecedentes familiares y consanguineidad entre los progenitores se detalla en la **Tabla 63**.

**Tabla 63. Antecedentes familiares en pacientes con EW sometidos a un TOH.**

ANTECEDENTES FAMILIARES (n 16)	n (%)
Padre	0 (0 %)
Madre	0 (0 %)
Hermanos	6 (37,5 %)
Hijos	1 (6,3 %)
Consanguineidad de los padres	3 (18,8 %)

### Antecedentes clínicos

La edad media a la que se practicó el TOH fue a los  $28,8 \pm 15,6$  años, siendo el paciente más joven a los 10 años y el mayor a los 62 años. Entre los antecedentes personales destaca un 25 % de pacientes con DM. Los antecedentes personales se recogen en la **Tabla 64**. Entre los motivos de consulta más frecuentes destaca el aumento de enzimas hepáticas (68,8 %), ascitis (43,8 %), o el temblor y la disartria (37,5 %). Los motivos de consulta más frecuentes que presentaron los pacientes trasplantados al diagnóstico inicial se recogen en la **Tabla 65**.

**Tabla 64. Antecedentes personales en pacientes con EW que recibieron un TOH.**

ANTECEDENTES PERSONALES (n 16)	n (%)
Alergias	3 (18,8 %)
HTA	1 (6,3 %)
DM	4 (25 %)
DLP	2 (12,5 %)
Fumador	2 (12,5 %)
Bebedor	1 (6,3 %)

**Tabla 65. Motivos de consulta iniciales más frecuentes en pacientes con EW sometidos a TOH.**

MOTIVO DE CONSULTA (n 16)	n (%)
Aumento de transaminasas	11 (68,8 %)
Ictericia	4 (25 %)
Ascitis	7 (43,8 %)
HDA	4 (25 %)
Encefalopatía	2 (12,5 %)
Temblor	6 (37,5 %)
Disartria	6 (37,5 %)
Distonía	3 (18,8 %)
Alteraciones del comportamiento	3 (18,8 %)

### Presentación clínica

La presentación clínica inicial más frecuente entre los pacientes que recibieron un TOH fue la hepática (50 %), seguida de la mixta (28,6 %). Por el contrario, en la fase de seguimiento predominó la clínica neurológica (53,8 %) frente a la hepática (46,2 %). En la **Figura 17**, **Figura 18** y **Tabla 66** aparecen reflejadas las presentaciones clínicas iniciales y en la fase de seguimiento que presentaban los pacientes de este estudio. El hallazgo más frecuente en la exploración física de estos pacientes fue el anillo de KF (68,8 %), seguido de la ascitis (43,8 %). En la **Tabla 67** aparece reflejada la distribución de la exploración física.

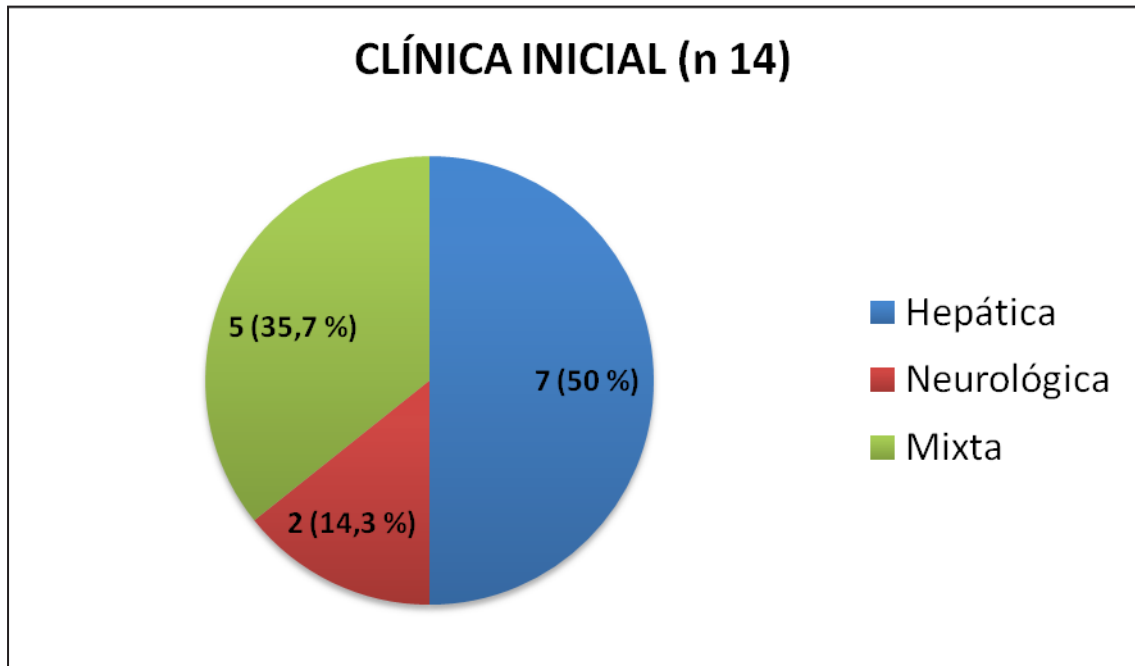


Figura 17. Distribución de la presentación clínica inicial en los pacientes con EW sometidos a TOH.

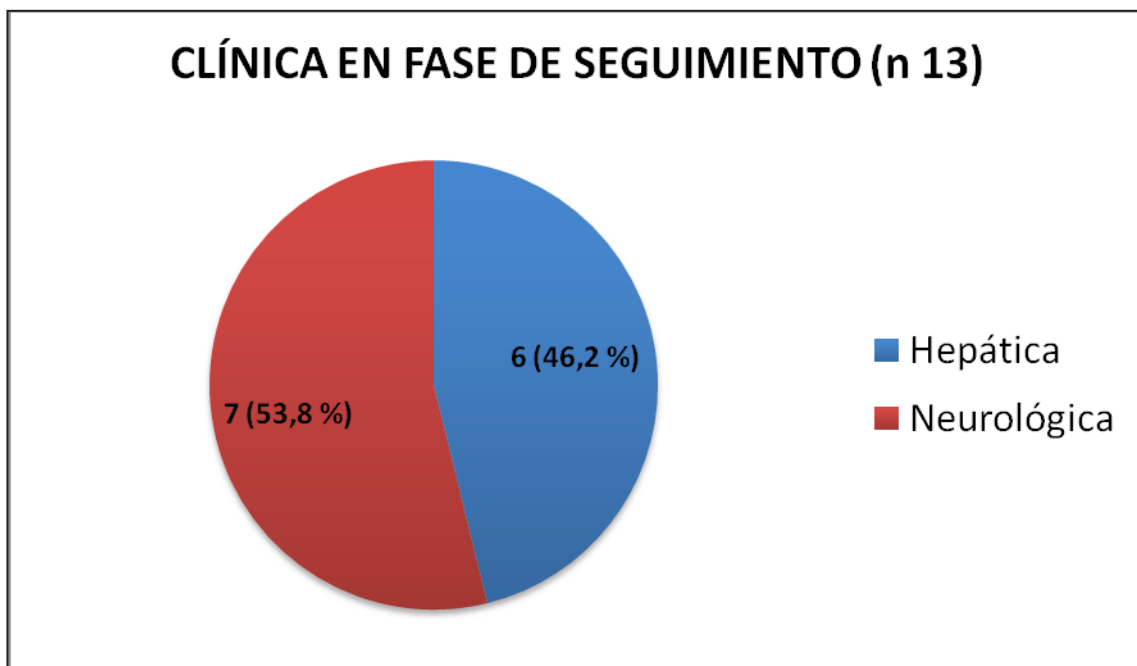


Figura 18. Distribución de la presentación clínica en fase de seguimiento en los pacientes con EW sometidos a TOH.



**Tabla 66. Clínica inicial y en fase de seguimiento de los pacientes con EW sometidos a TOH.**

CLINICA (n)		n (%)
<b>INICIAL (14)</b>	Hepática	7 (50 %)
	Neurológica	2 (14,3 %)
	Psiquiátrica	0 (0 %)
	Hepática + Neurológica	4 (28,6 %)
	Hepática + Psiquiátrica	0 (0 %)
	Neurológica + Psiquiátrica	1 (7,1 %)
	Asintomático	0 (0 %)
<b>EN FASE DE SEGUIMIENTO (13)</b>	Hepática	6 (46,2 %)
	Neurológica	7 (53,8 %)

**Tabla 67. Hallazgos de la exploración física al diagnóstico inicial en pacientes con EW sometidos a TOH.**

EXPLORACIÓN FISICA (n)	n (%)
<b>Ictericia (14)</b>	3 (21,4 %)
<b>Circulación colateral (16)</b>	2 (12,5 %)
<b>Ascitis (16)</b>	7 (43,8 %)
<b>Hepatomegalia (15)</b>	6 (40 %)
<b>Esplenomegalia (15)</b>	6 (40 %)
<b>Encefalopatía (16)</b>	3 (18,8 %)
<b>Alteraciones del movimiento (16)</b>	6 (37,5 %)
<b>Disartria (16)</b>	7 (43,8 %)
<b>Disfagia (16)</b>	1 (6,3 %)
<b>Distonia (16)</b>	5 (31,3 %)
<b>Temblor (16)</b>	5 (31,3 %)
<b>Alteraciones del comportamiento (16)</b>	1 (6,3 %)
<b>Anillo de KF (16)</b>	11 (68,8 %)

La mayor parte de los pacientes que recibieron un TOH fueron diagnosticados por gastroenterólogos (53,3 %), seguidos por médicos internistas (26,7 %). En la **Tabla 68** se muestra la distribución de los médicos identificadores del diagnóstico.

**Tabla 68. Médico identificador del diagnóstico de EW en los pacientes sometidos a TOH.**

MÉDICO IDENTIFICADOR (n 15)	n (%)
Médico de familia	0 (0 %)
Médico Internista	4 (26,7 %)
Gastroenterólogo	8 (53,3 %)
Pediatra	1 (6,7 %)
Neurólogo	2 (13,3 %)
Otros	0 (0 %)

### Pruebas diagnósticas

Las pruebas diagnósticas más frecuentemente realizadas fueron la Ecografía abdominal (100 %) y la biopsia hepática (85,7 %). En la **Tabla 69** se detallan las pruebas diagnósticas realizadas.

**Tabla 69. Resultado de pruebas diagnósticas previas al TOH en paciente con EW.**

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS (n)	n (%)	
Biopsia hepática (14)	12 (85,7 %)	
TAC cerebral (15)	7 (46,7 %)	
RMN cerebral (16)	9 (56,3 %)	
Ecografía abdominal (16)	16 (100 %)	
Resultado biopsia hepática inicial (14)	Cirrosis	10 (71,4 %)
	No cirrosis	3 (21,4 %)
	No biopsia	1 (7,1 %)
Resultado biopsia hepática de seguimiento (12)	Cirrosis	10 (83,3 %)
	No cirrosis	2 (16,7 %)
Estudio genética (16)	No realizado	12 (75 %)
	Realizado	4 (25 %)

### Estudios genéticos

Todos los pacientes trasplantados hepáticos a los que se les había realizado el estudio genético presentaron un resultado positivo. Los tipos de mutación que presentaban estos pacientes se detallan en la **Tabla 70**.

**Tabla 70. Resultado de estudios genéticos en los pacientes con EW sometidos a TOH.**

Tipo de mutación	n	Homocigotos	Heterocigotos
c.562 C>T pGln188Stop	2		2
IVS4-1G>A	1	1	
c1285+5 G>T	1		1
c3451 C>T pArg1151Cys	1		1
c331 C>T pGln111Stop	1		1
c3359 T>A pLeu1120Ter	1		1

### Evolución clínica

Con respecto a la evolución de la clínica neurológica, la mayor parte de pacientes presentó mejoría evolutiva (42,9 %), o estabilidad (42,9 %), frente a los que presentaron empeoramiento (14,3 %). En cambio, la clínica hepática presentó más frecuentemente empeoramiento clínico (42,9 %), frente a la mejoría evolutiva (35,7 %) o estabilidad (35,7 %). La evolución de la clínica neurológica y de la clínica hepática antes de la realización del TOH se refleja en la **Tabla 71**.

**Tabla 71. Evolución de la clínica neurológica y hepática previa al TOH en pacientes con EW.**

		n (%)
<b>EVOLUCIÓN CLÍNICA NEUROLÓGICA</b>	Mejor	6 (42,9 %)
	Estable	6 (42,9 %)
	Peor	2 (14,3 %)
<b>EVOLUCIÓN CLÍNICA HEPÁTICA</b>	Mejor	3 (21,4 %)
	Estable	5 (35,7 %)
	Peor	6 (42,9 %)

### Tratamientos

En fase inicial la D-Penicilamina fue el tratamiento más frecuentemente pautado (85,7 %), utilizado a diferentes dosis entre 500 y 1500 mg/día, siendo la más frecuentemente utilizada la dosis de 1000 mg/día (41,7 %). En cuanto al tratamiento de mantenimiento previo al trasplante, la D-Penicilamina también fue el tratamiento más utilizado (78,6 %). La distribución de los tratamientos en fase inicial y en fase de seguimiento previo al TOH se muestra en la **Tabla 72**.

**Tabla 72. Tipo de tratamiento inicial y en fase de seguimiento utilizado en pacientes con EW antes del TOH.**

		n (%)
<b>TRATAMIENTO INICIAL</b>	D-Penicilamina	12 (85,7 %)
	Trientina	0 (0,0 %)
	Zinc	0 (0,0 %)
	Zinc + Trientina	1 (7,1 %)
	D-Penicilamina + Zinc	1 (7,1 %)
<b>TRATAMIENTO EN FASE DE SEGUIMIENTO</b>	D-Penicilamina	11 (78,6 %)
	Trientina	0 (0,0 %)
	Zinc	0 (0,0 %)
	Zinc + Trientina	3 (21,4 %)
	D-Penicilamina + Zinc	0 (0,0 %)

### Tiempo de evolución

En la **Tabla 73** aparece reflejado el tiempo de evolución previo al TOH y el tiempo de evolución en la fase de seguimiento posterior al TOH.

**Tabla 73. Tiempo de evolución previo y posterior al TOH en pacientes con EW.**

	n	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
<b>TIEMPO DE EVOLUCIÓN PREVIO AL TOH</b>	16	0	348	86,00	107,589
<b>TIEMPO EVOLUCIÓN TRAS EL TOH</b>	16	3,00	288,00	155,7500	97,96088

### Indicaciones del TOH y evolución post-TOH

En nuestra serie, las indicaciones de TOH fueron las siguientes:

- 3 pacientes (18,75 % del total) por FHF o subfulminante. Todos presentaron buena evolución tras el mismo, con mejoría clínica y recuperación completa de la función hepática. Todos se mantuvieron con vida al cierre de la fase de seguimiento.
- 4 pacientes (25 %) por deterioro neurológico severo. En dos de los casos la analítica previa al TOH presentaba datos de hepatopatía avanzada como bilirrubina elevada. Una de las pacientes con predominio de clínica neurológica,

que fue trasplantada con 19 años, presentó una evolución muy tórpida tras el TOH y acabó falleciendo pocas semanas después. Un paciente varón fue trasplantado con 35 años por clínica neurológica severa que persistió tras el TOH. Los otros dos pacientes trasplantados por deterioro neurológico severo presentaron buena evolución clínica y analítica. Uno de ellos falleció transcurridos más de 10 años tras el TOH.

- 9 pacientes (56,25 %) por cirrosis hepática descompensada. 5 de los casos presentaban complicaciones relacionadas con la hipertensión portal (en 4 de estos casos se detectó ascitis, y en 2 casos hemorragia digestiva por hipertensión portal), y en un caso encefalopatía hepática. En 3 casos predominaron los signos de insuficiencia hepatocelular como la ictericia con bilirrubina por encima de 2,5 mg/dl, y alteraciones severas de la coagulación. 5 de los casos presentaban clínica neurológica asociada. Al cierre de la fase de seguimiento 3 pacientes que habían presentado buena evolución clínica tras el TOH habían fallecido, todos ellos transcurridos más de 10 años desde el TOH. El resto de pacientes presentaron buena evolución clínica tras el TOH y permanecen vivos.

#### IV.4.2. COMPROBACIÓN DE HIPÓTESIS

##### IV.4.2.1. Evolución

###### **Subhipótesis 3.1: evolución de las variables analíticas antes y después del TOH**

¿Existieron diferencias en las variables estudiadas antes y después del TOH en los pacientes con EW?

Los valores de plaquetas tras el TOH fueron superiores a los valores de plaquetas previos al TOH ( $p=0.007$ ). Los valores de bilirrubina total tras el TOH fueron inferiores a los valores de bilirrubina total previos al TOH ( $p=0.006$ ). Los valores de albúmina tras el TOH fueron superiores a los valores de albúmina anteriores al TOH ( $p=0.006$ ). Los valores de INR tras el TOH fueron inferiores a los valores de INR previos al TOH ( $p=0.012$ ), lo cual se confirma también en el análisis que muestra que los valores de Tiempo de protrombina finales fueron superiores ( $p=0.002$ ) a los valores de Tiempo de protrombina iniciales. El resto de variables que figuran en la tabla no presentaron diferencias significativas antes y después del TOH (ver **Tabla 74**).

**Tabla 74. Estudio de las diferencias entre las medidas registradas antes y después del TOH en las variables analíticas en los pacientes con EW.**

	n	Mediana/*Media	IQR/*DE	Z/*T	p
VCM (fL)	15	-4,3	-17,4	-1,278 <sup>a</sup>	0,201
Plaquetas (10 <sup>6</sup> /L)	16	61000	119975	-2,689 <sup>b</sup>	<b>0,007</b>
Leucocitos (10 <sup>6</sup> /L)	16	775	4795	-,931 <sup>b</sup>	0,352
Bilirrubina total (mg/dL)	15	-1	2	-2,726 <sup>a</sup>	<b>0,006</b>
GOT (U/L)	14	-33	102,25	-1,790 <sup>a</sup>	0,074
GPT (U/L)	15	0	65	-,345 <sup>a</sup>	0,73
FA (U/L)	13	-5	232	-,804 <sup>a</sup>	0,421
GGT (U/L)	11	8	154	-,622 <sup>b</sup>	0,534
Albúmina (g/dL)	14	1,15	2,2	-2,764 <sup>b</sup>	<b>0,006</b>
Creatinina (mg/dL)	16	0,085	0,86	-,440 <sup>b</sup>	0,66
INR	8	-0,405	1,35	-2,521 <sup>a</sup>	<b>0,012</b>
Hemoglobina (g/L)	16	*1,775	*4,39006	*1,617	0,127
Hematocrito (%)	16	*5,3	*12,96632	*1,635	0,123
Tiempo de protrombina (seg)	15	*30,22667	*31,33541	*3,736	<b>0,002</b>

## IV.5. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ENFERMEDAD DE WILSON SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

### IV.5.1. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN LOS PACIENTES TRAS SER SOMETIDOS A TOH

**Subhipótesis 4.1: tiempo medio de supervivencia tras el TOH** ¿Cuál fue el tiempo medio de supervivencia en los pacientes con EW tras ser sometidos a TOH?

El tiempo medio de supervivencia tras el TOH fue de 229,78 (EE 22,01) meses (IC 95% 186,64-272,93). El 51,1% de los pacientes sobrevivió 240 meses (ver **Figura 19**).

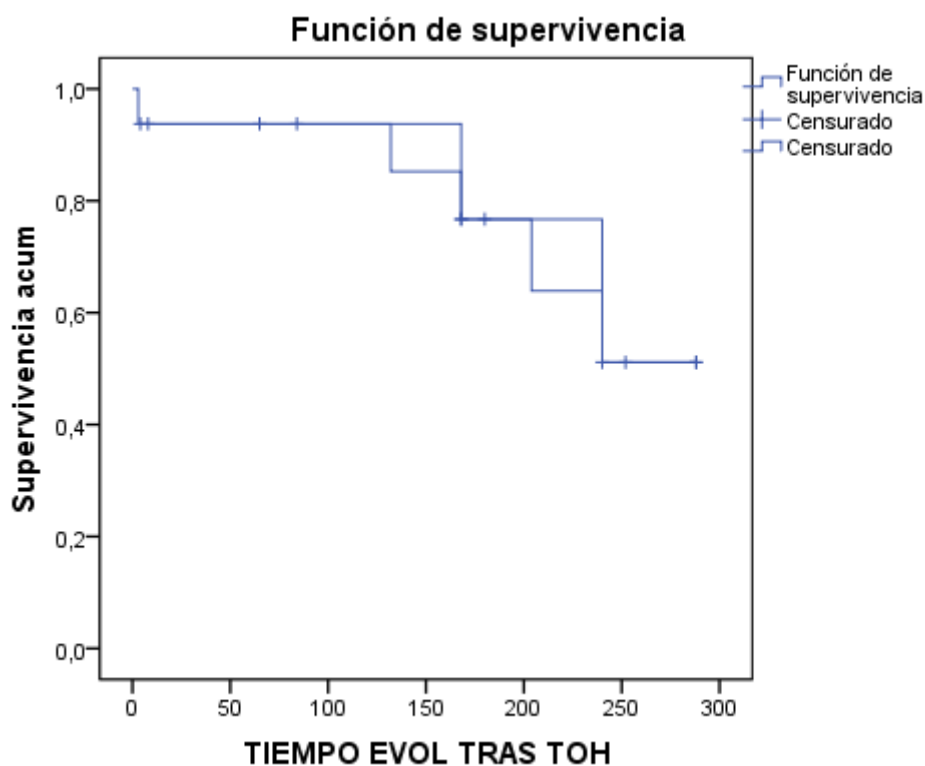


Figura 19. Curva de supervivencia en los pacientes con EW tras ser sometidos a TOH.

#### IV.5.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA COMPARATIVO: PACIENTES SOMETIDOS A TOH FRENTE A PACIENTES NO SOMETIDOS A TOH

**Subhipótesis 4.2: tiempo medio de supervivencia en pacientes trasplantados y no trasplantados hepáticos** ¿Existieron diferencias en términos de supervivencia entre los pacientes afectados por EW que recibieron un TOH y los que no lo recibieron?

No se observaron diferencias significativas entre los tiempos de supervivencia de los pacientes del grupo THO y del grupo no sometido a THO (ver **Figura 20**).

El tiempo medio de supervivencia en el grupo de pacientes sometidos a THO fue de 361,044(EE35,949) meses (IC95% 290,584-431,504). El 25,9% de los pacientes del grupo THO sobrevivió 420 meses.

El tiempo medio de supervivencia en el grupo de pacientes no sometidos a THO fue de 491,29(EE24,80) meses (IC95% 442,68-539,91). El 89% de los pacientes del grupo de pacientes no sometidos a THO sobrevivió 228 meses.

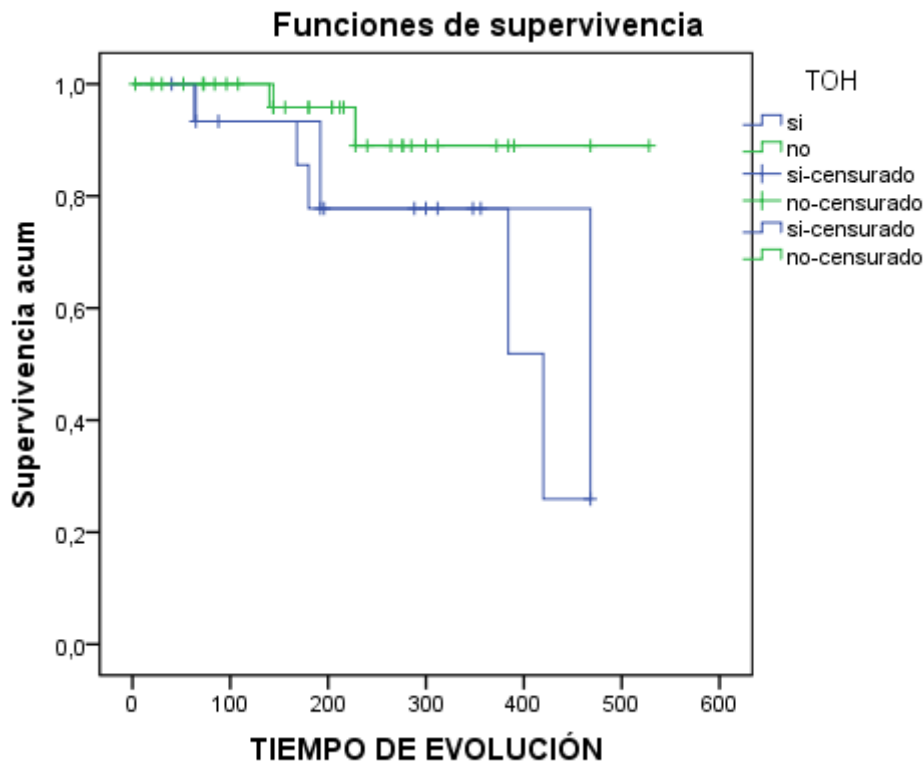


Figura 20. Curva de supervivencia en los pacientes con EW sometidos y no sometidos a TOH.



---

## **V. DISCUSIÓN**

---



## V. DISCUSIÓN

### V.1. ANÁLISIS GLOBAL EN CONJUNTO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ENFERMEDAD DE WILSON

#### SOCIO-DEMOGRÁFICO

La EW es una enfermedad rara, con una incidencia aproximada de 1/30000 personas diagnosticadas al año (21). Debido a ello no existen estudios prospectivos, ya que son muy difíciles de plantear, por lo que se suelen realizar estudios retrospectivos a pesar de que presentan limitaciones importantes.

En este estudio retrospectivo presentamos 50 pacientes diagnosticados de EW en distintos hospitales de la Región de Murcia, lo que representa una muy alta proporción de los casos esperables en una región de menos de 1500000 de habitantes. En este trabajo se muestra la que sería la mayor cohorte española de pacientes afectados por esta patología y una de las más numerosas de Europa. Resulta difícil poder saber si en el resto de series se alcanza un número de casos cercano al esperable en dicha región, como así se menciona en la serie austriaca, que es la más amplia de Europa e incluye un total de 229 pacientes, un número próximo a los esperados en todo el país según sus autores (144). En España se han publicado varios trabajos retrospectivos con un número de pacientes que oscila entre 24 (28), o el anteriormente publicado en la Región de Murcia en 2008 que incluye 29 pacientes (156), pero todos ellos muestran un número de pacientes inferior al del presente trabajo. Algunas series internacionales destacadas muestran un número de pacientes con EW que oscilan desde 119 (140) hasta 229 pacientes (144). Además, existen otras series asiáticas más amplias como una serie de India de 2007 que incluye 282 casos, mayoritariamente con clínica neurológica (31), o la de China en 2014 con 133 casos (142) (ver **Tabla 75**).

En las últimas décadas, la aparición de los estudios genéticos y los avances en las técnicas diagnósticas han aumentado la proporción de casos correctamente diagnosticados. Los pacientes incluidos en el presente estudio sumaban al menos 3 puntos en la escala diagnóstica de Leipzig (80) lo que se traduce, al menos, en un “diagnóstico posible”. Debido a este criterio de selección, varios pacientes que estaban en seguimiento con una sospecha de EW pero sin un diagnóstico concluyente o que no alcanzaban 3 puntos en la

citada escala no han sido incluidos. Con este criterio puede que pacientes que realmente sí estuviesen afectados por la enfermedad pero con manifestaciones muy leves que no permiten un diagnóstico de certeza, no hayan sido incluidos en el estudio, suponiendo una limitación por un posible sesgo de selección de casos más evolucionados o graves.

La edad media del diagnóstico en nuestra serie fue de 17,8 (DT 11,9) años y el 68 % de los pacientes fueron diagnosticados siendo menores de 18 años, lo que supone que nos encontremos ante una patología que mayoritariamente se detectó en etapa pediátrica o juvenil. Resulta esperable que, tras la generalización del estudio genético como método de screening en familiares directos de un caso índice, en los próximos años pueda incrementarse notablemente la proporción de pacientes diagnosticados en servicios pediátricos. En otros estudios españoles observamos que hasta el 86 % de los pacientes se diagnosticaron siendo menores de 18 años (26). En la serie de Valencia de 2012, la edad media en el momento del diagnóstico fue de 22 años, superior a la de nuestro trabajo (157). Si comparamos nuestros datos con series europeas observamos que la edad media de diagnóstico osciló entre 17,4 años (138) y 24,4 años en la serie checa (140), lo cual supone que en la mayoría de ellas se produce un diagnóstico más tardío que en nuestro trabajo. Series asiáticas como la china y la india muestran una edad de diagnóstico menor a la nuestra (ver **Tabla 75**), probablemente porque la mayoría de pacientes se diagnosticó en servicios de pediatría (31,142). Debemos tener en cuenta que tanto en China como en India la pirámide poblacional es muy diferente a la europea, ya que las tasas de natalidad en estos países son muy elevadas desde hace años, por lo que hay una mayor proporción de población infantil y juvenil, lo cual condiciona también que la edad media de diagnóstico pueda ser menor. En nuestro estudio más de la mitad de los pacientes eran varones. Esta mayor frecuencia en varones también se describe en series españolas poco numerosas (157), mientras que existen discrepancias en los resultados de las series internacionales: no coincide con otras series europeas más numerosas como la austriaca (144) o la de Heidelberg (138), pero sí con la serie india (31), por lo que probablemente sean necesarios nuevos estudios con mayor número de pacientes para conocer este aspecto.

**Tabla 75. Tamaño poblacional y edad media de diagnóstico de la EW en las principales series españolas e internacionales**

	n (V/M)	Edad media diagnóstico (años)
<b>Región de Murcia (2019)</b>	50 (29/21)	17,8
<b>García- Villareal (28) (Gran Canaria 2000)</b>	24	19,6
<b>Czlonkowska (137) (Polonia 2005)</b>	164	24,8
<b>Taly (31) (India 2007)</b>	282 (196/96)	15,93
<b>Merle (138) (Heidelberg 2007)</b>	163 (65/98)	20,4
<b>Rodrigo Agudo (156) (Murcia 2008)</b>	29 (16/13)	20,3
<b>Bruha (140) (República Checa 2010)</b>	119 (59/58)	24,4
<b>Rodríguez (157) (Valencia 2012)</b>	20 (13/7)	22
<b>Beinhardt (144) (Austria 2014)</b>	229 (110/119)	23,4
<b>Lin (142) (China 2014)</b>	133	13,2

V: varón. M; Mujer.

En el presente estudio fallecieron un 14 % de pacientes al finalizar el seguimiento, que fue próximo a los 14 años de media. En otros estudios europeos encontramos cifras aproximadas (137) o inferiores (144) (ver **Tabla 76**) para tiempos de seguimiento muy parecidos, lo cual puede ser debido a múltiples factores entre los que se encuentran la agresividad de las mutaciones o las diferencias en el manejo clínico y la adherencia al tratamiento, sin olvidar el estadio evolutivo de la enfermedad inicialmente en el momento del diagnóstico.

**Tabla 76. Mortalidad comparada y periodo de seguimiento en los pacientes con EW en nuestra serie y en series internacionales.**

	<b>Mortalidad %</b>	<b>Periodo seguimiento (años)</b>
<b>Región de Murcia (2019)</b>	14 % (7/50)	14 ± 11,1
<b>Beinhardt (144) (Austria 2014)</b>	7,4 % (17/229)	14,8 ± 11,4
<b>Czlonkowska (137) (Polonia 2005)</b>	12 % (20/164)	5,3
<b>Taly (31) (India 2007)</b>	8,1 % (23/282)	3,8 ± 6,1
<b>Merle (138) (Heidelberg 2007)</b>	1,8 % (3/163)	16,7

La consanguineidad estuvo presente en el 22 % de nuestros pacientes. Dado que se trata de una patología de herencia autosómica recesiva, en regiones aisladas como las islas, o en zonas donde hay frecuente consanguineidad se ha observado una elevada prevalencia de EW. Nuestros datos son inferiores a los de series asiáticas cuyos datos oscilan desde un 36,6 % (141) hasta un 54 % (31) de consanguineidad. Los pacientes procedentes de relaciones de consanguineidad han mostrado en algunas publicaciones previas edades más jóvenes de debut y un periodo de tiempo más corto hasta la presentación de los síntomas (31), lo cual resulta importante y debe alertar al clínico para investigar posibles casos asintomáticos en pacientes con padres afectados por la EW con relaciones de consanguineidad.

### **Antecedentes familiares**

El 62 % de los pacientes de este trabajo tenían antecedente familiar de algún tipo (progenitores, hermano o hijos). En otra serie española el porcentaje de pacientes que tenían antecedentes familiares de EW era muy similar (157), mientras que en publicaciones internacionales asiáticas (de India y Arabia Saudí) observamos porcentajes inferiores, entre un 47 % (31) y un 57,7 % (141) de los pacientes tenían antecedentes familiares de EW, lo que posiblemente esté relacionado con una proporción de pacientes oligosintomáticos que nunca fueron diagnosticados, quizás debido a la dificultad para el acceso sanitario de los pacientes en algunos países como India.

### Antecedentes personales y motivo de consulta

En nuestro estudio el motivo de consulta más frecuente fue el aumento de enzimas hepáticas (69,4 %). Este porcentaje es superior al que muestran otros estudios europeos como la serie italiana de Medici, en la que destacaban las pruebas de función hepática alteradas (42,85 %) sobre los signos de hepatopatía crónica como ascitis o encefalopatía hepática (22,85 %). Los datos de esta serie sugieren que la enfermedad era diagnosticada en estadios similares a los de nuestro trabajo (111). En series asiáticas como la de Arabia Saudí, observamos que los síntomas más frecuentes que referían los pacientes fueron la ictericia conjuntival (43,7 %) seguida de las distonías (31 %) (141) (ver **Tabla 77**). Estas diferencias quizá se deban a un diagnóstico en fases más avanzadas de la enfermedad a pesar de que la edad media de diagnóstico (16,8 años) es menor que en nuestra serie (17,8 años), lo cual puede estar relacionado con las diferencias en cuanto a agresividad de las distintas mutaciones predominantes en cada región.

**Tabla 77. Motivos de consulta de los pacientes con EW en nuestra serie y en otras series internacionales.**

	Alteración enzimas hepáticas	Ascitis, signos de hepatopatía	Ictericia	Distonías	Síntomas psiquiátricos
<b>Región de Murcia (2019)</b>	64 %	18,4 %	8,2 %	12,2 %	14,3 %
<b>Medici (111) (Padua 2006)</b>	42,8 %	22,8 %	-	-	-
<b>Al Fadda (141) (Arabia Saudí 2012)</b>	-	26,8 %	43,7 %	31 %	19,7 %

### VARIABLES CLÍNICAS, ANALÍTICAS Y DE EVOLUCIÓN

El anillo de KF, un hallazgo típico de la EW, estuvo presente en el 42,9 % de los pacientes de nuestro estudio. En las series españolas las frecuencias de anillo de KF son muy variables, oscilando desde el 29,2 % (28) hasta un 55 % (157). Otras series europeas muestran porcentajes de presentación similares al nuestro, como el 41 % que muestra la numerosa serie austriaca (144), aunque en el resto son mayores: desde un 46 % (140), hasta un 66,3 % (138). En la serie china de Lin el anillo de KF está presente en el 93 % de casos (142), y en la de India de un 95,4 % (31). Estos datos estarían en consonancia con la frecuencia de afectación neurológica y el estadio evolutivo de la enfermedad hepática, que son los factores más asociados a la presencia de anillo de KF. Aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa por el número de pacientes, en nuestra

serie predominó el anillo de KF en los pacientes con afectación neurológica con respecto a los que predominaba la clínica hepática (62,5 % Vs 34,6 %). Así mismo, el anillo de KF fue más frecuente de forma significativa con el mayor grado de enfermedad hepática, presentándose en el 80 % de los pacientes cirróticos frente al 27,3 % de los no cirróticos.

En los resultados analíticos de los pacientes del estudio se han detectado valores elevados de Cu en orina, y unos niveles de ceruloplasmina en 8 mg/dl, muy disminuidos, ambos datos compatibles con EW y que se justifican por la propia fisiopatología de la enfermedad. Las cifras de ceruloplasmina de nuestro estudio son inferiores a las otras series que muestran datos cuantitativos (140,144) (ver **Tabla 78**), lo cual puede estar relacionado tanto con la agresividad fenotípica de las mutaciones predominantes en cada región, como con los criterios de inclusión de los pacientes en los diferentes estudios, ya que en nuestro estudio se ha exigido cumplir al menos 3 puntos en la escala de Leipzig. Todos estos datos concuerdan con los hallazgos analíticos del metabolismo del Cu encontrado en nuestra serie.

**Tabla 78. Resultado pruebas diagnósticas en pacientes con EW en nuestra serie y en series internacionales.**

	Anillo KF +	Ceruloplasmina (mg/dl)	Cu orina 24 h (µg/24 h)
<b>Región de Murcia (2019)</b>	42,9 %	8	649
<b>Medici (111) (Padua 2006)</b>	60,34 %	Disminución en 87,5 %	207 ± 622
<b>Merle (138) (Heidelberg 2007)</b>	66,3 %	Disminución en 88,2 %	31,38 ± 343,15
<b>Bruha (140) (República Checa 2010)</b>	46 %	Hepáticos: 12,1 ± 7,3	Hepáticos 400,98 ± 374,92
		Neurológicos 12,7 ± 11	Neurológicos 407,33 ± 393,99
		Asintomáticos 9,3 ± 5,5	Asintomáticos 385,09 ± 266,89
<b>Rodríguez (157) (Valencia 2012)</b>	-	9,64	256,1
<b>Beinhardt (144) (Austria 2014)</b>	41 % (91)	11,8 ± 7,9	545 ± 769
<b>Taly (31) (India 2014)</b>	95,4 % (251/263)	-	-
<b>Lin (142) (China 2014)</b>	93 % (80/86)	Hepáticos 13,17 ± 15,89	-
		Neurológicos 6,13 ± 7,12	



En nuestro estudio hemos detectado diferencias en diversos parámetros analíticos entre algunos grupos. Los pacientes cirróticos presentan valores de Cu sérico inicial, Cu en orina de 24 inicial y Cu libre inicial superiores a los pacientes no cirróticos, lo cual refleja que los pacientes que desarrollan una cirrosis se asocian a alteraciones en el metabolismo del Cu más intensas. Además, los pacientes cirróticos presentan cifras más bajas de albúmina inicial y final, o de plaquetas iniciales o finales, mientras que los pacientes no cirróticos presentan valores de tiempo de protrombina inicial superiores a los cirróticos, como es de esperar en pacientes cirróticos de esta u otras etiologías. En los pacientes con presentación neurológica también se han detectado valores de Cu sérico inicial superiores a los pacientes con clínica hepática, lo cual puede relacionarse con que en este tipo de presentación se asocie también a una alteración metabólica más marcada. Los pacientes que recibieron D-Penicilamina presentaron valores superiores de Cu en orina de 24 h tras estar expuesto al tratamiento comparados con los valores iniciales, lo cual refleja la efectividad del tratamiento como quelante de Cu. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes de este estudio fue de  $168,27 \pm 133,857$  meses ( $14 \pm 11,15$  años). En otras series europeas el tiempo de seguimiento fue muy similar (144), mientras que otras publicaciones asiáticas llevaron un periodo de seguimiento mucho más corto (31,141) (ver **Tabla 76**). Debemos tener en cuenta que, como se ha comentado anteriormente, la población en Europa está más envejecida que la de algunos países asiáticos como la India, lo que puede condicionar más proporción de pacientes jóvenes y pediátricos, por tanto, un periodo de seguimiento medio más corto. Si comparamos la presentación hepática con la neurológica observamos que en la primera predominaron motivos de consulta como la alteración de enzimas hepáticas (88,46 %), ascitis (23,08 %) o hemorragia digestiva alta (18,52 %), y en la exploración física se detectó un paciente con alteración del movimiento y otro con distonías. Los pacientes con clínica neurológica presentaron como motivos de consulta más frecuentes disartria (75 %), temblor (62,5 %) o distonías (62,5 %), elevación de enzimas hepáticas con cierta frecuencia (25 %), o ascitis en un caso (12,5 %), lo cual es reflejo de que una EW con afectación neurológica conlleva muy frecuentemente una afectación hepática evolucionada, mientras que los pacientes con presentación hepática no suelen asociar manifestaciones neurológicas con tanta frecuencia.

## **Pruebas diagnósticas**

En nuestro estudio, se objetivó cirrosis hepática en el 47,5 % del total de los pacientes a los que se realizó una biopsia hepática, datos bastante próximos a otras series que oscilan entre un 37 % (138) y un 54 % de cirrosis (144). En esta serie los datos pueden ser algo mayores debido a que también la edad media de diagnóstico es superior y, por tanto, podemos encontrarnos en una fase más avanzada de la enfermedad hepática, aunque pueden intervenir otras variables como las diferencias en el manejo clínico. Resulta esperable que con la disponibilidad de nuevos procedimientos para evaluar el grado de fibrosis hepática como la elastografía, la necesidad de la biopsia hepática para valorar el grado de fibrosis sea cada vez menor. Además, debido fundamentalmente a la disponibilidad de los estudios genéticos, cada vez es más frecuente la posibilidad de realizar un diagnóstico sin realizar biopsia hepática, con lo cual estos porcentajes pueden presentar una tendencia a disminuir en los estudios más recientes o en los que se realicen en los próximos años.

## **Estudio genético**

Se realizó el estudio genético en 25 de los 50 pacientes incluidos en este trabajo, resultando positivo en 24 de ellos y negativo en un paciente que, a pesar de este resultado, cumplía al menos 3 puntos en la escala de Leipzig. Se han descrito posibles causas para la no detección de mutaciones en pacientes con un diagnóstico establecido claro como el nuestro, entre las que se incluyen que las mutaciones no detectadas estuvieran en regiones intrónicas (que en algunos estudios genéticos no son estudiados), que algunas mutaciones intrónicas o silenciosas catalogadas como benignas pudieran afectar a la función de la proteína, o mecanismos no conocidos que afecten a la expresión del gen ATP7B (155). En el presente trabajo se han evidenciado hasta 14 tipos de mutaciones distintas en los 25 pacientes en los que se solicitó el estudio genético, lo que muestra una gran diversidad y a la vez impide poder practicar pruebas de significación estadística para poder comparar las mutaciones entre sí. Debemos destacar que gran parte de los pacientes a los que no se le realizó el estudio genético fueron diagnosticados hace décadas (cuando no estaba disponible este procedimiento), y que algunos de ellos han fallecido; no obstante, en algunos casos con diagnóstico dudoso se solicitó el estudio genético para confirmación transcurridos los años, en algunos pacientes incluso tras muchos años del diagnóstico inicial. Una de las mutaciones más frecuentemente detectadas en la Región de Murcia fue la mutación c1934 T>G pMet645Arg, que es la más frecuente en España

según algunos autores (26), y fue detectada en 6 individuos, todos ellos heterocigotos. La mutación c562 C>T pGln188Stop fue registrada en 4 pacientes homocigotos y en 2 heterocigotos, todos ellos procedentes de localidades cercanas entre sí situadas en la Vega Alta (Blanca), Vega Media (Ceutí), en Molina de Segura y en Abanilla. Esta mutación parece especialmente característica en estas comarcas de la Región de Murcia, en la que es, al menos, tan frecuente como la anterior, que está descrita como la más predominante en España (Met645Arg). Algunas de las mutaciones encontradas en la Región de Murcia han sido vinculadas con presentaciones clínicas determinadas: las mutaciones como His1069Gln, muy prevalente en algunas zonas de Europa central (151,158,159) y que se ha vinculado a un fenotipo neurológico de inicio tardío en mujeres (160) se encontró en 2 pacientes hermanas, ambas en homocigosis, una de ellas con presentación inicial con síntomas neuropsiquiátricos. La mutación Met645Arg, que es frecuente en judíos Ashkenazi (161) y entre la población española (26) ha sido vinculada con presentación en forma de FHF (155). En ninguno de los 3 casos con presentación en forma de hepatitis fulminante de nuestra serie se objetivó esta mutación. El espectro de mutaciones descritas en este estudio puede ayudar a mejorar las estrategias de detección precoz y el diagnóstico prenatal en el futuro. Además, el análisis genético realizado en estos pacientes ha contribuido a alcanzar un diagnóstico definitivo en casos dudosos.

### **Evolución clínica**

En la mayor parte de los pacientes de nuestro estudio tanto la clínica neurológica como la clínica hepática se mantuvieron estables (ver **Tabla 79**). Los criterios de empeoramiento o mejoría se basaron en la evolución analítica de marcadores hepáticos, aparición de complicaciones de la cirrosis hepática o de la hipertensión portal, o la nueva aparición, progresión o mejora de los síntomas neurológicos. Nuestros datos contrastan con los de otros estudios que muestran tendencia a la mejoría tanto en clínica neurológica como en clínica hepática, como el estudio de Heidelberg de 2007: en este trabajo tanto la clínica neurológica como la hepática se valoró mediante escalas predefinidas, con las cuales se objetivó el empeoramiento o la mejoría clínica (138). Al analizar la serie austriaca de 2014, se pudo observar un predominio de pacientes con recuperación completa o mejoría, no diferenciando entre clínica hepática o neurológica. En dicho estudio no se especifica de forma detallada los criterios de empeoramiento o estabilidad (144). En el estudio checo de 2010 también hay una elevada proporción de pacientes que quedan asintomáticos o mejoran clínicamente. En esta publicación se utilizó la escala de

clasificación de la enfermedad de Wilson (WDRS) para valorar empeoramiento o mejora de la clínica neuropsiquiátrica, mientras que el empeoramiento o mejoría de la clínica hepática se basó en la mejoría analítica de enzimas hepáticas, bilirrubina, coagulación o la desaparición de la ascitis (140). Debemos tener en cuenta que las diferencias en los datos entre las publicaciones pueden verse principalmente condicionadas por los distintos criterios mencionados a la hora de definir empeoramiento, mejoría o estabilidad, que son muy diferentes entre las series, dado que hay autores que podrían considerar mejoría en pacientes en los que se ha conseguido estabilidad, lo cual puede explicar las diferencias observadas entre nuestro estudio y el resto. Una vez más el grado inicial de la enfermedad condiciona la evolución, mejorando cuanto más precoz sea la EW.

**Tabla 79. Evolución clínica de la EW en nuestra serie y en las principales series internacionales.**

	<b>Región de Murcia (2019)</b>	<b>Beinhardt (144) (Austria 2014)</b>	<b>Merle (138) (Heidelberg 2007)</b>	<b>Bruha (140) (República Checa 2010)</b>
<b>Evolución</b>	<b>Hepática:</b> mejor 14 % estable 58 % peor 28 %	<b>Global</b> Recuperación 26 % mejor 24 % estable 25 % peor 15 %	<b>Hepática:</b> mejor 79 % estable 8,4 % peor 12,6 %	<b>Hepática:</b> Recuperación 62,7 % mejor 19,6 % estable 13,7 % peor 4 %
	<b>Neurológica:</b> mejor 12 % estable 70 % peor 18 %		<b>Neurológica:</b> mejor 53,5 % estable 22,4 % peor 24,1 %	<b>Neurológica:</b> recuperación 10,9 % mejor 58,2 % estable 27,3 % peor 3,6 %

## Tratamiento

La mayor parte de los pacientes de este estudio recibieron tratamiento inicial con D-Penicilamina, mientras que la trientina y las sales de Zn fueron utilizadas en menor proporción. La dosis de D-Penicilamina más usada fue 500 mg diarios, que es sensiblemente inferior a la dosis recomendada en adultos (1000-2000 mg/día), probablemente porque fue una dosis frecuentemente pautaada en pacientes menores de 18 años, en los que se suele utilizar aproximadamente 20 mg/kg/día. En pacientes mayores de esta edad se utilizaron más frecuentemente dosis superiores a 1000 mg. En la fase de mantenimiento el tratamiento más utilizado también fue la D-Penicilamina en monoterapia o en combinación, aunque en menor frecuencia que en la fase inicial. Las sales de Zn fueron utilizadas en el 37,5 % de casos sumando monoterapia o tratamiento

en combinación, destacando su utilización en los diagnosticados siendo mayores de 18 años, que recibieron este tratamiento en fase de mantenimiento en el 70 % de los casos. En la serie española de Rodríguez también predomina el uso de D-Penicilamina como tratamiento inicial, mientras que el 10 % recibieron sales de Zn. En la fase de mantenimiento descendió de forma importante la proporción de pacientes tratados con D-Penicilamina, mientras que más de la mitad recibieron sales de Zn como tratamiento de segunda línea (157). Los porcentajes de esta serie española se encuentran cercanos a los datos de nuestro estudio. En otras series internacionales también se observa un predominio inicial de D-Penicilamina, mientras que al final de la fase de seguimiento la proporción de uso de la misma es menor que en nuestro trabajo, aumentando el uso de trientina y sales de Zn (138). En la serie de Arabia Saudí también predomina la D-Penicilamina sobre las sales de Zn, sin especificar las proporciones de tratamiento en cada fase (141) (ver **Tabla 80**). Debemos tener en cuenta que, dependiendo del grado de evolución que presente la enfermedad en el momento diagnóstico, estará más indicada la utilización de un tipo de tratamiento u otro. Si en los próximos años aumenta la proporción de pacientes diagnosticados en estadios asintomáticos es esperable que aumente la utilización de sales de Zn. Otro factor que podría condicionar futuros cambios en los tratamientos es la implantación de forma más generalizada del tetratiomolibdato de amonio, un tratamiento quelante prometedor y efectivo.

**Tabla 80. Tratamientos iniciales y en fase de seguimiento en los pacientes con EW en nuestra serie y en algunas de las principales series.**

	<b>Tratamiento Inicial</b>	<b>%</b>	<b>Tratamiento Seguimiento</b>	<b>%</b>
<b>Región de Murcia (2019)</b>	D- Penicilamina	83,3%	D- Penicilamina	54,2%
	Trientina	6,3 %	Trientina	8,3 %
	Sales de Zn	4,2 %	Sales de Zn	25 %
	Sales de Zn + trientina	2,1 %	Sales de Zn	8,3 %
	D-Penicilamina + sales Zn	4,2 %	+ trientina	
			D-Penicilamina + sales Zn	4,2 %
<b>Merle (138) (Heidelberg 2007)</b>	D-Penicilamina	84 %	D-Penicilamina	39 %
	Trientina	6 %	Trientina	28 %
	Sales de Zn	8 %	Sales de Zn	28 %
<b>Al Fadda (141) (Arabia Saudí 2012)</b>	D-Penicilamina	81,7%		
	Trientina	15,5%		
	Sales de Zn	45,1%		
<b>Rodríguez (157) (Valencia 2012)</b>	D-Penicilamina	90 %	D-Penicilamina	28 %
	Sales de Zn	10 %	Sales de Zn	55 %

El tipo de tratamiento pautado al paciente resulta de gran importancia, y generalmente va a depender del tipo de presentación clínica, el grado de hepatopatía y la edad del paciente, entre otros factores. Por ejemplo, en pacientes diagnosticados mediante cribado que vayan a comenzar tratamiento quelante se puede modificar la progresión natural de la enfermedad evitando el desarrollo de manifestaciones neurológicas (155). Dado que casi la mitad de los pacientes a los que se practicó biopsia hepática presentaban cirrosis, resulta lógico que la mayor parte de pacientes recibieran tratamiento quelante en lugar de sales de Zn. Además, algunos pacientes fueron diagnosticados antes del establecimiento de las sales de Zn como una opción de tratamiento estándar para pacientes asintomáticos. El estudio serbio comparó la supervivencia en pacientes tratados con D-Penicilamina y con sales de Zn, no apreciando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (139). Los aspectos relacionados con la adherencia al tratamiento, y que podrían justificar algunos casos de empeoramiento clínico, no han sido evaluados en este estudio.

## **COMPROBACIÓN DE HIPÓTESIS**

### **SEXO Y EDAD**

#### **Sexo**

Al analizar los tipos de presentación clínica en función del sexo, encontramos que en nuestro estudio hay una discreta mayor proporción de pacientes varones con presentación hepática que mujeres, mientras que la proporción de pacientes con presentación neurológica es mayor en mujeres que en varones: en ambos casos coincide con los datos del estudio checo (140), pero contrasta con otros estudios como el austriaco (144). Para confirmar o desmentir estos datos será necesaria la realización de futuros estudios con mayor número de pacientes.

#### **Edad**

Se ha detectado mayor prevalencia de DM en los pacientes que son diagnosticados siendo mayores de 18 años, aunque se trata de una patología cuya prevalencia resulta esperable que aumente con la edad. No existen datos en la literatura de asociación entre la EW y la DM, aunque sí se ha visto asociación con otras manifestaciones endocrinológicas como el hipoparatiroidismo (68).

También se ha detectado una mayor prevalencia de encefalopatía hepática en la exploración física entre los pacientes diagnosticados siendo mayores de 18 años. Dado que la encefalopatía hepática es una complicación de la cirrosis hepática resulta esperable que se encuentre como hallazgo más frecuente en los pacientes con una enfermedad de más años de evolución, que haya condicionado un insulto hepático mantenido durante más tiempo, y por lo tanto, que nos encontremos ante una hepatopatía en fase más avanzada.

Según algunos autores (138,144) los pacientes con clínica hepática van a presentar el inicio de los síntomas y a ser diagnosticados en etapas más precoces comparado con los pacientes con predominio de clínica neurológica. Al analizar la clínica predominante al diagnóstico en nuestra serie observamos una proporción de pacientes con clínica hepática muy próxima al comparar los diagnosticados siendo menores (55,9%), y mayores de 18 años (53,3 %). La presentación neurológica es superior en los diagnosticados siendo mayores de 18 años, datos que coinciden con otros estudios, y con el postulado de que los pacientes con clínica neurológica tienden a ser diagnosticados más tardíamente (138).

Según los resultados analíticos, se detectaron valores iniciales (previos al inicio de cualquier tratamiento) más elevados de GOT, GPT y FA en los pacientes diagnosticados siendo menores de 18 años que en los mayores, lo cual puede ir relacionado con la mayor proporción de casos con presentación hepática en menores de edad, como se ha comentado anteriormente, aún en etapas asintomáticas.

## CLÍNICA

### **Presentación clínica predominante**

En el presente estudio más de la mitad de los pacientes presentó una clínica inicial hepática pura, seguido en frecuencia por la clínica neurológica pura. La clínica mixta (hepática y neurológica) fue la forma menos frecuente. Un 12,2 % de los pacientes fueron diagnosticados en estados asintomáticos: resulta esperable que con los avances diagnósticos y el screening mediante estudio genético de familiares directos esta proporción de pacientes diagnosticados en estadios presintomáticos aumente en los próximos años. En las series españolas recientes también se aprecia un predominio de la presentación hepática en intervalos que oscilan desde 50 % de casos (157) hasta el 88,8 %, muy por encima de la que exponemos en este trabajo (26). La mayor parte de las series internacionales también muestran un predominio de la clínica hepática, con



porcentajes que oscilan desde el 54,4 % de la serie árabe al 69,9 % de la serie china (138,141,142,144). Cabe destacar el contraste de los resultados con la serie de India que muestra un predominio de presentación neurológica muy marcado (31), a diferencia de lo que sucede en las series europeas y españolas como la nuestra donde suele predominar la clínica hepática, y que se debe a que los datos proceden principalmente de servicios de neurología. Por lo tanto la clínica predominante de las series publicadas sobre EW es la hepática, excepto cuando se introduce el sesgo de ser analizadas por un servicio de neurología como en la serie india (31), donde la mayor parte de los pacientes presentan clínica neurológica (ver **Tabla 81**). Debemos destacar que en nuestro estudio la mayor parte de los pacientes con presentación neurológica habían desarrollado cirrosis hepática (3 pacientes cirróticos con presentación neurológica frente a uno no cirrótico en fase inicial, y 7 pacientes cirróticos frente a uno no cirrótico según el resultado de la biopsia en la fase de seguimiento), lo cual refleja lo ya comentado previamente: los pacientes con clínica neurológica suelen asociar una enfermedad hepática crónica, en muchos casos en fase de cirrosis, a pesar de que en ocasiones sus únicas manifestaciones clínicas sean síntomas neurológicos.

**Tabla 81. Presentación clínica de los pacientes con EW en nuestra serie y en algunas de las principales series.**

Clínica	Región de Murcia (2019)	Beinhardt (Austria 2014) (144)	Merle (Alemania 2007) (138)	Rodríguez (Valencia 2012) (157)	Al Fadda (Arabia S. 2012) (141)	Taly (India 2014) (31)	Lin (China 2014) (142)
Hepática	55,1 %	61 %	58,9 %	50 %	54,4 %	14,9%	69,9 %
Neurológica	16,3 %	27 %	33,7 %	25 %	16,9 %	71,5%	20,3 %
Mixta	10,2 %	-	-	15 %	-		
Asintomáticos	12,2 %	10 %	15,9 %	10 %	15,5 %		
FHF	6 %	8 %	4,9 %	5 %	22,5 %		29 %

La variabilidad en las formas de presentación y evolución concuerda con la hipótesis patogénica expuesta hace varias décadas según la cual habría casos de aparición fatal (hepáticos fulminantes o hemolíticos) durante los primeros años de vida, y en edades más avanzadas aparición de casos crónicos, ya sea con predominio hepático o neurológico, en aquellos individuos que no habían presentado casos fatales en la infancia (162).



En nuestro estudio la presencia de anillo de KF se ha detectado en pacientes con marcado predominio de presentación neurológica, frente a la menor frecuencia en presentación hepática, aunque las diferencias no resultaron estadísticamente significativas, probablemente debido a que nuestra muestra es reducida. Es lógico encontrar esta mayor frecuencia en presentación neurológica dado que el depósito de Cu en la membrana de Descemet es un reflejo del depósito que también se produce en los ganglios basales del cerebro, lo que condiciona la clínica neurológica. En otras publicaciones estas diferencias han sido más evidentes (138,144), probablemente debido a que presentaban un tamaño poblacional superior al de nuestra serie (ver **Tabla 82**).

**Tabla 82. Pacientes con EW que presentan anillo de KF según el tipo de presentación clínica en nuestra serie y en algunas de las principales series.**

	Clínica	Región de Murcia (2019)	Merle (138) (Heidelberg 2007)	Bruha (140) (República Checa 2011)	Beinhardt (144) (Austria 2014)
<b>Anillo de KF+</b>	Hepática	34,6 %	52,1 %	24 %	28 %
	Neurológica	62,5%	85,5 %	71 %	82 %

La presencia de antecedentes familiares de FHF sugiere que la mutación presente en dicha familia puede ser grave. En nuestra serie hubo 3 pacientes que presentaron un FHF. En dos de estos pacientes se había realizado estudio genético: uno de los pacientes era homocigoto para la mutación IVS4-1G>A, y otro heterocigoto para las mutaciones c.331 C>T pGln111Stop y c.3359 T>ApLeu1120Ter. En otros estudios se han observado porcentajes de presentación fulminante que varían desde un 4,9 % en el estudio alemán de Merle (138) a un 22,5 % el estudio de Arabia Saudí (141) (ver **Tabla 81**). Es muy probable que la agresividad de las mutaciones genéticas predominantes en cada región condicionen la proporción de casos en forma de FHF. En nuestro estudio se ha detectado en los pacientes con presentación neurológica valores de Cu sérico inicial superior a los pacientes con clínica hepática ( $p=0,008$ ); sin embargo, en otros estudios no se han detectado diferencias en los valores de Cu sérico entre los pacientes con presentación hepática, neurológica y los asintomáticos (138). En el estudio indio de 2007, en el que predominan los casos con clínica neurológica, el Cu sérico se encontró incrementado en menos del 2 % de los pacientes y no se diferencia entre los distintos tipos de presentación (31). Para aclarar estos resultados será necesaria la realización de nuevos estudios con tamaños poblacionales más numerosos. Los valores de GPT inicial y GPT final son superiores en

el grupo de pacientes con clínica hepática que en los que presentan clínica neurológica ( $p=0,033$  y  $p=0,004$  respectivamente). En nuestra serie la elevación de enzimas hepáticas fue el motivo de consulta más frecuente, destacando de forma importante sobre los demás. Sin embargo, en otros estudios como el checo se analizan los valores de GPT en función de distintos tipos de presentación, y no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (140), aunque en este trabajo se describe una buena respuesta al tratamiento en los pacientes con clínica hepática (hasta un 82 % quedan asintomáticos), por lo que los valores de GPT finales no se encontrarían especialmente elevados. El estudio que presentamos incluyó mayoritariamente pacientes procedentes de servicios de aparato digestivo en comparación con otras cohortes de servicios de neurología, lo que puede suponer una limitación para extraer conclusiones. No obstante, una alta proporción de pacientes con EW en nuestra región han sido diagnosticados en servicios de aparato digestivo, por encima de otros servicios como pediatría o neurología, independientemente de la afectación neurológica, que es menos frecuente que la hepática salvo en cohortes seleccionadas.

### **Cirrosis**

En nuestro estudio, en los pacientes cirróticos son más frecuentes algunos síntomas como el temblor, la disartria o alteraciones del movimiento, o signos como el anillo de KF, detectados con mayor frecuencia que en el grupo de no cirróticos. Aunque estos hallazgos están generalmente más vinculados a una presentación neurológica, en nuestro caso pueden ser manifestaciones de una enfermedad en fase avanzada, en la que ya se ha desarrollado una cirrosis hepática, además de presentar afectación de ganglios basales que condiciona la aparición síntomas neurológicos. Además, han presentado con mayor frecuencia ascitis o hemorragia digestiva, que son complicaciones esperables de la cirrosis hepática con hipertensión portal. En estudios previos se ha señalado como un importante predictor de gravedad la presencia de cirrosis hepática en el momento del diagnóstico (144). Cerca del 50 % de los pacientes con síntomas neuro-psiquiátricos presentan hepatopatía crónica en forma de fibrosis avanzada o cirrosis hepática (21) . En las series internacionales, el porcentaje de aparición de la cirrosis hepática en las distintas formas de presentación varía, no existiendo unanimidad en cuanto a qué forma de presentación se asocia con más frecuencia con cirrosis hepática (ver **Tabla 83**).

**Tabla 83. Pacientes cirróticos según el tipo de presentación clínica en nuestra serie y en series internacionales.**

	<b>Clínica</b>	<b>Región de Murcia (2019)</b>	<b>Bruha (140) (Rep. Checa 2010)</b>	<b>Beinhardt (144) (Austria 2014)</b>
<b>Cirrosis %</b>	Hepática	75 %	39 %	62 %
	Neurológica	25 %	60 %	50 %
	Asintomática		30 %	

En nuestro trabajo, en los pacientes cirróticos se han detectado valores de Cu sérico inicial, Cu en orina de 24 horas inicial, y valores de Cu libre inicial superiores comparando con los pacientes no cirróticos. Esto podría significar que estos pacientes que presentan una cupruria y Cu sérico libre más elevados también van a presentar una evolución hepática más agresiva, con mayor tendencia al desarrollo de cirrosis hepática: de confirmarse esta asociación en futuros estudios podría plantearse seleccionar a pacientes que presenten una elevación muy marcada de estos parámetros para un seguimiento más estrecho. No hemos encontrado publicaciones en las que se valore el Cu sérico total o Cu sérico libre en función de la presencia o no de cirrosis hepática. Posiblemente, el hallazgo de mayores valores iniciales de Cu sérico y cupruria en los pacientes cirróticos refleje una mayor carga de Cu en estos pacientes durante más tiempo que ha terminado condicionando el desarrollo de una cirrosis. En el grupo de pacientes no cirróticos son superiores los valores de GPT inicial. Posiblemente la explicación de una GPT más elevada en nuestros pacientes en fase no cirrótica se deba a una fase de hepatitis crónica activa inicial, produciéndose un descenso en la actividad inflamatoria al alcanzar la fase de cirrosis. Estos datos no se han confirmado en otros estudios como el checo, que analiza los valores de GPT en varios grupos, no encontrando diferencias entre pacientes con cirrosis hepática (tanto en el grupo con clínica hepática pura como mixta) y pacientes no cirróticos (140). Posiblemente estas discordancias puedan esclarecerse con nuevos estudios con tamaños muestrales mayores que valoren la evolución analítica de las enzimas hepáticas.

## EVOLUCIÓN

### **Evolución analítica**

En nuestro estudio, al comparar determinados valores analíticos en la fase de seguimiento con sus respectivos valores iniciales observamos que, tras estar expuesto a los distintos tratamientos, los valores de Cu sérico total y Cu sérico libre fueron inferiores a los valores iniciales. También se objetivó un descenso en los valores de GPT, GGT y FA en la fase de seguimiento comparado con sus respectivos valores iniciales. Estos datos confirman la efectividad de los tratamientos para conseguir un descenso de Cu sérico y una disminución en los valores de enzimas hepáticas de citolisis y colestasis, y por lo tanto atenuar el insulto hepático mantenido que se produce en la EW. Existen pocos estudios que realicen un análisis de la evolución analítica. En un estudio español se comparan valores iniciales y finales de GPT en dos grupos: un grupo tratado con D-Penicilamina con cifras basales alteradas, y otro con trientina, consiguiendo una normalización de cifras en ambos grupos (157).

## **V.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN EL CONJUNTO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ENFERMEDAD DE WILSON**

### **V.2.1. POBLACIÓN GLOBAL**

Los datos de publicaciones previas que comparan la supervivencia de los pacientes diagnosticados de EW con poblaciones sanas son conflictivos debido al número limitado de pacientes que suelen incluir o a que muchos han llevado un corto periodo de seguimiento. El presente estudio, que tuvo un seguimiento de cerca de 14 años de media, y en el que fallecieron un 14 % de los pacientes, presentó un porcentaje muy próximo al observado en otros estudios con un número de pacientes mayor para un periodo de seguimiento parecido (144). Varios estudios europeos revelan que las tasas de supervivencia en la población de pacientes con EW se encuentran disminuidas frente a la población general de sus respectivos países (137,144). Por ello podemos afirmar que la EW es una patología que produce una disminución de la esperanza de vida, lo que justifica que deba ser investigada activamente, fundamentalmente en familiares de primer grado de pacientes afectados.

### **V.2.2. ANÁLISIS POR SEXOS Y EDAD DE DIAGNÓSTICO**

No se aprecian diferencias significativas en la supervivencia entre ambos sexos. Tan solo en el estudio serbio se sugiere un mejor pronóstico en varones, pero las diferencias no resultaron estadísticamente significativas (139). En nuestro estudio, si se comparan los dos grupos de edad de diagnóstico (menores y mayores de 18 años) no se observan diferencias estadísticamente significativas, posiblemente debido al escaso número de pacientes. En el estudio serbio asocian un mejor pronóstico en pacientes diagnosticados siendo menores de 25 años frente a los diagnosticados a edades más avanzadas (139). Estas posibles diferencias deberán ser aclaradas en futuros estudios con mayor número de pacientes, dado que es una limitación extraer conclusiones con series que incluyen pocos pacientes.

### **V.2.3. ANÁLISIS CIRROSIS**

Si comparamos la supervivencia de los pacientes que presentaron cirrosis hepática frente a los que no la presentaban no se observaron diferencias, aunque existe una tendencia a una mayor supervivencia de los pacientes no cirróticos. Estos datos se explican por el bajo número de paciente analizados, por lo que es posible que en futuros estudios se puedan confirmar diferencias. En el estudio austriaco la supervivencia acumulada a 20 años fue peor en pacientes con cirrosis hepática al diagnóstico que en los no cirróticos. Además, la cirrosis hepática en el diagnóstico fue el mejor predictor de muerte y de necesidad de TOH (144). De dicho datos podemos deducir que la cirrosis, que supone una fase evolucionada de la EW, va a condicionar un descenso en la esperanza de vida de los pacientes que la presentan.

### **V.2.4. ANÁLISIS POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA**

En el análisis por tipo de presentación clínica inicial encontramos que no existen diferencias entre los pacientes con presentación clínica hepática pura y los pacientes con presentación neurológica pura. En otras series internacionales más numerosas tampoco se han encontrado diferencias en mortalidad entre los distintos tipos de presentación (141,144).

### **V.3. ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD: ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE**

En nuestro estudio, el análisis univariante de factores predictivos de mortalidad mostró relación con la disartria, los valores de plaquetas y el TOH. Tras realizar un análisis multivariante la única variable que resultó ser un factor predictivo de mortalidad fue el TOH. Esto es resultado de que los pacientes que requieren un TOH, mayoritariamente, han llegado a un estadio muy avanzado de la patología, ya sea en forma de presentación aguda como FHF, o en forma de cirrosis hepática con sus complicaciones. El TOH es un procedimiento agresivo, con un riesgo de complicaciones importantes a corto y largo plazo que pueden conducir al fallecimiento. Sin embargo, en fases muy avanzadas de la EW el TOH supone la única alternativa para intentar prolongar la supervivencia, que según algunos estudios puede incrementarse con el TOH (144). Por ello, podemos deducir que el resultado de nuestro estudio no supone que el TOH sea el causante del aumento de la mortalidad, sino más bien que los pacientes que han requerido un TOH son los que presentaron una clínica más agresiva, que habría conducido al fallecimiento en la mayoría de casos que no se hubieran sometido al TOH. Además, debemos tener en cuenta que los 7 pacientes fallecidos en nuestra serie no suponen un número muy elevado, pero 5 de ellos habían sido trasplantados hepáticos, por lo que en el resto de pacientes no sometidos a TOH la mortalidad fue muy baja (2 fallecidos de 34 pacientes no trasplantados), debido a que en ellos la presentación clínica fue menos agresiva.

En otros estudios, como en la serie francesa, variables como el sexo masculino, la insuficiencia renal previa al TOH o la indicación por clínica neurológica se asociaron a una tasa de supervivencia más pobre en el análisis univariante, aunque no de forma estadísticamente significativa en el análisis multivariante, que refleja que los pacientes sometidos a TOH en periodos más recientes tienen un mejor pronóstico (151). En el estudio de Cheng se describe relación de la supervivencia con las variables puntuación MELD ( $p=0,01$ ), el status UNOS (soporte en UCI) ( $p=0,01$ ), y la afectación neurológica ( $p=0,043$ ), mientras que el análisis multivariante identificó como factores independientes a los dos primeros (130). De nuevo, serán necesarios nuevos estudios que incluyan un mayor número de pacientes para poder confirmar qué variables suponen un aumento claro del riesgo de mortalidad.

## V.4. ANÁLISIS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ENFERMEDAD DE WILSON SOMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO

### V.4.1. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS

#### Socio-demográfico

16 de los pacientes incluidos en nuestra serie recibieron un TOH, el primero de los cuales se realizó en 1988. El 75 % de los trasplantados eran varones. Otras grandes series internacionales de TOH en EW muestran tamaños poblacionales desde 32 (128) hasta 570 pacientes en el estudio de la *American Society of Transplantation* (150). Aunque en estos dos trabajos mencionados son específicamente de TOH en donante vivo, podemos comparar los datos de los pacientes receptores de órgano, observando que en ambos la edad media a la que los pacientes son trasplantados es menor que en nuestra serie ( $28,8 \pm 15,6$  años). Ocurre de igual forma con otras series internacionales que incluyen una mayor proporción de pacientes pediátricos que la nuestra (ver **Tabla 84**).

**Tabla 84. Número de pacientes con EW y edad media a la que se practica el TOH en nuestra serie y en las principales series**

	n (V/M)	Edad media TOH (años)
<b>Región de Murcia (2019)</b>	16 (12/4)	$28,8 \pm 15,589$
<b>Sevmis (149) Serbia(2008)</b>	24 (7/17)	$15,6 \pm 9,9$
<b>Cheng (130) (China 2009)</b>	36 (8/28)	-
<b>Yoshitoshi (128) (Kyoto 2009)</b>	32 (15/17)	$16 \pm 3,9$
<b>Arnon (150) (USA 2011)</b>	570	Niños: $14,38 \pm 3,29$ Adultos: $31,72 \pm 10,79$
<b>Guillaud (151) (Francia 2014)</b>	121 (41/59)	-
<b>Pfister(152) (Europa 2018)</b>	338 (143/194)	14 (IQR 11,2 – 16,1)
<b>(SERIE INFANTIL)</b>		

V: varón. M: mujer.

#### Antecedentes clínicos

En nuestros pacientes se observó una elevada proporción de complicaciones de la cirrosis hepática como motivo de consulta, lo cual podemos relacionar con un diagnóstico

en fases avanzadas de la patología. Los motivos de consulta más frecuentes de cara al diagnóstico inicial en nuestro estudio se comparan con datos de la serie francesa en la siguiente tabla (ver **Tabla 85**). En dicho estudio se observaron porcentajes muy próximos a los que muestra nuestro trabajo (151), la mayor parte de ellos compatibles con una EW en fase evolucionada, que revela que las características y los estadios evolutivos de los pacientes en ambas series son muy parecidos, a pesar de la enorme diferencia en el número de pacientes incluidos en ambos estudios.

**Tabla 85. Motivos de consulta iniciales en los pacientes con EW posteriormente sometidos a TOH en nuestra serie y en la serie francesa.**

	<b>Aumento GPT / GOT</b>	<b>Ascitis</b>	<b>Hemorragia digestiva</b>	<b>Síntomas neuroológicos</b>
<b>Región de Murcia (2019)</b>	68,8 %	43,8 %	25 %	37,5 %
<b>Guillaud (Francia 2014)(151)</b>	83,47 %	68 %	12 %	24 %

### **Presentación clínica**

Resulta destacable que en nuestra serie tan solo en 3 casos (18,75 %) la indicación del TOH fue por un FHF, cifra sensiblemente inferior a la que se observa en otros estudios. En algunas publicaciones previas se describe un predominio del sexo femenino entre los casos de FHF por EW, aunque no existe una explicación clara para ello (150). Sin embargo, en nuestra serie los pacientes trasplantados por FHF fueron 2 varones y una mujer. Resulta difícil extraer conclusiones de por qué el porcentaje de presentación fulminante es tan inferior a otras series, aunque probablemente esté en relación con que nuestra muestra es muy escasa. En el estudio francés un 53 % de los pacientes trasplantados presentaban un FHF o subfulminante, muy superior a la de nuestro estudio, destacando que el 71 % de casos se dio en mujeres (151). En series asiáticas con tamaños poblacionales no muy elevados los porcentajes de presentación de FHF también varían, como en la serie china, con sólo 2 casos (5,5 %) (130), o en la serie japonesa, en la que un 65,6 % de TOH fueron debidos a un FHF (128) (ver **Tabla 86**). Es probable que estas cifras se vean condicionadas por las características de los diferentes sistemas sanitarios, por la dificultad de acceso a un TOH de forma urgente en caso de FHF, y por la proporción de pacientes diagnosticados que pudiera tener acceso al mismo. Las indicaciones de TOH en pacientes con presentación neurológica que no habían



respondido al tratamiento previo siguen siendo controvertidas. En algunos estudios se ha observado un peor pronóstico en pacientes con presentación mixta hepática y neurológica o neurológica pura frente a una presentación hepática pura (111,151). En nuestro estudio 2 pacientes presentaban una clínica pura neurológica, de las cuales una falleció tras varias complicaciones poco después del TOH, y en un caso una clínica mixta neuro-psiquiátrica muy avanzada que no experimentó mejora significativa tras el TOH, aunque nuestra muestra es demasiado escasa para extraer conclusiones.

**Tabla 86. Proporción de paciente según cada tipo de presentación clínica inicial y de FHF en nuestra serie y en series internacionales.**

	<b>Clínica Inicial</b>	<b>FHF</b>
<b>Región de Murcia (2019)</b>	Hepática 50 % Neurológica 14,3 % Hepática + neurológica 28,6 % Neurológica + Psiquiátrica 7,1 %	18,75 %
<b>Cheng (130) (China 2009)</b>	Hepática 94,4 % Mixtos 41,7 %	5,5 %
<b>Guillaud (151) (Francia 2014)</b>	Hepática 41 % Neurológica 6 %	53 %
<b>Yoshitoshi (128) (Kyoto 2014)</b>	Hepática 21,87 % Mixta 12,5 %	65,6 %
<b>Arnon (150) (2002-2008) (USA 2011)</b>	-	Niños: 80,3 % (41/51)  Adultos 52,1 % (62/119)

### Pruebas diagnósticas

En el presente estudio, la mayoría de los pacientes trasplantados a los que se había realizado una biopsia hepática previa mostró una histología compatible con cirrosis hepática, superando el 80 % de casos en la fase de seguimiento previa al TOH. La cirrosis hepática fue un hallazgo unánime en todas las mujeres que se trasplantaron,

pero no se encontró en todos los varones. Además, dos terceras partes del total de los pacientes con cirrosis hepática requirieron un TOH, frente al 18,2 % que lo requirió en el grupo que no presentaba cirrosis hepática. Esto refleja que los pacientes con EW cirróticos requirieron un TOH en una proporción muy superior a los pacientes no cirróticos. La elevada proporción de pacientes trasplantados con cirrosis hepática y la proporción tan baja de pacientes con presentación fulminante en nuestra serie hace que nuestros datos difieran mucho de otros estudios. En la **Tabla 87** se pueden comparar los datos de nuestra serie con los de otros estudios internacionales.

**Tabla 87. Proporción de pacientes con cirrosis hepática previa al TOH en nuestra serie y en series internacionales.**

	Región de Murcia (2019)	Sevmis (149) (Serbia 2008)	Cheng (130) (China 2009)	Guillaud (151) (Francia 2014)	Yoshitoshi (128) (Kyoto 2014)
<b>Cirrosis %</b>	83,3 %	70,83%	94,44 %	42,9 %	46,87 %
	(10/12)	(18/24)	(34/36)	(50/121)	(15/32)

### Evolución

En nuestro estudio, el 42,9 % de los pacientes trasplantados por clínica hepática habían presentado un empeoramiento previo en la misma, lo cual resalta el impacto de la progresión de la hepatopatía crónica como indicación de TOH en nuestros pacientes. Con respecto a la evolución de la clínica neurológica previa al TOH, en el presente estudio tan solo un 14,3 % de los pacientes presentaron empeoramiento de la misma, lo cual también refleja que la progresión de estos síntomas no representó una indicación frecuente que condicionara la inclusión en lista de espera de TOH. Además, en algunas series los resultados de los pacientes sometidos a TOH por indicación neurológica no han conseguido muy buenos resultados (111,151).

### Tratamiento previo al TOH

Entre los pacientes del presente estudio, el tratamiento más frecuentemente utilizado tanto en la fase inicial como en la fase de mantenimiento previo al TOH fue la D-Penicilamina (85,7 % y 78,6 % respectivamente). En la siguiente tabla se muestra la proporción de casos de utilización de D-Penicilamina en otras series, con porcentajes que oscilan desde 38,8 % (130), excepcionalmente bajo, hasta el 87 %

(151) (ver **Tabla 88**). La proporción tan elevada de uso de tratamiento quelante en nuestra serie y en las internacionales resulta lógica dado que nos encontramos ante pacientes con una presentación agresiva de la enfermedad, muchos de ellos cirróticos con mala evolución que han acabado requiriendo un TOH.

**Tabla 88. Utilización previa de D-Penicilamina en pacientes con EW sometidos a TOH en nuestra serie y en series internacionales.**

	<b>Utilización de D-Penicilamina (%)</b>
<b>Región de Murcia (2019)</b>	Fase inicial 85,7 % Fase mantenimiento 78,6 %
<b>Sevmis (149) (Serbia 2008)</b>	70,83 %
<b>Cheng (130) (China 2009)</b>	38,8 %
<b>Guillaud (151) (Francia 2014)</b>	87 %

## COMPROBACIÓN DE HIPÓTESIS

### EVOLUCIÓN

Al analizar la evolución de determinados marcadores analíticos observamos la repercusión del TOH en la tendencia hacia la normalización de muchos de ellos. Esto se relaciona con la mejoría de los parámetros que se encuentran alterados en el paciente con hepatopatía crónica o que son secundarios a la hipertensión portal, produciéndose una mejora tras el TOH en cifra de plaquetas, bilirrubina total, albúmina e INR. La primera de ellas mejorará de forma secundaria a un descenso de la hipertensión portal, mientras que las demás se normalizarán como consecuencia de la mejoría en la función hepatocelular. Esto es algo que se puede esperar en cualquier paciente trasplantado hepático por otra etiología que presente buena evolución clínica tras el mismo, y no solo en los pacientes sometidos a TOH por EW.

## **V.5. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ENFERMEDAD DE WILSON SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO.**

### **V.5.1. ANÁLISIS SUPERVIVENCIA TRAS EL TOH**

El TOH supone un tratamiento definitivo en la EW con afectación hepática avanzada al ser capaz de sustituir el órgano en el que reside el fallo que origina la patología por otro órgano sano. En estudios previos se ha descrito que los pacientes sometidos a TOH muestran un aumento de supervivencia media a largo plazo (150). Entre los pacientes trasplantados hepáticos de nuestro estudio, 5 casos (31,3 %) fallecieron y 11 casos (68,8 %) seguían vivos al cierre de la fase de seguimiento (12,98 años  $\pm$  8,16 años). Antes del primer año 3 pacientes habían fallecido y los 13 restantes (81,25%) continuaban vivos, manteniéndose todos ellos vivos a los 5 años, lo cual viene a reflejar que si se superan las posibles complicaciones de las fases iniciales tras el TOH, la evolución clínica y la supervivencia se mantenían en cifras adecuadas. En el estudio francés, las tasas de supervivencia fueron ligeramente superiores a las de nuestro estudio (ver **Tabla 89**). En la serie china la supervivencia también mostró mejores datos de supervivencia que los de la Región de Murcia, no encontrando diferencias entre géneros, detectando que la supervivencia de los pacientes con afectación mixta (hepática + neurológica) leve o moderada fue sutilmente menor que los que no tenían clínica neurológica, pero con diferencias estadísticamente no significativas (130)

En la **Tabla 89** se muestra las tasas de supervivencia a 1, 5 y 10 años en varios estudios, incluyendo un estudio multicéntrico europeo con pacientes pediátricos (152). En conclusión, varias series internacionales reflejan una peor evolución tras el TOH en los pacientes con clínica neurológica, aunque probablemente sean necesarios estudios con tamaños poblacionales mayores para poder confirmarlo, al igual que para esclarecer si realmente existen diferencias en cuanto a supervivencia debido al sexo.

**Tabla 89. Tasas de supervivencia en pacientes con EW tras el TOH a 1, 5 y 10 años en nuestra serie y en series internacionales.**

	Supervivencia a 1 año %	Supervivencia a 5 años %	Supervivencia a 10 años %
<b>Región de Murcia (2019)</b>	85,2 %	85,2 %	85,2 %
<b>Pfister (152) (Europa, 2019 SERIE INFANTIL)</b>	87 %	84 %	81 %
<b>Guillaud (151) (Francia 2014)</b>	89 %	87 %	87 %
<b>Arnon (150)</b>	General 88,3 %	General 87%	87 %
<b>(USA 2011)</b>	Niños 90,1 %	Niños 89 % Adultos 86 %	

Existen varias razones que justifican los buenos resultados que suelen presentar los pacientes sometidos a TOH por EW, entre las que destacan ausencia de recurrencia de la enfermedad y la baja prevalencia de CHC. No está claramente establecido si el depósito de Cu hepático protege frente a la degeneración neoplásica, pero además influyen otros factores como el corto periodo de evolución clínica o la edad temprana a la que se practica el TOH, que se asocia a menos comorbilidades, y que también parecen actuar como factores protectores (151,163).

#### **V.5.2. ANÁLISIS COMPARATIVO: PACIENTES SOMETIDOS A TOH FRENTE A PACIENTES NO SOMETIDOS A TOH**

En el análisis de supervivencia comparativo entre los pacientes con EW trasplantados hepáticos y los no trasplantados no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas. Se debe tener en cuenta que los pacientes que se incluyeron en lista de espera de TOH presentaban una hepatopatía avanzada que condiciona la supervivencia a corto y medio plazo, o que habían presentado un FHF que requería un TOH urgente. A pesar de ello, y del pobre pronóstico que habrían presentado estos pacientes de no haber recibido un TOH, al comparar la supervivencia en ambos grupos no existen diferencias significativas con los pacientes que no requirieron un TOH. Muchos de estos pacientes no trasplantados habían presentado una evolución menos agresiva que los trasplantados, lo que refleja que el TOH consigue buenos resultados en los pacientes

graves. Por ello, el TOH es considerado un tratamiento efectivo que consigue aumentar la supervivencia en pacientes con EW en fase avanzada. En el estudio austriaco se concluye que la tasa de supervivencia acumulada de 20 años sin TOH después del diagnóstico fue sustancialmente menor que la tasa de supervivencia de la cohorte general de pacientes con EW (0,78 frente a 0,92) (144). Esto refleja que en esta patología la esperanza de vida puede incrementarse con el TOH.

En 3 de nuestros pacientes (2 varones y una mujer) se realizó un TOH urgente por FHF, con excelente resultado en términos de supervivencia a largo plazo en los 3 casos. En el estudio francés, se ha visto un peor pronóstico en los pacientes trasplantados por FHF o subfulminante (151), datos que no coinciden con los de nuestro estudio, probablemente debido a que presentamos un número de pacientes con FHF muy escaso.

Por último, es importante destacar algunos aspectos de nuestro estudio que suponen debilidades y fortalezas. Debemos admitir sus limitaciones de cara a poder extraer conclusiones, dado que se trata de un estudio retrospectivo. Muchos de los pacientes fueron estudiados hace años, con la dificultad y limitaciones que esto implica de cara a la recogida de datos. Como ya se ha comentado anteriormente, en una enfermedad con tan baja prevalencia resulta casi imposible plantear estudios prospectivos, que otorgarían un mayor grado de evidencia. Además, en este estudio se incluyen un número de pacientes relativamente escaso, inferior al que muestran algunas de las mayores series internacionales. Hay algunos aspectos, como la adherencia a los distintos tipos de tratamiento, que no se han estudiado, lo cual también limita para obtener conclusiones relativas al tratamiento. Sin embargo, se trataría de la mayor serie española publicada, lo que nos debe hacer destacar su importancia, y permite conocer el comportamiento clínico de la EW en España. Todos los pacientes incluidos en el estudio llevan o han llevado seguimiento en la Región de Murcia, y dado que el número de pacientes que se incluyen es elevado teniendo en cuenta la población de la región, podemos asegurar que nos encontramos ante un retrato claro e inequívoco de las características clínicas y evolutivas de esta patología en nuestra comunidad.

---

## **VI. CONCLUSIONES**

---





## VI. CONCLUSIONES

1. La forma de presentación más frecuente de la EW es la derivada de la afectación hepática, y en particular la elevación de las enzimas hepáticas.
2. Los pacientes menores de 18 años al diagnóstico presentan cifras iniciales más elevadas de GOT, GPT y FA que los pacientes diagnosticados siendo mayores de esta edad.
3. Los pacientes con clínica inicial neurológica presentan valores de Cu sérico iniciales superiores a los pacientes con presentación hepática.
4. En los pacientes cirróticos se han detectado valores superiores de Cu sérico inicial, Cu en orina de 24 horas inicial y Cu libre inicial.
5. Los valores de Cu sérico total, Cu sérico libre, GPT, GGT y FA en fase de seguimiento, tras la exposición a los distintos tratamientos, son inferiores a sus respectivos valores iniciales.
6. La supervivencia de los pacientes con EW tras el tratamiento farmacológico o tras el TOH es excelente.
7. El haber requerido un TOH fue la única variable que resultó ser un factor predictivo de mortalidad.
8. Tras la realización del TOH se produce una elevación en los valores de plaquetas, albúmina y actividad de protrombina, y un descenso en los valores de bilirrubina total.
9. Las mutaciones genéticas de EW más frecuentemente detectadas en la Región de Murcia fueron c1934 T>G pMet645Arg y c562 C>T pGln188Stop, ambas detectadas en 6 pacientes.
10. La mutación c562 C>T pGln188Stop presenta una elevada frecuencia en la Región de Murcia. Los pacientes portadores de esta mutación proceden de zonas cercanas entre sí de la Vega Alta y Vega Media del Segura, Abanilla y Molina de Segura.
11. Los valores de Cu en orina de 24 horas tras estar expuesto al tratamiento son superiores en pacientes en tratamiento con D-Penicilamina.



---

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

---



## VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Roberts EA, Schilsky ML, American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. 2008 Jun;47(6):2089–111.
2. Lutsenko S, LeShane ES, Shinde U. Biochemical basis of regulation of human copper-transporting ATPases. *Arch Biochem Biophys*. 2007;463(2):134–48.
3. Nishito Y, Kambe T. Absorption Mechanisms of Iron, Copper, and Zinc: An Overview. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2018;64(1):1–7.
4. Clifford RJ, Maryon EB, Kaplan JH. Dynamic internalization and recycling of a metal ion transporter: Cu homeostasis and CTR1, the human Cu<sup>+</sup> uptake system. *J Cell Sci*. 2016 Apr 15;129(8):1711–21.
5. Hellman NE, Gitlin JD. Ceruloplasmin metabolism and function. *Annu Rev Nutr*. 2002;22:439–58.
6. Fatemi N, Sarkar B. Molecular mechanism of copper transport in Wilson disease. *Environ Health Perspect*. 2002;110 Suppl(Figure 1):695–8.
7. de Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp LWJ. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J Med Genet*. 2007;44(11):673–88.
8. Healy MD, Hall RJ, Chandra M, Tillu V, Chen K-E, Collins BM, et al. Structural insights into the architecture and membrane interactions of the conserved COMMD proteins. *Elife*. 2018;7:1–29.
9. Prohaska JR. Impact of copper limitation on expression and function of multicopper oxidases (ferroxidases). *Adv Nutr*. 2011 Mar;2(2):89–95.
10. Turnlund JR. Copper. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:286-299.
11. Harris ED. Copper. In: O'Dell BL, Sunde RA, eds. *Handbook of nutritionally essential minerals*. New York: Marcel Dekker, Inc; 1997:231-273.

12. Vashchenko G, MacGillivray RTA. Multi-copper oxidases and human iron metabolism. *Nutrients*. 2013 Jun 27;5(7):2289–313.
13. Johnson MA, Fischer JG, Kays SE. Is copper an antioxidant nutrient? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1992;32(1):1–31.
14. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain*. 1912;34:295-509.
15. Walshe JM. History of Wilson's disease: 1912 to 2000. *Mov Disord*. 2006 Feb;21(2):142–7.
16. Cumings JN. The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepato-lenticular degeneration. *Brain*. 1948 Dec;71(Pt. 4):410–5.
17. Mandelbrote BM, Stanier MW. Studies on copper metabolism in demyelinating diseases of the central nervous system. *Brain*. 1948 Jun;71(2):212–28.
18. Scheinberg IH, Gitlin D. Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Science*. 1952 Oct 31;116(3018):484–5.
19. Bearn AG, Kunkel HG. Biochemical abnormalities in Wilson's disease. *J Clin Invest*. 1952;31:616.
20. Frommer DJ. Defective biliary excretion of copper in Wilson's disease. *Gut*. 1974 Feb;15(2):125–9.
21. Easl. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012;56(3):671–85.
22. Rosencrantz R, Schilsky M. Wilson disease: Pathogenesis and clinical considerations in diagnosis and treatment. *Semin Liver Dis*. 2011 Aug;31(212):245–59.
23. Langner C, Denk H. Wilson disease. *Virchows Arch*. 2004;445(2):111–8.
24. Pfeiffer RF. Wilson ' s Disease. *Q J Med*. 2007;1(212):123–32.
25. Sandahl TD, Laursen TL, Munk DE, Vilstrup H, Weiss KH, Ott P. The Prevalence of Wilson disease. An Update. *Hepatology*. 2019 Aug 26;
26. Margarit E, Bach V, Gómez D, Bruguera M, Jara P, Queralt R, et al. Mutation analysis of Wilson disease in the Spanish population - Identification of a

- prevalent substitution and eight novel mutations in the ATP7B gene. *Clin Genet.* 2005;68(1):61–8.
27. Lo C, Bandmann O. Epidemiology and introduction to the clinical presentation of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017;142:7–17.
  28. García-Villarreal L, Daniels S, Shaw SH, Cotton D, Galvin M, Geskes J, et al. High prevalence of the very rare Wilson disease gene mutation Leu708Pro in the Island of Gran Canaria (Canary Islands, Spain): a genetic and clinical study. *Hepatology.* 2000;32(6):1329–36.
  29. Mak CM, Lam C-W. Diagnosis of Wilson's disease: a comprehensive review. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2008;45(3):263–90.
  30. Das SK, Ray K. Wilson's disease: an update. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006 Sep;2(9):482–93.
  31. Taly AB, Meenakshi-Sundaram S, Sinha S, Swamy HS, Arunodaya GR. Wilson disease: Description of 282 patients evaluated over 3 decades. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(2):112–21.
  32. Zappu A, Magli O, Lepori MB, Dessì V, Diana S, Incollu S, et al. High incidence and allelic homogeneity of Wilson disease in 2 isolated populations: a prerequisite for efficient disease prevention programs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Sep;47(3):334–8.
  33. 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(5):1476–87.
  34. Park H-D, Ki C-S, Lee S-Y, Kim J-W. Carrier frequency of the R778L, A874V, and N1270S mutations in the ATP7B gene in a Korean population. *Clin Genet.* 2009 Apr;75(4):405–7.
  35. Chen C, Shen B, Xiao J-J, Wu R, Duff Canning SJ, Wang X-P. Currently Clinical Views on Genetics of Wilson's Disease. *Chin Med J (Engl).* 2015 Jul 5;128(13):1826–30.
  36. Beaujon H. Wilson's disease: an old disease keeps its old secrets *Franc. J Gastroenterol.* :97–9.

37. Nishito Y, Kambe T. Absorption Mechanisms of Iron, Copper, and Zinc: An Overview. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2018;64(1):1–7.
38. Wu F, Wang J, Pu C, Qiao L, Jiang C. Wilson's disease: a comprehensive review of the molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2015 Mar 20;16(3):6419–31.
39. Chabik G, Litwin T, Członkowska A. Concordance rates of Wilson's disease phenotype among siblings. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(1):131–5.
40. Curtis D, Durkie M, Balac (Morris) P, Sheard D, Goodeve A, Peake I, et al. A study of Wilson disease mutations in Britain. *Hum Mutat*. 1999;14(4):304–11.
41. Clark Feoktistova Y, Ruenes C, García Bacallao EF, Robaina Jiménez Z, Collazo Mesa T, Roblejo H, et al. Identificación del polimorfismo k832r en pacientes cubanos con diagnóstico clínico de la enfermedad de Wilson. *Rev habanera cienc. med.* 2013;12(2):197–202.
42. Bennett J, Hahn S. Clinical Molecular Diagnosis of Wilson Disease. *Semin Liver Dis*. 2011;31(03):233–8.
43. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4(1):21.
44. Thomas GR, Forbes JR, Roberts EA, Walshe JM, Cox DW. The Wilson disease gene: spectrum of mutations and their consequences. *Nat Genet*. 1995 Feb;9(2):210–7.
45. Gomes A, Dedoussis G V. Geographic distribution of ATP7B mutations in Wilson disease. *Ann Hum Biol*. 2016;43(1):1–8.
46. Loudianos G, Dessi V, Lovicu M, Angius A, Figus A, Lilliu F, et al. Molecular characterization of wilson disease in the Sardinian population--evidence of a founder effect. *Hum Mutat*. 1999;14(4):294–303.
47. Ferenci P. Wilson's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(8):726–33.
48. Ferenci P. Phenotype-genotype correlations in patients with Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1315(1):1–5.
49. Gromadzka G, Rudnicka M, Chabik G, Przybyłkowski A, Członkowska A. Genetic variability in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) affects clinical expression of Wilson's disease. *J Hepatol*. 2011 Oct;55(4):913–9.



50. Merle U, Stremmel W, Gessner R. Influence of homozygosity for methionine at codon 129 of the human prion gene on the onset of neurological and hepatic symptoms in Wilson disease. *Arch Neurol*. 2006 Jul;63(7):982–5.
51. Schiefermeier M, Kollegger H, Madl C, Polli C, Oder W, Kühn H, et al. The impact of apolipoprotein E genotypes on age at onset of symptoms and phenotypic expression in Wilson's disease. *Brain*. 2000 Mar;123 Pt 3:585–90.
52. Litwin T, Gromadzka G, Członkowska A. Apolipoprotein E gene (APOE) genotype in Wilson's disease: Impact on clinical presentation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 May;18(4):367–9.
53. Walshe JM, Dixon AK. Dangers of non-compliance in Wilson's disease. *Lancet* (London, England). 1986 Apr 12;1(8485):845–7.
54. Eisenbach C, Sieg O, Stremmel W, Encke J, Merle U. Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease. *World J Gastroenterol*. 2007 Mar 21;13(11):1711–4.
55. Saito T. Presenting symptoms and natural history of Wilson disease. *Eur J Pediatr*. 1987 May;146(3):261–5.
56. Oder W, Grimm G, Kollegger H, Ferenci P, Schneider B, Deecke L. Neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease: a prospective study of 45 cases. *J Neurol*. 1991 Aug;238(5):281–7.
57. Walshe JM, Yealland M. Chelation treatment of neurological Wilson's disease. *Q J Med*. 1993 Mar;86(3):197–204.
58. Hölscher S, Leinweber B, Hefter H, Reuner U, Günther P, Weiss KH, et al. Evaluation of the symptomatic treatment of residual neurological symptoms in Wilson disease. *Eur Neurol*. 2010;64(2):83–7.
59. Zimbrea PC, Schilsky ML. Psychiatric aspects of Wilson disease: a review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014 Jan;36(1):53–62.
60. Millard H, Zimbrea P, Martin A. Delay in Diagnosis of Wilson Disease in Children With Insidious Psychiatric Symptoms: A Case Report and Review of the Literature. *Psychosomatics*. 2015;56(6):700–5.

61. Svetel M, Potrebić A, Pekmezović T, Tomić A, Kresojević N, Jesić R, et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Dec;15(10):772–5.
62. Seniów J, Mroziak B, Członkowska A, Jedryka-Góral A. Self-rated emotional functioning of patients with neurological or asymptomatic form of Wilson's disease. *Clin Neuropsychol*. 2003 Aug;17(3):367–73.
63. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, Pabinger I, Madl C, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology*. 1997 Jul;113(1):212–8.
64. Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut*. 2000 Mar;46(3):415–9.
65. Golding DN, Walshe JM. Arthropathy of Wilson's disease. Study of clinical and radiological features in 32 patients. *Ann Rheum Dis*. 1977 Apr;36(2):99–111.
66. Grandis DJ, Nah G, Whitman IR, Vittinghoff E, Dewland TA, Olgin JE, et al. Wilson's Disease and Cardiac Myopathy. *Am J Cardiol*. 2017 Dec 1;120(11):2056–60.
67. Factor SM, Cho S, Sternlieb I, Scheinberg IH, Goldfischer S. The cardiomyopathy of Wilson's disease. Myocardial alterations in nine cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1982;397(3):301–11.
68. Carpenter TO, Carnes DL, Anast CS. Hypoparathyroidism in Wilson's disease. *N Engl J Med*. 1983 Oct 13;309(15):873–7.
69. Weizman Z, Picard E, Barki Y, Moses S. Wilson's disease associated with pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 7(6):931–3.
70. Klee JG. Undiagnosed Wilson's disease as cause of unexplained miscarriage. *Lancet (London, England)*. 1979 Aug 25;2(8139):423.
71. Tarnacka B, Rodo M, Cichy S, Członkowska A. Procreation ability in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2000 Jun;101(6):395–8.
72. Ludwig J, Moyer TP, Rakela J. The liver biopsy diagnosis of Wilson's disease. *Methods in pathology*. *Am J Clin Pathol*. 1994 Oct;102(4):443–6.

73. Pronicki M. Wilson disease – liver pathology. 1st ed. Vol. 142, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2017. 71–75 p.
74. Goldfischer S, Sternlieb I. Changes in the distribution of hepatic copper in relation to the progression of Wilson’s disease (hepatolenticular degeneration). *Am J Pathol.* 1968 Dec;53(6):883–901.
75. Weiss KH, Stremmel W. Evolving perspectives in Wilson disease: Diagnosis, treatment and monitoring. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14(1):1–7.
76. Sternlieb I. Mitochondrial and fatty changes in hepatocytes of patients with Wilson’s disease. *Gastroenterology.* 1968 Sep;55(3):354–67.
77. Dickersin GR (2000) Diagnostic electron microscopy. A text and atlas. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 747–756.
78. Poujois A, Mikol J, Woimant F. Wilson disease: brain pathology. *Handb Clin Neurol.* 2017;142:77–89.
79. Cauza E, Maier-Dobersberger T, Polli C, Kaserer K, Kramer L, Ferenci P. Screening for Wilson’s disease in patients with liver diseases by serum ceruloplasmin. *J Hepatol.* 1997 Aug;27(2):358–62.
80. 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(3):139–42.
81. Harris ZL, Klomp LW, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(5 Suppl):972S-977S.
82. Gromadzka G, Chabik G, Mendel T, Wierzchowska A, Rudnicka M, Czlonkowska A. Middle-aged heterozygous carriers of Wilson’s disease do not present with significant phenotypic deviations related to copper metabolism. *J Genet.* 2010;89(4):463–7.
83. Roberts EA, Cox DW. Wilson disease. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1998 Jun;12(2):237–56.
84. Ferenci P, Czlonkowska A, Merle U, Ferenc S, Gromadzka G, Yurdaydin C, et al. Late-Onset Wilson’s Disease. *Gastroenterology.* 2007 Apr;132(4):1294–8.

85. Sánchez-Albisua I, Garde T, Hierro L, Camarena C, Frauca E, de la Vega A, et al. A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999 Feb;28(2):186–90.
86. Giacchino R, Marazzi MG, Barabino A, Fasce L, Ciravegna B, Famularo L, et al. Syndromic variability of Wilson's disease in children. Clinical study of 44 cases. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1997 Apr;29(2):155–61.
87. Frommer DJ. Urinary copper excretion and hepatic copper concentrations in liver disease. *Digestion.* 1981;21(4):169–78.
88. Müller T, Koppikar S, Taylor RM, Carragher F, Schlenck B, Heinz-Erian P, et al. Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson's disease in children. *J Hepatol.* 2007 Aug;47(2):270–6.
89. Martins da Costa C, Baldwin D, Portmann B, Lolin Y, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology.* 1992 Apr;15(4):609–15.
90. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, Jessner W, Gschwantler M, Stauber R, et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005 Aug;3(8):811–8.
91. Członkowska A, Tarnacka B, Möller JC, Leinweber B, Bandmann O, Woimant F, et al. Unified Wilson's Disease Rating Scale - a proposal for the neurological scoring of Wilson's disease patients. *Neurol Neurochir Pol.* 41(1):1–12.
92. Dohan A, Vargas O, Dautry R, Guerrache Y, Woimant F, Hamzi L, et al. MR imaging features of focal liver lesions in Wilson disease. *Abdom Radiol.* 2016 Sep 26;41(9):1811–24.
93. King AD, Walshe JM, Kendall BE, Chinn RJ, Paley MN, Wilkinson ID, et al. Cranial MR imaging in Wilson's disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1996 Dec;167(6):1579–84.
94. Yu X-E, Gao S, Yang R-M, Han Y-Z. MR Imaging of the Brain in Neurologic Wilson Disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019 Jan;40(1):178–83.
95. Tarnacka B, Szeszkowski W, Golebiowski M, Członkowska A. MR spectroscopy in monitoring the treatment of Wilson's disease patients. *Mov Disord.* 2008 Aug 15;23(11):1560–6.

96. Jacobs DA, Markowitz CE, Liebeskind DS, Galetta SL. The “double panda sign” in Wilson’s disease. *Neurology*. 2003 Oct 14;61(7):969.
97. Dalvi A, Padmanaban M. Wilson’s disease: etiology, diagnosis, and treatment. *Dis Mon*. 2014 Sep;60(9):450–9.
98. Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: Impact on genetic testing. *Hum Genet*. 2006;120(2):151–9.
99. Loudianos G, Dessi V, Lovicu M, Angius A, Altuntas B, Giacchino R, et al. Mutation analysis in patients of Mediterranean descent with Wilson disease: identification of 19 novel mutations. *J Med Genet*. 1999 Nov;36(11):833–6.
100. Kim EK, Yoo OJ, Song KY, Yoo HW, Choi SY, Cho SW, et al. Identification of three novel mutations and a high frequency of the Arg778Leu mutation in Korean patients with Wilson disease. *Hum Mutat*. 1998;11(4):275–8.
101. Nanji MS, Nguyen VT, Kawasoe JH, Inui K, Endo F, Nakajima T, et al. Haplotype and mutation analysis in Japanese patients with Wilson disease. *Am J Hum Genet*. 1997 Jun;60(6):1423–9.
102. Shimizu N, Nakazono H, Takeshita Y, Ikeda C, Fujii H, Watanabe A, et al. Molecular analysis and diagnosis in Japanese patients with Wilson’s disease. *Pediatr Int*. 1999 Aug;41(4):409–13.
103. Ferenci P. Review article: diagnosis and current therapy of Wilson’s disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Jan 15;19(2):157–65.
104. Devarbhavi H, Singh R, Adarsh CK, Sheth K, Kiran R, Patil M. Factors that predict mortality in children with Wilson disease associated acute liver failure and comparison of Wilson disease specific prognostic indices. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Feb;29(2):380–6.
105. Hahn SH. Population screening for Wilson’s disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2014 May;1315(1):64–9.
106. Walshe JM. Copper chelation in patients with Wilson’s disease. A comparison of penicillamine and triethylene tetramine dihydrochloride. *Q J Med*. 1973 Jul;42(167):441–52.

107. Czlonkowska A, Gajda J, Rodo M. Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. *J Neurol*. 1996 Mar;243(3):269–73.
108. Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, Hill GM. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol*. 1987 May;44(5):490–3.
109. Scheinberg IH, Sternlieb I, Schilsky M, Stockert RJ. Penicillamine may detoxify copper in Wilson's disease. *Lancet (London, England)*. 1987 Jul 11;2(8550):95.
110. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Lee DY, Appelman H. Treatment of Wilson's disease with zinc. VI. Initial treatment studies. *J Lab Clin Med*. 1989 Dec;114(6):633–8.
111. Medici V, Trevisan C Pietro, D'Incà R, Barollo M, Zancan L, Fagioli S, et al. Diagnosis and Management of Wilson's Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(10):936–41.
112. Czlonkowska A. Myasthenia syndrome during penicillamine treatment. *Br Med J*. 1975 Jun 28;2(5973):726–7.
113. Shiono Y, Wakusawa S, Hayashi H, Takikawa T, Yano M, Okada T, et al. Iron accumulation in the liver of male patients with Wilson's disease. *Am J Gastroenterol*. 2001 Nov;96(11):3147–51.
114. Bécuwe C, Dalle S, Ronger-Savlé S, Skowron F, Balme B, Kanitakis J, et al. Elastosis perforans serpiginosa associated with pseudo-pseudoxanthoma elasticum during treatment of Wilson's disease with penicillamine. *Dermatology*. 2005;210(1):60–3.
115. Walshe JM. The management of Wilson's disease with triethylene tetramine 2HC1 (Trien 2HC1). *Prog Clin Biol Res*. 1979;34:271–80.
116. Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N Engl J Med*. 1987 Jul 23;317(4):209–13.
117. Saito H, Watanabe K, Sahara M, Mochizuki R, Edo K, Ohyama Y. Triethylene-tetramine (trien) therapy for Wilson's disease. *Tohoku J Exp Med*. 1991 May;164(1):29–35.

118. Santos Silva EE, Sarles J, Buts JP, Sokal EM. Successful medical treatment of severely decompensated Wilson disease. *J Pediatr.* 1996 Feb;128(2):285–7.
119. Brewer GJ, Hedera P, Kluin KJ, Carlson M, Askari F, Dick RB, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. Initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol.* 2003 Mar;60(3):379–85.
120. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol.* 2006 Apr;63(4):521–7.
121. Medici V, Trevisan C Pietro, Bigotto MA, D’Inca R, Martines D, Dal Pont E, et al. Adverse reaction after tetrathiomolybdate treatment for Wilson’s disease: a case report. *Mov Disord.* 2006 Nov;21(11):2030–2.
122. Karunajeewa H, Wall A, Metz J, Grigg A. Cytopenias secondary to copper depletion complicating ammonium tetrathiomolybdate therapy for Wilson’s disease. *Aust N Z J Med.* 1998 Apr;28(2):215–6.
123. Walshe JM, Munro NA. Zinc-induced deterioration in Wilson’s disease aborted by treatment with penicillamine, dimercaprol, and a novel zero copper diet. *Arch Neurol.* 1995 Jan;52(1):10–1.
124. Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, Merle U, Ferenci-Foerster D, Schaefer M, et al. Zinc Monotherapy Is Not as Effective as Chelating Agents in Treatment of Wilson Disease. *Gastroenterology.* 2011 Apr;140(4):1189-1198.e1.
125. Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson’s disease: indications and outcome. *Hepatology.* 1994 Mar;19(3):583–7.
126. Bellary S, Hassanein T, Van Thiel DH. Liver transplantation for Wilson’s disease. *J Hepatol.* 1995 Oct;23(4):373–81.
127. Litwin T, Gromadzka G, Członkowska A. Neurological presentation of Wilson’s disease in a patient after liver transplantation. *Mov Disord.* 2008 Apr 15;23(5):743–6.

128. Yoshitoshi EY, Takada Y, Oike F, Sakamoto S, Ogawa K, Kanazawa H, et al. Long-term outcomes for 32 cases of Wilson's disease after living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2009 Jan 27;87(2):261–7.
129. Schumacher G, Platz KP, Mueller AR, Neuhaus R, Luck W, Langrehr JM, et al. Liver transplantation in neurologic Wilson's disease. *Transplant Proc*. 2001;33(1–2):1518–9.
130. Cheng F, Li G-Q, Zhang F, Li X, Sun B, Kong L, et al. Outcomes of living-related liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience in China. *Transplantation*. 2009 Mar 15;87(5):751–7.
131. Hedera P. Treatment of Wilson's disease motor complications with deep brain stimulation. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1315(1):16–23.
132. Scheinberg IH, Sternlieb I. Pregnancy in penicillamine-treated patients with Wilson's disease. *N Engl J Med*. 1975 Dec 18;293(25):1300–2.
133. Pfeiffenberger J, Beinhardt S, Gotthardt DN, Haag N, Freissmuth C, Reuner U, et al. Pregnancy in Wilson's disease: Management and outcome. *Hepatology*. 2018;67(4):1261–9.
134. Giagheddu A, Demelia L, Puggioni G, Nurchi AM, Contu L, Pirari G, et al. Epidemiologic study of hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) in Sardinia (1902–1983). *Acta Neurol Scand*. 1985;72(1):43–55.
135. Park RHR, McCabe P, Fell GS, Russell RI. Wilson's disease in Scotland. *Gut*. 1991;32(12):1541–5.
136. Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, Hefter H, Kreuzpaintner G, Strohmeyer G. Wilson disease: clinical presentation, treatment, and survival. *Ann Intern Med*. 1991 Nov 1;115(9):720–6.
137. Członkowska A, Tarnacka B, Litwin T, Gajda J, Rodo M. Wilson's disease - Cause of mortality in 164 patients during 1992-2003 observation period. *J Neurol*. 2005;252(6):698–703.
138. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut*. 2007;56(1):115–20.



139. Svetel M, Pekmezović T, Petrović I, Tomić A, Kresojević N, Ješić R, et al. Long-term outcome in Serbian patients with Wilson disease. *Eur J Neurol*. 2009;16(7):852–7.
140. Bruha R, Marecek Z, Pospisilova L, Nevsimalova S, Vitek L, Martasek P, et al. Long-term follow-up of Wilson Disease: Natural history, treatment, mutations analysis and phenotypic correlation. *Liver Int*. 2011;31(1):83–91.
141. Fadda M Al, Quaiz M Al, Ashgar H Al, Kahtani K Al, Helmy A, Benmoussa A, et al. Wilson disease in 71 patients followed for over two decades in a tertiary center in Saudi Arabia: a retrospective review. *Ann Saudi Med*. 2012;32((6)):623–9.
142. Lin L-J, Wang D-X, Ding N-N, Lin Y, Jin Y, Zheng C-Q. Comprehensive analysis on clinical features of Wilson's disease: an experience over 28 years with 133 cases. *Neurol Res*. 2014 Feb;36(2):157–63.
143. O'Brien M, Reilly M, Sweeney B, Walsh C, Hutchinson M. Epidemiology of Wilson's disease in Ireland. *Mov Disord*. 2014;29(12):1567–8.
144. Beinhardt S, Leiss W, Stättermayer AF, Graziadei I, Zoller H, Stauber R, et al. Long-term Outcomes of Patients With Wilson Disease in a Large Austrian Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(4):683–9.
145. Vergara M, Jara P, Bruguera M, Vergara Gomez M, Jara P, Bruguera M. El proyecto Euro-Wilson: Un proyecto europeo para el estudio de la enfermedad de Wilson. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(3):117–9.
146. Marin C, Robles R, Parrilla G, Ramírez P, Bueno FS, Parrilla P. Liver Transplantation in Wilson's Disease: Are Its Indications Established? *Transplant Proc*. 2007;39(7):2300–1.
147. Eghtesad B, Nezakatgoo N, Geraci LC, Jabbour N, Irish WD, Marsh W, et al. Liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience. *Liver Transpl Surg*. 1999 Nov;5(6):467–74.
148. Emre S, Atillasoy EO, Ozdemir S, Schilsky M, Rathna Varma C V, Thung SN, et al. Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience. *Transplantation*. 2001;72(7):1232–6.
149. Sevmis S, Karakayali H, Aliosmanoglu I, Yilmaz U, Ozcay F, Torgay A, et al. Liver Transplantation for Wilson's Disease. *Transplant Proc*. 2008;40(1):228–30.

150. Arnon R, Annunziato R, Schilsky M, Miloh T, Willis A, Sturdevant M, et al. Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults. *Clin Transplant*. 2011;25(1):E52-60.
151. Guillaud O, Dumortier J, Sobesky R, Debray D, Wolf P, Vanlemmens C, et al. Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: Experience in France. *J Hepatol*. 2014;60(3):579-89.
152. Pfister E-D, Karch A, Adam R, Polak WG, Karam V, Mirza D, et al. Predictive Factors for Survival in Children Receiving Liver Transplants for Wilson's Disease: A Cohort Study Using European Liver Transplant Registry Data. *Liver Transpl*. 2018;24(9):1186-98.
153. Sempere E, Pérez-Aguilar F, Burguera JA, Berenguer J. [Wilson's disease: difficulties in diagnosis and therapeutic management in our country]. *Rev Clin Esp*. 1989 Nov;185(7):348-53.
154. Castellano G, Blasco A, Ballesta F, Colina F, Moreno D, Franch O, et al. [Wilson's disease. A retrospective analysis of 12 cases]. *Rev Clin Esp*. 1992 Mar;190(5):223-8.
155. Brage A, Tomé S, García A, Carracedo Á, Salas A. Clinical and molecular characterization of Wilson disease in Spanish patients. *Hepatol Res*. 2007;37(1):18-26.
156. Rodrigo Agudo JL, Valdés Mas M, Vargas Acosta AM, Ortiz Sánchez ML, Gil del Castillo ML, Carballo Alvarez LF, et al. Clinical presentation, diagnosis, and long-term outcome of 29 patients with Wilson's disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008;100(8):456-61.
157. Rodríguez B, Burguera J, Berenguer M. Response to different therapeutic approaches in Wilson disease. A long-term follow up study. *Ann Hepatol*. 2012;11(6):907-14.
158. Czlonkowska A, Rodo M, Gajda J, Ploos van Amstel HK, Juyn J, Houwen RH. Very high frequency of the His1069Gln mutation in Polish Wilson disease patients. *J Neurol*. 1997 Sep;244(9):591-2.
159. Payne AS, Kelly EJ, Gitlin JD. Functional expression of the Wilson disease protein reveals mislocalization and impaired copper-dependent trafficking of the common H1069Q mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Sep 1;95(18):10854-9.

160. Ferenci P, Caca K BF et al. Phenotypic–genotypic correlations of common mutations in European patients with Wilson disease. *Hepatology*. 2000;32:415A.
161. Shah AB, Chernov I, Zhang HT, Ross BM, Das K, Lutsenko S, et al. Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B): population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analyses. *Am J Hum Genet*. 1997 Aug;61(2):317–28.
162. Dobyns WB, Goldstein NP, Gordon H. Clinical spectrum of Wilson’s disease (hepatolenticular degeneration). *Mayo Clin Proc*. 1979 Jan;54(1):35–42.
163. Sternlieb I. Wilson’s disease: indications for liver transplants. *Hepatology*. 4(1 Suppl):15S-17S.



---

# **ANEXOS**

---



## ANEXO I. RECOGIDA DE DATOS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

Los datos recogidos fueron registrados en el sistema SPSS en dos bases de datos: una que incluyen al total de pacientes (con datos de pacientes antes de un posible trasplante), y otra exclusiva de pacientes trasplantados.

En la base de datos que incluye el total de pacientes se incluyeron los siguientes parámetros: nombre, apellidos, teléfono, número de historia clínica, fecha de nacimiento, edad al diagnóstico, sexo, lugar de nacimiento, lugar donde vive, antecedentes familiares de padre (si/no), antecedentes familiares madre (si/no), antecedentes familiares hermanos (si/no), antecedentes familiares hijos (si/no), consanguinidad padres (si/no), antecedentes personales de alergias (si/no), antecedentes personales de HTA (si/no), antecedentes personales de DM (si/no), antecedentes personales de dislipemia (si/no), antecedentes personales de alcoholismo (si/no); motivos de consulta: elevación transaminasas (si/no), ictericia (si/no), ascitis (si/no), hemorragia digestiva alta (si/no), encefalopatía (si/no), temblor (si/no), disartria (si/no), disartria (si/no), distonía (si/no), alteración del comportamiento (si/no); clínica inicial (hepática, neurológica, psiquiátrica, hepática + neurológica, hepática + psiquiátrica, neurológica + psiquiátrica, asintomático), clínica durante la evolución (hepática, neurológica, psiquiátrica, hepática + neurológica, hepática + psiquiátrica, neurológica + psiquiátrica, asintomático), identificador del diagnóstico (médico de familia, médico internista, gastroenterólogo, pediatra, neurólogo, otros); exploración física: hepatomegalia (si/no), esplenomegalia (si/no), ictericia (si/no), circulación colateral (si/no), ascitis (si/no), encefalopatía (si/no), alteración de movimiento (si/no), disartria (si/no), disfagia (si/no), distonía (si/no), temblor (si/no), alteración del comportamiento (si/no), anillo de KF (si/no).

Como datos de laboratorio iniciales se registraron: Cu sérico, Cu orina 24 h, ceruloplasmina sérica, Cu libre sérico, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, plaquetas, leucocitos, ácido úrico, bilirrubina total, GOT, GPT, GGT, FA, gamma-globulina, albúmina, creatinina, Tiempo de protrombina, INR.

Como datos de laboratorio finales se registraron: Cu sérico, Cu orina 24 h, ceruloplasmina sérica, Cu libre sérico, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular

medio, plaquetas, leucocitos, ácido úrico, bilirrubina total, GOT, GPT, GGT, FA, gamma-globulina, albúmina, creatinina, tiempo de protrombina, INR.

Además se registraron otros datos como: Biopsia hepática (si/no), Cu en tejido hepático, anatomía patológica; TAC cerebral, Resonancia cerebral, Ecografía abdominal; tipo de tratamiento inicial (D-Penicilamina, trientina, Zinc, Zn + trientina, Zn + D-Penicilamina), dosis de tratamiento, tipo de tratamiento de seguimiento (D-Penicilamina, trientina, Zinc, Zn + trientina, Zn + D-Penicilamina); número de cambios en el tratamiento, tiempo de tratamiento inicial hasta el cambio de tratamiento, motivo de cambio, TOH (si/no), biopsia (cirrosis/no cirrosis/ no biopsia), tiempo de evolución, evolución neurológica, evolución hepática, biopsia 2 (cirrosis/no cirrosis), genética.

Entre los pacientes trasplantados, todos ellos procedentes del Hospital Virgen de la Arrixaca, y que suman un total de 16 casos, se recoge una base de datos independiente, que incluye como datos iniciales los últimos datos registrados justo antes del TOH, y como datos finales los últimos registrados tras el TOH, o los últimos datos existentes previamente al fallecimiento si es que se ha producido. En esta base de datos de pacientes trasplantados se incluyen estos parámetros: nombre, apellidos, teléfono, número de historia clínica, fecha de nacimiento, edad al diagnóstico, sexo, lugar de nacimiento, lugar donde vive, antecedentes familiares de padre (si/no), antecedentes familiares madre (si/no), antecedentes familiares hermanos (si/no), antecedentes familiares hijos (si/no), consanguinidad padres (si/no), antecedentes personales de alergias (si/no), antecedentes personales de HTA (si/no), antecedentes personales de DM (si/no), antecedentes personales de dislipemia (si/no), antecedentes personales de alcoholismo (si/no); motivos de consulta: elevación transaminasas (si/no), ictericia (si/no), ascitis (si/no), hemorragia digestiva alta (si/no), encefalopatía (si/no), temblor (si/no), disartria (si/no), disartria (si/no), distonía (si/no), alteración del comportamiento (si/no); clínica inicial (hepática, neurológica, psiquiátrica, hepática + neurológica, hepática + psiquiátrica, neurológica + psiquiátrica, asintomático), clínica durante la evolución (hepática, neurológica, psiquiátrica, hepática + neurológica, hepática + psiquiátrica, neurológica + psiquiátrica, asintomático), identificador del diagnóstico (médico de familia, médico internista, gastroenterólogo, pediatra, neurólogo, otros); exploración física: hepatomegalia (si/no), esplenomegalia (si/no), ictericia (si/no), circulación colateral (si/no), ascitis (si/no), encefalopatía (si/no), alteración de movimiento (si/no), disartria (si/no), disfagia (si/no),



---

distonía (si/no), temblor (si/no), alteración del comportamiento (si/no), anillo de Kayser-Fleisher (si/no) examinada por oftalmología mediante lámpara de hendidura.

Se tomaron datos analíticos justo antes del TOH, que incluyen: Cu sérico, Cu orina 24 h, ceruloplasmina sérica, Cu libre sérico, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, plaquetas, leucocitos, ácido úrico, bilirrubina total, GOT, GPT, GGT, FA, gamma-globulina, albúmina, creatinina, tiempo de protrombina, INR.

También se recogieron datos posteriores al TOH al cierre de la base de datos en 2017 (o la última analítica previa al exitus en caso de que el paciente hubiera fallecido) con los siguientes datos: hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, plaquetas, leucocitos, ácido úrico, bilirrubina total, GOT, GPT, GGT, FA, gamma-globulina, albúmina, creatinina, tiempo de protrombina, INR.

Además, se registró Biopsia hepática (si/no), Cu en tejido hepático, anatomía patológica; TAC cerebral (si/no), Resonancia cerebral (si/no), Ecografía abdominal (si/no); tipo de tratamiento inicial (D-Penicilamina, trientina, Zinc, Zn + trientina, Zn + D-Penicilamina), dosis de tratamiento, tipo de tratamiento de seguimiento (D-Penicilamina, trientina, Zinc, Zn + trientina, Zn + D-Penicilamina); número de cambios en el tratamiento, tiempo de tratamiento inicial hasta el cambio de tratamiento, motivo de cambio, biopsia (cirrosis/no cirrosis/ no biopsia), tiempo de evolución, tiempo de evolución tras el TOH, evolución neurológica, evolución hepática, biopsia 2 (cirrosis/ no cirrosis), genética.

La recopilación de datos se realizó de forma retrospectiva mediante revisión de forma individual de cada historia clínica, recopilando los datos disponibles, lo que explica que no todos los parámetros evaluados estuvieran reflejados en todos los pacientes.



## **ANEXO II. TABLA DE RECOGIDA DE DATOS**

Base de datos global de pacientes con enfermedad de Wilson:

1. Nombre
2. Apellidos
3. Teléfono
4. N° Historia clínica
5. Fecha de nacimiento
6. Edad de diagnóstico
7. Sexo (Varón / mujer)
8. Lugar de nacimiento
9. Lugar donde vive
10. Antecedentes familiares: padre (si/no)
11. Antecedentes familiares: madre (si/no)
12. Antecedentes familiares: hermanos (si/no)
13. Antecedentes familiares: hijos (si/no)
14. Consanguineidad: (si/no)
15. Antecedentes personales: alergias (si/no)
16. Antecedentes personales: HTA (si/no)
17. Antecedentes personales: DM (si/no)
18. Antecedentes personales: dislipemia (si/no)
19. Antecedentes personales: fumador (si/no)
20. Antecedentes personales: bebedor (si/no)
21. Motivo de consulta: elevación GOT/GPT (si/no)

22. Motivo de consulta: ictericia (si/no)
23. Motivo de consulta: ascitis (si/no)
24. Motivo de consulta: Hemorragia digestiva alta (si/no)
25. Motivo de consulta: encefalopatía hepática (si/no)
26. Motivo de consulta: temblor (si/no)
27. Motivo de consulta: disartria (si/no)
28. Motivo de consulta: distonías (si/no)
29. Motivo de consulta: alteración del comportamiento (si/no)
30. Presentación clínica inicial:
  1. Hepática
  2. Neurológica
  3. Psiquiátrica
  4. Hepática + Neurológica
  5. Hepática + Psiquiátrica
  6. Neurológica + Psiquiátrica
  7. Asintomático
31. Presentación clínica en la fase de seguimiento:
  1. Hepática
  2. Neurológica
  3. Psiquiátrica
  4. Hepática + Neurológica
  5. Hepática + Psiquiátrica
  6. Neurológica + Psiquiátrica
  7. Asintomático
32. Médico identificador del diagnóstico
  1. Médico de familia
  2. Médico internista
  3. Gastroenterólogo
  4. Pediatra
  5. Neurólogo
  6. Otros

- 
33. Exploración física: hepatomegalia (si/no)
  34. Exploración física: esplenomegalia (si/no)
  35. Exploración física: ictericia (si/no)
  36. Exploración física: circulación colateral (si/no)
  37. Exploración física: ascitis (si/no)
  38. Exploración física: encefalopatía hepática (si/no)
  39. Exploración física: alteraciones del movimiento (si/no)
  40. Exploración física: disartria (si/no)
  41. Exploración física: disfagia (si/no)
  42. Exploración física: distonías (si/no)
  43. Exploración física: temblor (si/no)
  44. Exploración física: alteraciones del comportamiento (si/no)
  45. Exploración física: anillo de Kayser Fleischer (si/no)
  46. Cu sérico inicial ( $\mu\text{g/dL}$ )
  47. Cu orina de 24 h inicial ( $\mu\text{g}$ )
  48. Ceruloplasmina inicial ( $\text{mg/dL}$ )
  49. Cu sérico libre inicial ( $\mu\text{g/dL}$ )
  50. Hemoglobina inicial ( $\text{g/L}$ )
  51. Hematocrito inicial (%)
  52. Volumen corpuscular medio inicial (fL)
  53. Plaquetas: cifra inicial ( $10^6/\text{L}$ )
  54. Leucocitos: cifra inicial ( $10^6/\text{L}$ )
  55. Ácido úrico: cifra inicial ( $\text{mg/dL}$ )
  56. Bilirrubina total inicial ( $\text{mg/dL}$ )

57. GOT inicial (U/L)
58. GPT inicial (U/L)
59. FA inicial (U/L)
60. GGT inicial (U/L)
61. Albúmina inicial (g/dL)
62. Creatinina inicial (mg/dL)
63. Tiempo de protrombina inicial (seg)
64. INR inicial
65. Cu sérico final ( $\mu\text{g/dL}$ )
66. Cu orina de 24 h final ( $\mu\text{g}$ )
67. Ceruloplasmina final (mg/dL)
68. Cu libre final ( $\mu\text{g/dL}$ )
69. Hemoglobina final (g/L)
70. Hematocrito final (%)
71. VCM final (fL)
72. Plaquetas: cifra final ( $10^6/\text{L}$ )
73. Leucocitos: cifra final ( $10^6/\text{L}$ )
74. Ácido úrico final (mg/dL)
75. Bilirrubina total final (mg/dL)
76. GOT final (U/L)
77. GPT final (U/L)
78. FA final (U/L)
79. GGT final (U/L)
80. Albúmina final (g/dL)

- 
81. Creatinina final (mg/dL)
  82. Tiempo de protrombina final (seg)
  83. INR final
  84. Biopsia hepática: si/no
  85. Cu en tejido hepático ( $\mu\text{g/g}$  de peso seco)
  86. Descripción AP
  87. TAC cerebral si/no
  88. RMN cerebral si/no
  89. Ecografía abdominal: si/no
  90. Tratamiento inicial:
    1. D-Penicilamina
    2. Trientina
    3. Sales de Zn
    4. Sales de Zn + trientina
    5. D-Penicilamina + sales de Zn
  91. Dosis del tratamiento (mg)
  92. Tratamiento en fase de mantenimiento:
    1. D-Penicilamina
    2. Trientina
    3. Sales de Zn
    4. Sales de Zn + trientina
    5. D-Penicilamina + sales de Zn
  93. Número de cambios en el tratamiento
  94. Tiempo durante el cual llevó el tratamiento inicial: meses
  95. Motivo del cambio
  96. TOH: si/no
  97. Resultado biopsia hepática inicial:

1. Cirrosis
  2. No cirrosis
  3. No biopsia
98. Tiempo de evolución: meses.
99. Evolución clínica neurológica:
1. Mejora
  2. Estabilidad
  3. Empeoramiento
100. Evolución clínica hepática:
1. Mejora
  2. Estabilidad
  3. Empeoramiento
101. Resultado biopsia hepática en fase de mantenimiento:
1. Cirrosis
  2. No cirrosis
  3. No biopsia
102. Estudio genético: si/no y resultado
103. Resultado estudio genético (+/-).



Base de pacientes con enfermedad de Wilson sometidos a TOH

1. Nombre
2. Apellidos
3. Teléfono
4. N° Historia clínica
5. Fecha de nacimiento
6. Edad de diagnóstico
7. Edad de TOH
8. Sexo (Varón / mujer)
9. Lugar de nacimiento
10. Lugar donde vive
11. Antecedentes familiares: padre (si/no)
12. Antecedentes familiares: madre (si/no)
13. Antecedentes familiares: hermanos (si/no)
14. Antecedentes familiares: hijos (si/no)
15. Consanguineidad: (si/no)
16. Antecedentes personales: alergias (si/no)
17. Antecedentes personales: HTA (si/no)
18. Antecedentes personales: DM (si/no)
19. Antecedentes personales: dislipemia (si/no)
20. Antecedentes personales: fumador (si/no)
21. Antecedentes personales: bebedor (si/no)
22. Motivo de consulta: elevación GOT/GPT (si/no)
23. Motivo de consulta: ictericia (si/no)

24. Motivo de consulta: ascitis (si/no)
25. Motivo de consulta: Hemorragia digestiva alta (si/no)
26. Motivo de consulta: encefalopatía hepática (si/no)
27. Motivo de consulta: temblor (si/no)
28. Motivo de consulta: disartria (si/no)
29. Motivo de consulta: distonías (si/no)
30. Motivo de consulta: alteración del comportamiento (si/no)
31. Presentación clínica inicial:
  1. Hepática
  2. Neurológica
  3. Psiquiátrica
  4. Hepática + Neurológica
  5. Hepática + Psiquiátrica
  6. Neurológica + Psiquiátrica
  7. Asintomático
32. Presentación clínica en la fase de seguimiento:
  1. Hepática
  2. Neurológica
  3. Psiquiátrica
  4. Hepática + Neurológica
  5. Hepática + Psiquiátrica
  6. Neurológica + Psiquiátrica
  7. Asintomático
33. Médico identificador del diagnóstico
  1. Médico de familia
  2. Médico internista
  3. Gastroenterólogo
  4. Pediatra
  5. Neurólogo
  6. Otros

- 
34. Exploración física: hepatomegalia (si/no)
  35. Exploración física: esplenomegalia (si/no)
  36. Exploración física: ictericia (si/no)
  37. Exploración física: circulación colateral (si/no)
  38. Exploración física: ascitis (si/no)
  39. Exploración física: encefalopatía hepática (si/no)
  40. Exploración física: alteraciones del movimiento (si/no)
  41. Exploración física: disartria (si/no)
  42. Exploración física: disfagia (si/no)
  43. Exploración física: distonías (si/no)
  44. Exploración física: temblor (si/no)
  45. Exploración física: alteraciones del comportamiento (si/no)
  46. Exploración física: anillo de Kayser-Fleischer (si/no)
  47. Cu sérico inicial ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )
  48. Cu orina de 24 h inicial ( $\mu\text{g}$ )
  49. Ceruloplasmina inicial ( $\text{mg}/\text{dL}$ )
  50. Cu sérico libre inicial ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )
  51. Hemoglobina inicial ( $\text{g}/\text{L}$ )
  52. Hematocrito inicial (%)
  53. Volumen corpuscular medio inicial (fL)
  54. Plaquetas: cifra inicial ( $10^6/\text{L}$ )
  55. Leucocitos: cifra inicial ( $10^6/\text{L}$ )
  56. Ácido úrico: cifra inicial ( $\text{mg}/\text{dL}$ )
  57. Bilirrubina total inicial ( $\text{mg}/\text{dL}$ )

58. GOT inicial (U/L)
59. GPT inicial (U/L)
60. FA inicial (U/L)
61. GGT inicial (U/L)
62. Albúmina inicial (g/dL)
63. Creatinina inicial (mg/dL)
64. Tiempo de protrombina inicial (seg)
65. INR inicial
66. Cu sérico final ( $\mu\text{g/dL}$ )
67. Cu orina de 24 h final ( $\mu\text{g}$ )
68. Hemoglobina final (g/L)
69. Hematocrito final (%)
70. VCM final (fL)
71. Plaquetas: cifra final ( $10^6/\text{L}$ )
72. Leucocitos: cifra final ( $10^6/\text{L}$ )
73. Ácido úrico: cifra final (mg/dL)
74. Bilirrubina total final (mg/dL)
75. GOT final (U/L)
76. GPT final (U/L)
77. FA final (U/L)
78. GGT final (U/L)
79. Albúmina final (g/dL)
80. Creatinina final (mg/dL)
81. Tiempo de protrombina final (seg)

- 
82. INR final
  83. Biopsia hepática: si/no
  84. TAC cerebral si/no
  85. RMN cerebral si/no
  86. Ecografía abdominal: si/no
  87. Tratamiento inicial:
    1. D-Penicilamina
    2. Trientina
    3. Sales de Zn
    4. Sales de Zn + trientina
    5. D-Penicilamina + sales de Zn
  88. Dosis del tratamiento (mg)
  89. Tratamiento en fase de mantenimiento:
    1. D-Penicilamina
    2. Trientina
    3. Sales de Zn
    4. Sales de Zn + trientina
    5. D-Penicilamina + sales de Zn
  90. Motivo del cambio
  91. Resultado biopsia hepática inicial:
    1. Cirrosis
    2. No cirrosis
    3. No biopsia
  92. Tiempo de evolución previo al TOH: meses.
  93. Tiempo de evolución tras el TOH: meses
  94. Evolución clínica neurológica previa al TOH:
    1. Mejora
    2. Estabilidad
    3. Empeoramiento

95. Evolución clínica hepática previa al TOH

1. Mejora
2. Estabilidad
3. Empeoramiento

96. Resultado biopsia hepática en fase de mantenimiento previa al TOH:

1. Cirrosis
2. No cirrosis
3. No biopsia

97. Estudio genético: si/no y resultado

98. Resultado estudio genético (+/-).