



**Pontificia Universidad  
Católica del Ecuador**

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**CARRERA DE MEDICINA**

**EGRESOS HOSPITALARIOS POR ENFERMEDAD DE WILSON O SUS CONDICIONES  
ASOCIADAS EN ECUADOR EN UN PERIODO DE 10 AÑOS: UN ESTUDIO  
TRANSVERSAL POBLACIONAL**

**AUTORES:**

**MATEO DAVID ESPINOSA CALDERÓN**

**SHANA PAULINA PAZMIÑO ROVAYO**

**DIRECTOR:**

**DR. IVÁN GUILLERMO DUEÑAS ESPÍN**

**JULIO 2024**

## **DEDICATORIA**

Lo que tenemos ahora fue porque tuvimos la madurez de construir lo que un día tuvimos la inocencia de soñar. Para todas aquellas personas que fueron un rayo de luz y una brisa cálida en medio de la tormenta.

Para Él en quien me puedo recargar y que nunca soltará mi mano, quien me enseña cada día a confiar en sus planes y me hace ver y creer en la magia de sus milagros.

Para mi madre a quien veo con ojos de admiración por su alegría, belleza, fuerza, sabiduría e inteligencia. Quien me enseñó a creer en mí misma y en un amor que no conoce ni muros ni fronteras.  
Por siempre estar y ser mi mejor amiga.

A mi padre por incentivar me a la superación personal y mostrarme la felicidad de las cosas simples.

A mi familia por darme todo el amor y mostrarme que una sonrisa sigue siendo la chispa de la vida.

A mi mejor amigo y compañero de tesis, Mateo Espinosa, por luchar y ser valiente a mi lado en creer en las cosas maravillosas que podemos llegar a hacer, por lograr hacer un cambio.

*Shana Pazmiño*

## DEDICATORIA

*"La vida no es la que uno vivió, sino la que uno recuerda y cómo la recuerda para contarla."*

*Gabriel García Márquez*

A Dios, por darme fortaleza y permitirme alcanzar mis sueños

A mis padres Marco y Tatiana, por su amor y apoyo incondicional, por ser mi guía y ejemplo de dedicación y esfuerzo.

A mis abuelos Galo y Teresa, por su inmenso amor, sabiduría y por enseñarme a soñar en grande.

A mi tío Luis, por ser una fuente constante de inspiración y siempre orientarme y motivarme a alcanzar mis metas

A mi hermana Camila, por enseñarme que con esfuerzo y dedicación puedes llegar lejos.

A mi fiel amigo Gordon, cuya lealtad y ternura me han acompañado en cada momento de este viaje.

A mi mejor amiga Pamela, por estar a mi lado en cada paso del camino. Gracias por tu amistad sincera y por compartir conmigo tanto los buenos como los malos momentos

A mi gran amiga y compañera de investigación, Shana. Este logro no habría sido posible sin tu colaboración, dedicación y esfuerzo compartido. Gracias por trabajar incansablemente a mi lado, superando desafíos y celebrando cada avance juntos.

A mis amigos de la universidad y del internado, gracias por enseñarme que cada día es único y que siempre hay motivos para reír, convirtiendo cada jornada en una experiencia inolvidable.

A todos ustedes dedicó este logro, por creer en mí y ser mi pilar en los momentos difíciles. Cada uno de ustedes ha dejado una marca imborrable en mi corazón y en mi trayectoria académica.

*Mateo Espinosa*

## **AGRADECIMIENTO**

Queremos expresar nuestro profundo agradecimiento a todos aquellos que contribuyeron de alguna manera a la realización de este trabajo. Cada uno de ustedes ha desempeñado un papel crucial en este logro, y su compromiso ha sido fundamental para alcanzar nuestros objetivos.

Agradecemos profundamente al Dr. Iván Guillermo Dueñas Espín por su guía experta, paciencia y apoyo constante a lo largo de este proceso. Sus conocimientos, consejos y dirección han sido fundamentales para la culminación exitosa de este trabajo. Gracias por creer en nosotros y por motivarnos a alcanzar nuestras metas académicas y profesionales.

Queremos expresar nuestro sincero agradecimiento a la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por brindarnos la oportunidad de crecer académica y profesionalmente. Agradecemos a todas las personas que forman parte de esta institución por su apoyo incondicional, creando un ambiente propicio para el aprendizaje y la investigación.

A todos nuestros profesores de carrera, queremos expresarles nuestro más sincero agradecimiento por compartir sus conocimientos y experiencias con nosotros. Sus enseñanzas han sido fundamentales para nuestro desarrollo académico y profesional. Agradecemos su dedicación y compromiso con la educación, así como la inspiración que nos dieron para llegar a ser excelentes médicos en servicio de nuestros pacientes.

Finalmente, no tenemos palabras suficientes para agradecer el amor, el apoyo y la comprensión incondicional que hemos recibido de nuestros amigos y familiares durante este proceso. Agradecemos a cada una de las personas especiales en nuestras vidas por estar a nuestro lado en cada etapa de esta travesía, celebrando los triunfos y ofreciendo consuelo en los momentos difíciles. Su presencia ha sido nuestra mayor fortaleza y motivación para perseverar en la búsqueda de nuestros sueños.

## **ÍNDICE DE CONTENIDOS**

<b>DEDICATORIA</b>	<b>2</b>
<b>AGRADECIMIENTO</b>	<b>4</b>
<b>ÍNDICE DE CONTENIDOS</b>	<b>5</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>8</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>10</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>12</b>
1.1 Planteamiento del problema	12
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>14</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>16</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>17</b>
4.1 Enfermedad de Wilson	17
4.2 Epidemiología	17
4.3 Fisiopatología	18
4.4 Manifestaciones clínicas	20
4.5 Diagnóstico	22
4.6 Tratamiento	26
<b>MARCO METODOLÓGICO</b>	<b>28</b>
5.1 Tipo de estudio	28
5.2 Selección de la muestra	28
5.3 Criterios de elegibilidad	29
5.3.1 Criterios de inclusión	29
5.3.2 Criterios de exclusión	29
5.4 Operacionalización de variables	30
5.5 Plan de análisis de datos	32
5.5.1 Procedimientos a realizar en el estudio	32
5.5.2 Paquete estadístico para el procesamiento y análisis de datos	33
5.6 Aspectos Bioéticos	33
5.6.1 Consideraciones éticas	33
5.6.2 Consideraciones de género	34
<b>RESULTADOS</b>	<b>35</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>42</b>
Características demográficas	45
Comparación con la literatura	47
Fortalezas y limitaciones metodológicas del estudio	51
Recomendaciones	53
<b>CONCLUSIÓN</b>	<b>56</b>
<b>REFERENCIAS CITADAS</b>	<b>57</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>61</b>

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Principales características hepáticas y neurológicas de enfermedad de Wilson	21
Tabla 2. Exámenes de rutina para el diagnóstico de enfermedad de Wilson	24
Tabla 3. Sistema de puntuación de Leipzig para el diagnóstico de Enfermedad de Wilson	25
Tabla 4. Operacionalización de Variables	30
Tabla 5. Total de casos bajo el diagnóstico E83.0* en el Ecuador años 2012 a 2022 (ver detalles Anexo 1)	35
Tabla 6. Total de casos con enfermedades asociadas a enfermedad de Wilson* en el Ecuador años 2012 a 2022 (ver detalles Anexo 2)	36
Tabla 7. Tasas de proporción de caso bajo el diagnóstico trastornos del metabolismo del cobre E830 en el Ecuador años 2012 al 2022 (ver detalles en anexo 5)	38
Tabla 8. Tasas de prevalencia de egreso de los trastornos del metabolismo del cobre en el Ecuador durante los años 2012 a 2022 (ver detalles en anexo 3)	39
Tabla 9. Tasas de prevalencia de egreso de los trastornos del metabolismo del cobre en el Ecuador por provincia durante los años 2012 a 2022 (ver detalles en anexo 4)	39
Tabla 10. Tasas de prevalencia de egreso de enfermedades asociadas* a enfermedad de Wilson en el Ecuador años 2012 a 2022 (ver detalles en Anexo 3)	40

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Tasa de prevalencia de egresos de los trastornos del metabolismo del cobre en 10 años (2012 a 2022) por cada millón de habitantes y por provincia

40

## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad de Wilson, una patología rara congénita, surge debido a una mutación en el gen ATP7B. Esta anomalía interfiere con la transcripción de la proteína transportadora de cobre, causando acumulaciones de este metal en diversos órganos, manifestando síntomas inespecíficos dentro del ámbito neurológico, psiquiátrico y hepático, por lo que muchas veces los pacientes son subdiagnosticados, repercutiendo directamente en una subestimación de su prevalencia a nivel mundial.

**Objetivos:** El objetivo general del presente estudio es identificar las tasas de hospitalización por trastornos del metabolismo del cobre y enfermedades asociadas a la enfermedad de Wilson, utilizando datos de egresos hospitalarios del INEC, para evaluar la presencia de esta condición rara en la población ecuatoriana que ha sido hospitalizada entre los años 2012 a 2022. Mientras que los objetivos específicos son; *Objetivo Específico 1: Clasificar a los pacientes hospitalizados en edades comprendidas entre los 5 y 25 años que presentan diagnósticos relacionados con la enfermedad de Wilson, utilizando los códigos CIE-10 específicos en la base de datos de egresos hospitalarios del INEC. Objetivo Específico 2: Calcular la tasa de hospitalización, tasa de proporción de caso y tasa de prevalencia de hospitalización de los pacientes identificados con diagnósticos relacionados con la enfermedad de Wilson, en comparación con la población a nivel nacional y por provincia dentro del período de estudio. Objetivo Específico 3: Realizar un análisis de series de tiempo para evaluar las tendencias anuales en las tasas de hospitalización por provincia ecuatoriana, desde 2012 hasta 2022.*

**Métodos:** En este estudio transversal, retrospectivo, ecológico y de series de tiempo, se analizó las bases de datos abiertas (disponibles online), de todos los egresos hospitalarios del Instituto Nacional de Estadística y Censos del Ecuador (INEC) durante el período de 2012 a 2022. Se identificaron los códigos CIE-10 específicos que sugieren la presencia de la enfermedad de Wilson y sus enfermedades asociadas. Los diagnósticos se buscaron en las variables cau\_cie10, causa3, cap221rx, cau221rx, y cau298rx dentro de la base de datos. El estudio fue circunscrito a pacientes con edades comprendidas entre los 5 y 25 años, dado que esta es la franja etaria en la que los síntomas de la enfermedad de Wilson suelen manifestarse con mayor frecuencia. Se realizó un análisis de series de tiempo para calcular las tasas de hospitalización por provincia y por año, desde 2012 hasta 2022. Este análisis permitió plasmar la cantidad de casos en el Ecuador en un periodo de 10 años y evaluar las características de la enfermedad de Wilson en la población estudiada a lo largo del tiempo y por región geográfica, proporcionando información valiosa para futuros estudios epidemiológicos y estrategias de salud pública.

**Resultados:** Del total de pacientes egresados en el año 2012 a 2022, encontramos un total de 23 casos con el diagnóstico de E830 en el lapso de 10 años, lo que implica una tasa de prevalencia de egreso de 1.25 por cada 10 millones en 10 años y una tasa de proporción de casos para este periodo de tiempo de 1.86 por cada millón de pacientes egresados de los hospitales a nivel nacional. En cuanto a las comorbilidades asociadas a la enfermedad de Wilson en el Ecuador durante el periodo del 2012 al 2022, existió un total de 353 casos en 10 años lo que implica una tasa de prevalencia de periodo de 16.60 por cada millón en 10 años y una tasa de proporción de caso de 28.47 por cada millón de pacientes egresados de los hospitales a nivel nacional durante el periodo de tiempo establecido en el estudio.

**Conclusión:** En el Ecuador existe un infradiagnóstico de la enfermedad de Wilson, ya que al comparar la tasa de prevalencia de este estudio refleja estar muy por debajo de lo estipulado tanto a nivel global como en varios estudios similares realizados en diferentes países alrededor del mundo. Sin embargo, es necesario confirmar mediante más estudios poblacionales si la enfermedad de Wilson es realmente menos común en el Ecuador o si verdaderamente hay un subdiagnóstico de esta enfermedad lo que conlleva a un inadecuado manejo integral de los pacientes con esta patología.

**Palabras clave:** Enfermedad de Wilson, tasas de hospitalización, egresos hospitalarios, análisis de series de tiempo, características clínicas.

## **ABSTRACT**

**Background:** Wilson's disease, a rare congenital pathology, arises due to a mutation in the ATP7B gene. This anomaly interferes with the transcription of the copper transporter protein, causing accumulations of this metal in various organs, manifesting unspecific symptoms in the neurological, psychiatric and hepatic areas, which is why patients are often underdiagnosed, with a direct impact on the underestimation of its prevalence worldwide.

**Objectives:** The general objective of this study is to identify hospitalization rates for copper metabolism disorders and diseases associated with Wilson's disease using hospital discharge data from the INEC, to assess the presence of this rare condition in the Ecuadorian population that has been hospitalized between 2012 and 2022. While the specific objectives are; Specific Objective 1: To classify hospitalized patients aged between 5 and 25 years who present diagnoses related to Wilson's disease, using specific ICD-10 codes in the INEC hospital discharge database. Specific Objective 2: To calculate the hospitalization rate, case proportion rate, and hospitalization prevalence rate of patients identified with diagnoses related to Wilson's disease, in comparison with the population at the national level and by province within the study period. Specific Objective 3: To conduct a time series analysis to assess annual trends in hospitalization rates by Ecuadorian provinces from 2012 to 2022.

**Methods:** In this cross-sectional, retrospective, ecological, and time-series study, we analyzed the open databases (available online) of all hospital discharges from the National Institute of Statistics and Censuses of Ecuador (INEC) during the period from 2012 to 2022. Specific ICD-10 codes suggesting the presence of Wilson's Disease and its associated conditions were identified. Diagnoses were searched within the variables cau\_cie10, causa3, cap221rx, cau221rx, and cau298rx in the database. The study focused on patients aged 5 to 20 years, as this is the age range in which symptoms of Wilson's Disease most frequently manifest. A time-series analysis was conducted to calculate hospitalization rates by province and year from 2012 to 2022. This analysis allowed us to capture the number of cases in Ecuador over a 10-year period and evaluate the characteristics of Wilson's disease in the population studied over time and by geographic region, providing valuable information for future epidemiological studies and prevention strategies. public health.

**Results:** Of the total number of discharged patients from 2012 to 2022, we found a total of 23 cases with the diagnosis of E830 over the span of 10 years, which implies a discharge prevalence rate of 1.25 per 10 million in 10 years and a case proportion rate for this period of 1.86 per million patients discharged from hospitals nationwide. Regarding comorbidities associated with Wilson's disease in Ecuador during the period from 2012 to 2022, there were a total of 353 cases in 10 years, implying a

period prevalence rate of 16.60 per million in 10 years and a case proportion rate of 28.47 per million patients discharged from hospitals nationwide during the study period.

**Conclusion:** In Ecuador there is an underdiagnosis of Wilson's disease, since when comparing the prevalence rate of this study reflects being far below what is stipulated as well as globally and in several similar studies from different countries around the world. However, it is necessary to confirm through more population studies if Wilson's disease is really less common in Ecuador or if there is truly an underdiagnosis of this disease which leads to an inadequate integrated management of patients with this pathology.

**Keywords:** Wilson's disease, hospitalization rates, hospital discharges, time series analysis, clinical characteristics.

## **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad de Wilson, cuya característica principal es una alteración del metabolismo del cobre con su consecuente acumulación tóxica dentro del organismo, es considerada como una enfermedad rara; es decir aquellas que afectan a menos de cinco personas por cada diez mil habitantes, (Richter et al., 2015) estimando una prevalencia que oscila entre 1 en 30.000 y 1 en 142 por millón de personas, la cual varía en diferentes poblaciones y regiones. (Lo & Bandmann, 2017) En su mayoría son pacientes diagnosticados en la adolescencia donde aproximadamente la mitad de ellos muestran síntomas inespecíficos dentro del ámbito neurológico, psiquiátrico y hepático o por el contrario son asintomáticos hasta que la cantidad excesiva de cobre afecta distintos órganos y sistemas.

(Martínez-Morillo & Bauça, 2022) Un estudio realizado en Cerdeña, Italia, en el cual se emplea pruebas de cribado molecular como un diagnóstico preclínico, propone la hipótesis de que ciertos estudios descriptivos de la enfermedad de Wilson que sustentan dicho diagnóstico basado en la clínica de los pacientes están sesgados por un subdiagnóstico, ya que al incluir pacientes con diagnóstico clínico y molecular y con información detallada de su procedencia geográfica se obtiene una muestra de la población más precisa, (García-Villarreal et al., 2000) por lo tanto, podemos concluir que la prevalencia de la enfermedad de Wilson al emplear pruebas moleculares y genéticas aumenta la frecuencia de dicha enfermedad, pruebas que muchas veces se pasa por alto debido a la falta de conocimiento o accesibilidad de las mismas. (Martínez-Morillo & Bauça, 2022) Con estos antecedentes, el presente trabajo final de titulación busca estimar la prevalencia de la enfermedad de Wilson empleando las bases de egresos hospitalarios en el Ecuador desde el año 2012 al 2022, con el fin de obtener información de nuestro contexto, y así entender de mejor manera la realidad de la enfermedad de Wilson en el Ecuador.

### **1.1 Planteamiento del problema**

A nivel mundial, los pacientes con enfermedad de Wilson presentan una serie de limitaciones que provocan un inadecuado manejo integral de la patología, dentro de estas barreras encontramos las siguientes: (i) falta de diagnóstico oportuno, (ii) falta de conocimiento por parte de los profesionales, (iii) falta de acceso a un tratamiento integral, etc. Lo que ha acarreado como consecuencia que muchos pacientes con esta enfermedad terminan con complicaciones graves suscitadas por su enfermedad, discapacidad y muerte prematura. Esta situación ocurre a mayor escala en América Latina, ya que el acceso a estudios epidemiológicos sobre esta enfermedad es limitado, entre las causas se encuentran las limitaciones previamente mencionadas y adicionalmente la subnotificación de casos debido a los distintos problemas a nivel del sistema de salud en cada uno de los países de la región.

Ya que existe escasa información acerca de la realidad de los pacientes con enfermedad de Wilson en el Ecuador y a la luz de los antecedentes mencionados, surge la necesidad de obtener información

estadística a partir de las bases de datos nacionales y de acceso público con el fin de responder a la siguiente interrogante ¿Cuál es la frecuencia de egresos hospitalarios por enfermedad de Wilson o sus condiciones asociadas en Ecuador, y cuál es el perfil de frecuencias por edad del paciente y provincia de diagnóstico?

## JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Wilson una enfermedad rara congénita y hereditaria presenta varios síntomas inespecíficos, afectando principalmente el sistema nervioso y hepatocelular, por lo que muchas veces los pacientes son subdiagnosticados, repercutiendo directamente en una subestimación de su prevalencia a nivel mundial. (Martínez-Morillo & Bauça, 2022) Después de hacer una breve revisión de la literatura, la poca claridad con respecto a la sospecha diagnóstica de la enfermedad de Wilson, lo que repercute en la oportunidad para realizar pruebas específicas (genéticas y de laboratorio) puesto que se desconoce el agrupamiento de signos y síntomas durante el curso clínico de esta enfermedad. Ante esa brecha de conocimiento, pensamos que la presente investigación puede brindar luces acerca de cómo reconocer más tempranamente la posible presencia de la enfermedad reduciendo, así, la discapacidad asociada a un diagnóstico tardío.

La presente investigación busca extrapolar la prevalencia de la enfermedad de Wilson en la realidad del Ecuador, siendo esta necesaria porque no hay suficiente información científica al respecto en nuestro país; y, además, porque la falta de diagnóstico y tratamiento oportuno pueden desencadenar efectos graves a corto, mediano y largo plazo. Lo que evidencia una importante brecha de conocimiento al respecto.

Consideramos que la metodología empleada es la adecuada y se justifica en el hecho de que es importante plasmar a nivel cuantitativo los egresos de los pacientes con enfermedad de Wilson en cuanto a sus procesos de salud enfermedad. Por lo tanto, se trata de una investigación novedosa, que no se ha llevado a cabo en el pasado en nuestro país y que, además, es perfectamente viable por las características del estudio. Si bien, la evidencia científica demuestra que la enfermedad de Wilson es una condición subdiagnosticada, existe evidencia de que los pacientes con enfermedad de Wilson podrían requerir de hospitalización en alrededor de un 6.49% (Li et al., 2021), lo que podría ayudarnos a estimar la prevalencia real de enfermedad de Wilson en el Ecuador. Por ello, la investigación es necesaria, plausible y útil.

Es importante indicar que las bases de datos de los egresos hospitalarios en el Ecuador es una base de datos abierta a la que es posible acceder a través del portal [ecuadorencifras.ec](http://ecuadorencifras.ec), por lo que se trata de una investigación viable y necesaria para abordar una importante enfermedad rara y poco investigada en el país.

Al crear un análisis crítico en esta investigación se podrá difundir indirectamente las necesidades médicas con respecto a un diagnóstico y tratamiento oportuno de las personas que viven con estas enfermedades raras para brindar aportes sustanciales en la construcción mejores normativas de salud

pública de esta enfermedad rara, alimentando con información nacional a protocolos y lineamientos operativos que produzcan un diagnóstico más oportuno. Con estos antecedentes consideramos que la presente investigación que, además, forma parte de un trabajo final de titulación, es importante desarrollarla, tanto por su importancia, validez interna y externa, por la brecha de conocimiento que pretende zanzar y por la viabilidad de la problemática planteada.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Identificar las tasas de hospitalización por trastornos del metabolismo del cobre y enfermedades asociadas a la enfermedad de Wilson, utilizando datos de egresos hospitalarios del INEC, para evaluar la presencia de esta condición rara en la población ecuatoriana que ha sido hospitalizada entre los años 2012 a 2022.

### **Objetivos Específicos**

- Clasificar a los pacientes hospitalizados en edades comprendidas entre los 5 y 25 años que presentan diagnósticos relacionados con la enfermedad de Wilson, utilizando los códigos CIE-10 específicos en la base de datos de egresos hospitalarios del INEC.
- Calcular la tasa de hospitalización, tasa de proporción de caso y tasa de prevalencia de hospitalización de los pacientes identificados con diagnósticos relacionados con la enfermedad de Wilson, en comparación con la población a nivel nacional y por provincia dentro del período de estudio.
- Realizar un análisis de series de tiempo para evaluar las tendencias anuales en las tasas de hospitalización por provincia ecuatoriana, desde 2012 hasta 2022.

## MARCO TEÓRICO

### 4.1 Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson es un trastorno hereditario autosómico recesivo caracterizado por producir alteraciones en el metabolismo del cobre, ligado al gen ATP7B situado en el brazo largo del cromosoma 13. Por lo tanto, para que un individuo sea afectado debe recibir dos copias de un gen anormal por cada progenitor para desarrollar la enfermedad de Wilson. Dicho gen sintetiza la proteína ATPasa transportadora de cobre, la cual se encuentra con mayor frecuencia en el hígado, presentando seis dominios de unión a metales y ocho dominios transmembrana, formando un poro transportador ATP-dependiente a través de las membranas. (Martínez-Morillo & Bauça, 2022) De manera general, el cobre es un metal que se encuentra en la alimentación diaria de una persona y la homeostasis de este elemento se mantiene exclusivamente mediante la excreción biliar, por lo que esta enfermedad radica en la excreción defectuosa de cobre que conduce a su acumulación, particularmente en el hígado y en el cerebro.

### 4.2 Epidemiología

La prevalencia estimada de la enfermedad de Wilson a nivel mundial varía entre las diferentes poblaciones entre 1/30.000 y 1/100.000. (Ala et al., 2007) En diversos estudios se ha evidenciado que existe la misma probabilidad tanto en mujeres como hombres de desarrollar dicha enfermedad, además se menciona que existe una mayor tendencia en mujeres jóvenes la presentación de falla aguda hepática debido a la enfermedad de Wilson con una ratio de 4:1 en mujeres: hombres. Actualmente se han identificado más de 500 mutaciones en ATP7B. La mayoría de ellas son mutaciones sin sentido, pequeñas deleciones/ inserciones en la región codificante o mutaciones en la unión de empalme. La falta de correlaciones genotipo-fenotipo, la variabilidad clínica y la penetrancia variable sugieren la presencia de genes modificadores que determinan el nivel de tolerancia al cobre o la capacidad de almacenamiento de cobre de un individuo. (Bandmann et al., 2015) La enfermedad de Wilson puede presentarse sintómicamente a cualquier edad, aunque la mayoría se presenta entre los 5 y los 35 años. (“EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson’s Disease,” 2012)

A nivel mundial aproximadamente el 6.49% de los pacientes con enfermedad de Wilson requieren hospitalización. (Li et al., 2021) Las causas son multifactoriales y guardan relación con la cronicidad de la enfermedad, las complicaciones propias de la patología y posibles efectos secundarios de la terapia farmacológica utilizada de por vida. Las alteraciones hepáticas, especialmente la cirrosis crónica, es la principal causa de hospitalización en estos pacientes con un 8.49%, seguido de septicemia y neumonía en un 3.10% y 2.50% respectivamente. (Li et al., 2021) La mortalidad de esta enfermedad está entre el 1.8% y 21.1% en todo el mundo; la presencia de comorbilidades a nivel respiratorio, renal y hepático sumado a una edad avanzada en el paciente, aumentan la mortalidad de

este grupo de pacientes comparado a quienes no tienen ninguna otra patología asociada a la enfermedad de Wilson. De acuerdo con el estudio de *Characteristics and outcomes of hospitalized patients with Wilson's disease in the United States: A national survey* los trastornos neuropsiquiátricos también contribuyen a una mayor tasa de hospitalización, especialmente cuando están relacionados a abuso de drogas y alcohol, depresión e intentos autolíticos.

Los estudios de incidencia y prevalencia de esta enfermedad en América Latina son limitados; entre las causas principales se encuentra la falta de conocimiento sobre el diagnóstico y manejo integral de la enfermedad, la subnotificación de casos en los distintos niveles de atención de salud y al limitado acceso oportuno a pruebas genéticas. La importancia de las enfermedades raras como la enfermedad de Wilson respecto a su impacto en la salud pública, radica en la búsqueda de estrategias que reduzcan los elevados costos sanitarios, sociales y emocionales consecuencias propias de la enfermedad.

### **4.3 Fisiopatología**

El cobre es un mineral que se encuentra en varios alimentos que integran la dieta diaria de una persona aportando de 1 a 2 mg al día; sin embargo, el organismo solo requiere de alrededor de 0.75 mg/día, por lo que el cobre excedente termina por excretarse, donde el 90% de cobre se elimina a través de la bilis que eventualmente termina en cobre fecal y el 10% se elimina a través de la orina. En la enfermedad de Wilson hay un defecto genético que impide la eliminación excedente de cobre que el cuerpo ya no necesita por lo que se deposita de forma libre en varios órganos y tejidos, el cual reacciona con el peróxido de hidrógeno en el cuerpo creando radicales libres, generando un ambiente de estrés oxidativo dañando el hígado y posteriormente con el tiempo otros órganos como el cerebro, riñones, córnea, corazón, entre otros.

El hepatocito juega un papel muy importante al momento de eliminar el exceso de cobre en el cuerpo. En un inicio el cobre es absorbido en el intestino delgado a través de la captación de los enterocitos por hCTR1 y el paso a la sangre mediado por la proteína transmembrana ATP7A en la cara basolateral del epitelio duodenal, donde el cobre pasa a ser transportado mediante la albúmina a través de la circulación portal para llegar al hígado. Una vez en el hígado, el cobre es enviado a la proteína transmembrana del hepatocito llamada ATP7B, la cual cumple una serie de funciones importantes;

1. Une el cobre a la enzima apoceuloplasmina
  - a. La apoceruloplasmina, enzima transportadora del 95% de cobre en sangre que pasa a llamarse ceruloplasmina, es sintetizada en el hígado de forma inactiva. Posteriormente para su activación esta debe unirse con seis a ocho átomos de cobre, llamándose así holoceruloplasmina. Si esta unión de cobre no se produce, en este caso por un defecto de la ATP7B, la apoceruloplasmina es degradada rápidamente, es por lo que una concentración sérica baja de ceruloplasmina es una característica bioquímica muy destacada de la EW.

## 2. Recopila el cobre en vesículas para la exocitosis

- a. El cobre restante que no fue unido a la apoceruloplasmina, la proteína ATP7B se encarga de formar vesículas para liberar el cobre a los canalículos biliares, donde pasa a la bilis y finalmente es eliminado a través de las heces.

En la enfermedad de Wilson al existir un defecto recesivo autosómico en la síntesis de la proteína ATP7B estas funciones no pueden llevarse a cabo, resultando en el daño y destrucción del hepatocito debido a la acumulación del cobre que empieza a producir radicales libres y por ende un estado de estrés oxidativo que termina lesionando o destruyendo el hepatocito; liberando el cobre de forma libre al espacio intersticial y de ahí al torrente sanguíneo para circular y depositarse en otros órganos y tejidos que con el tiempo también generan daño por la formación de radicales libres. Un órgano particularmente afectado es el cerebro, las neuronas, especialmente las localizadas en los ganglios basales, son células particularmente vulnerables a los efectos provocados por el exceso de cobre. La consecuencia de todo esto es la presencia de una gran variedad de síntomas extrapiramidales en el paciente, como lo son los trastornos del movimiento. (Morillo, E). Si se deposita en la corteza cerebral puede llegar a ser tóxico para las neuronas lo que conlleva a la manifestación de síntomas psiquiátricos como irritabilidad, cambios en la personalidad, demencia entre otros. Otro lugar donde llega a depositarse el cobre, siendo de utilidad diagnóstica, es en la membrana de Descemet que se encuentra ubicada entre el estroma y la capa endotelial de la córnea, manifestándose en forma de un aro de color café en los ojos, llamándose así el anillo de Kayser Fleischer por el depósito de cobre este lugar. Otras complicaciones que llegan a manifestarse por la acumulación de cobre es la insuficiencia renal a nivel del túbulo proximal, anemia hemolítica por la circulación libre del cobre en sangre creando un ambiente oxidativo y destruyendo de esta forma a los eritrocitos y disminución de la respuesta del sistema inmune ante procesos infecciosos; el cobre es un elemento importante para las funciones inmunitarias en nuestro organismo, al momento que este se encuentra en exceso provoca una supresión de la inmunidad natural y adquirida propia de este sistema y también afecta la actividad bactericida de algunos antibióticos cuando son utilizados. Lo último se traduce en que los pacientes con enfermedad de Wilson son más propensos a infecciones tanto septicemia como neumonía. (Li et al., 2021)

En resumen, la fisiopatología de la Enfermedad de Wilson se puede resumir en los siguientes principios: (Schilsky et al., 2015a)

1. Incorporación deficiente de cobre a la apoceruloplasmina
2. Alteración en la excreción de cobre a través de la bilis
3. Lesión de los hepatocitos por la acumulación del cobre al crear radicales libres
4. Deposición extrahepática de cobre creando alteraciones correspondientes

#### 4.4 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Wilson son inespecíficas, ya que abarcan manifestaciones a nivel hepático, neurológico o psiquiátrico. (Schilsky et al., 2015a) Las manifestaciones hepáticas pueden ser extremadamente variables, desde hepatomegalia asintomática, esplenomegalia aislada, elevación intermitente o persistente de las transaminasas, ictericia, hígado graso, hepatitis aguda compensada o cirrosis descompensada, hasta fallo hepático agudo. Aproximadamente 2/3 de los pacientes con Enfermedad de Wilson presentan síntomas psiquiátricos en el momento del diagnóstico y hasta un 20% antes del mismo. Las características psiquiátricas más frecuentes son: comportamiento incongruente o antisocial, irritabilidad, cambios de personalidad y depresión. (Martínez-Morillo & Bauça, 2022) Los síntomas neurológicos más frecuentes son la disartria y los temblores posturales caracterizados por un temblor distónico irregular y algo espasmódico. La presencia de los clásicos “temblores en ala” o los “temblores en flapping” en combinación con disartria sugiere fuertemente el diagnóstico de enfermedad de Wilson. Por otro lado, la distonía está presente en al menos un tercio de todos los pacientes con presentación neurológica y puede ser generalizada, segmentaria, multifocal o focal. (Bandmann et al., 2015) Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes son: hematológicas (anemia hemolítica no autoinmune, coagulopatía, trombocitopenia), renales (fallo renal agudo, nefrolitiasis, urolitiasis, acidosis tubular renal), musculoesqueléticas (artropatía, debilidad muscular) u otras (enfermedad cardíaca, pancreatitis, hipoparatiroidismo). (Martínez-Morillo & Bauça, 2022) Es importante mencionar que la sintomatología en cada paciente es diferente; durante las distintas etapas de la vida el comportamiento de la enfermedad va cambiando. En los recién nacidos con una alteración en el desarrollo o la funcionalidad del gen ATP7B, la enfermedad se desarrolla de manera gradual y la acumulación de cobre continúa por toda la vida. Al llegar a la niñez las manifestaciones hepáticas predominantemente progresan de manera silenciosa, con el paso de los años la probabilidad de presentar manifestaciones hepáticas graves crece; finalmente a medida que el paciente llega a la adultez la aparición de manifestaciones neurológicas es más frecuente. (Schilsky et al., 2015a) Los anillos de Kayser Fleischer son anillos marrones a nivel de la membrana de Descemet en la córnea producto de depósitos finos, pigmentados y granulares de cobre. Para identificarlos, es necesario el examen con lámpara de hendidura. Es importante mencionar que se presentan en la mayoría de los casos de Enfermedad de Wilson con presentación neurológica, pero únicamente son observados en el 50% de los pacientes con presentación hepática y en menos del 30% de los pacientes asintomáticos. (Martínez-Morillo & Bauça, 2022)

La sintomatología de la enfermedad de Wilson puede ser muy sutil o llegar a ser rápidamente progresiva y terminar en una discapacidad grave en el transcurso de meses. En la Tabla 1 se exponen las principales características clínicas hepáticas y neurológicas que puede presentar un paciente con esta patología.

**Tabla 1. Principales características hepáticas y neurológicas de enfermedad de Wilson**

<b>Presentación hepática</b>	<p>Paciente asintomático: Incluye esteatosis, hepatitis crónica o cirrosis compensada</p> <p>Hepatitis aguda: El paciente presenta dolor abdominal, ictericia y hepatomegalia</p> <p>Insuficiencia hepática aguda*: Las manifestaciones clínicas son dolor abdominal, ictericia (con anemia hemolítica), hepatomegalia, cambios en el estado mental por encefalopatía hepática</p> <p>Cirrosis: Se caracteriza clínicamente por ictericia, esplenomegalia y ascitis (relacionado con hipertensión portal), sangrado intestinal alto (presencia de várices), cambios en el estado mental si se acompaña de insuficiencia hepática y derivación portosistémica.</p> <p>Hepatitis crónica: Representado principalmente por hepatomegalia. Los pacientes a menudo son asintomáticos de su enfermedad hepática. A medida que la enfermedad progresa los pacientes llegan a tener fibrosis hepática.</p>
<b>Presentación neurológica</b>	<p>Dentro de las manifestaciones neurológicas más comunes en orden decreciente se encuentran:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Disartria</li> <li>● Anomalías de la marcha</li> <li>● Distonía</li> <li>● Temblor</li> <li>● Parkinsonismo</li> <li>● Babeo</li> <li>● Corea</li> <li>● Atetosis</li> <li>● Deterioro cognitivo</li> <li>● Convulsiones</li> <li>● Hiperreflexia</li> <li>● Mioclonía</li> <li>● Incontinencia urinaria</li> <li>● Disfunción autonómica</li> </ul>
<b>Manifestaciones psiquiátricas</b>	<p>Síntomas conductuales y psiquiátricos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Depresión</li> <li>● Disminución del rendimiento escolar</li> <li>● Cambios de la personalidad</li> <li>● Irritabilidad</li> <li>● Labilidad emocional</li> <li>● Comportamiento inapropiado</li> <li>● Distimia</li> <li>● Trastorno afectivo bipolar</li> <li>● Psicosis</li> </ul>
<p><i>*Se considera insuficiencia hepática aguda al desarrollo rápido en menos de 8 a 12 semanas de lesión hepática aguda grave con deterioro en la síntesis de proteínas, coagulopatía y encefalopatía</i></p>	

Elaboración propia de los autores

Fuente: Schilsky, M. L., Runyon, B. A., & Aminoff, M. J. (2015a). Wilson disease: Clinical manifestations, diagnosis, and natural history. UpToDate. <http://www.uptodate.com/home>

#### 4.5 Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad de Wilson sigue siendo un reto en la actualidad por no disponer de una prueba sencilla, rápida, fiable y certera que sea patognomónica de la enfermedad, por lo que en la mayoría de los casos transcurre un tiempo de más de 2 años desde la presentación de los primeros síntomas hasta diagnosticar a un paciente con enfermedad de Wilson, mientras que en los pacientes que predomina su cuadro clínico con sintomatología neurológica son los pacientes que reciben un diagnóstico más tardío. (Martínez-Morillo & Bauça, 2022)

Al momento de sospechar clínicamente en un caso de Enfermedad de Wilson por sus manifestaciones hepáticas, neurológicas, psiquiátricas o en caso de tener antecedentes familiares con este tipo de enfermedad se recomienda iniciar con pruebas bioquímicas no invasivas en sangre y en orina, al igual el examen ocular con la lámpara de hendidura en busca de los anillos de Kayser-Fleischer. De manera general, la enfermedad de Wilson se caracteriza bioquímicamente por una concentración baja de ceruloplasmina y cobre sérico y una elevada concentración de cobre urinario; sin embargo, esta tríada clásica puede no estar presente en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Wilson y solo presentarse en el 15% de portadores heterocigotos. (Martínez-Morillo & Bauça, 2022)

Por lo tanto, las pruebas para realizar el diagnóstico son las siguientes:

- Biometría hemática
  - En busca de anemia hemolítica, Coombs negativa o trombocitopenia, si hubiera hiperesplenismo por hipertensión portal o insuficiencia hepática aguda.
  - Coagulopatías: suele manifestarse en cirrosis con insuficiencia hepática aguda
- Pruebas hepáticas (ALT, AST, FA)
  - Aminotransferasas elevadas
  - Buscan determinar si hay inflamación activa y evaluar la relación AST a ALT (mayor a dos en pacientes con enfermedad de Wilson)
- Ceruloplasmina sérica
  - Niveles bajos de ceruloplasmina (típicamente  $\leq 0.2$  g/L)
  - Se ha evidenciado en diferentes estudios que la ceruloplasmina tiene una especificidad del 56 al 83% y una sensibilidad que va del 77 al 99% para el diagnóstico de enfermedad de Wilson al momento de usar un punto de corte de 0.2 g/l. (Martínez-Morillo & Bauça, 2022)
- Cobre sérico
  - El total de cobre sérico, cual incluye el cobre unido a la ceruloplasmina, está proporcionalmente relacionado a la concentración de ceruloplasmina, por lo tanto,

normalmente se encuentra reducido en la enfermedad de Wilson, pero esto no quiere decir que excluye a pacientes de esta enfermedad si los niveles de cobre en sangre se encuentran dentro de parámetros normales e incluso elevados al cursar con una hepatitis aguda fulminante.

- No recomiendan la utilización del cobre sérico total para el diagnóstico de la Enfermedad de Wilson, fundamentalmente por su bajo valor predictivo negativo, es por ello que varias asociaciones y guías de práctica clínica evitan al cobre sérico como un parámetro de diagnóstico, presentando una especificidad que va del 94 al 100% pero una sensibilidad que va del 69 al 74%, según los estudios consultados. (Martínez-Morillo & Bauça, 2022)
- Cobre urinario en 24 horas
  - Se recomienda la medición de cobre específicamente en 24 horas, ya que esta refleja la cantidad de cobre circulante no ligado a ceruloplasmina, debido a la imposibilidad de excreción de cobre a nivel biliar, provocando que este sea eliminado por la orina aumentando así su concentración.
  - Cuando se usa un punto de corte de  $0,64 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$  ( $40 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ ) la sensibilidad del cobre urinario en 24 horas es del 79%, con una especificidad del 88%, mientras que si se usa un punto de corte de  $1,6 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$  ( $100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ ) la sensibilidad disminuye en un 50 al 80% mientras que la especificidad aumentó del 76 al 97%. (Martínez-Morillo & Bauça, 2022)
- Examen ocular con lámpara de hendidura (para observar la presencia de los anillos de Kayser-Fleischer)
- Pruebas genéticas para la determinación de mutaciones ATP7B
  - Están indicadas para la confirmación del diagnóstico o en aquellos pacientes que se sospecha de la enfermedad, pero con un diagnóstico incierto o poco claro, además se utiliza como una prueba de cribado en familiares directos de pacientes diagnosticados con enfermedad de Wilson debido a que existe la posibilidad de un 25% de hermanos o hijos homocigotos y posteriormente el desarrollo clínico de la enfermedad. Por otro lado, permite un asesoramiento genético prenatal y preimplantacional y así disminuir el índice de comorbilidad en estos pacientes. (“EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson’s Disease,” 2012)
  - En la actualidad, la técnica más utilizada en la enfermedad de Wilson es la secuenciación directa del gen ATP7B ya que detecta el cambio específico de secuenciación del ADN y además detecta el 98% de los cromosomas mutados. Por el contrario, sus principales barreras son la complejidad del estudio debido a que existen

más de 500 tipos de mutaciones, el costo de la prueba y el tiempo en caso de secuenciar el gen completo. (Badenas Orquin, 2011)

Otro examen diagnóstico de gran utilidad es la biopsia hepática en especial en aquellos pacientes donde los signos clínicos y las pruebas bioquímicas no arrojen resultados compatibles o en caso de sospecha de otra patología hepática concomitante. Las tinciones histoquímicas que revelan la acumulación de cobre son Rodanina, Orceína, Rubéanico, azul Victoria y Timm (con mayor sensibilidad). Su positividad varía según el estadio y no son exclusivas para la Enfermedad de Wilson. Por esta razón la medición de cobre en el parénquima hepático  $> 4 \mu\text{mol/g}$  de peso seco de cobre tiene una sensibilidad del 66 al 94% y una especificidad que va del 52 al 99% para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson. (Moratorio et al., 2019)

Es importante tomar en cuenta aquellas enfermedades o condiciones que delimitan un valor predictivo positivo de las pruebas de la enfermedad de Wilson. En la tabla 2 podemos observar los falsos positivos y los falsos negativos que influyen en cada prueba bioquímica.

**Tabla 2. Exámenes de rutina para el diagnóstico de enfermedad de Wilson**

<b>Prueba</b>	<b>Resultados usuales</b>	<b>Falsos negativos</b>	<b>Falsos positivos</b>
Ceruloplasmina sérica	Disminuido en un 50% del valor normal más bajo	Niveles normales en pacientes con inflamación hepática marcada Sobreestimación por ensayos inmunológicos Embarazo, terapia con estrógenos	Niveles bajos en - malabsorción - aceruloplasminemia - heterocigotos
Cobre urinario en 24 horas	$>1.6 \mu\text{mol}/24\text{h}$ $>0.6 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$ en niños	Normal: - recolección incorrecta - niños sin enfermedad hepática	Aumentado en: - necrosis hepatocelular - colestasis - contaminación
Cobre “libre” sérico	$>1.6 \mu\text{mol}/\text{L}$	Normal si la ceruloplasmina es sobreestimada por ensayos inmunológicos	
Cobre hepático	$>4 \mu\text{mol}/\text{g}$ en peso seco	Debido a la variación regional - en pacientes con enfermedad hepática activa - en pacientes con nódulos regenerativos	Síndromes colestásicos
Anillos de Kayser Fleischer examinados por lámpara de hendidura	Presente	Ausente: - en más del 50% de los pacientes con presentación hepática en la enfermedad de Wilson - en la mayoría de los hermanos asintomáticos	Cirrosis biliar primaria

Elaborada por los autores

Fuente: EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson’s disease. (2012). Journal of Hepatology, 56(3), 671–685. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.007>

Por otro lado, los hallazgos característicos que se pueden encontrar en los exámenes de imagen en un paciente con enfermedad de Wilson son; incremento de la densidad a nivel de los ganglios basales en una TAC o una hiperintensidad en T2 en una RM en la región de los ganglios basales. Un hallazgo característico de la enfermedad de Wilson es el signo de la “cara del panda gigante”, pero sólo se encuentra en una minoría de pacientes. Además de este signo, las hiperintensidades en la placa tectal y la protuberancia central (tipo CPM) y la afectación simultánea de los ganglios basales, el tálamo y el tronco del encéfalo son prácticamente patognomónicos de la enfermedad de Wilson. (“EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson’s Disease,” 2012)

Todas las pruebas bioquímicas previamente mencionadas pueden conducir a la sospecha de un caso de enfermedad de Wilson más no realizar un diagnóstico certero de la misma, por lo que la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) propone un algoritmo clínico/bioquímico para el diagnóstico de la enfermedad, mientras que la EASL y la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) se muestran a favor de usar la puntuación de Leipzig; un sistema de puntuación que abarca signos, síntomas y parámetros de laboratorio que presentan los pacientes con enfermedad de Wilson. (Martínez-Morillo & Bauça, 2022) (ver tabla 3)

**Tabla 3. Sistema de puntuación de Leipzig para el diagnóstico de Enfermedad de Wilson**

<b>Síntomas y signos</b>	
Anillos de Kayser Fleischer	
Presente	2
Ausente	0
Síntomas neurológicos*	
Graves	2
Moderados	1
Ausentes	0
Ceruloplasmina sérica	
Normal (>0.2 g/L)	0
0.1 – 0.2 g/L	1
<0.1 g/L	2
Anemia hemolítica Coombs-negativo	
Presente	1
Ausente	0
<b>Otras pruebas</b>	
Cobre intrahepático (en ausencia de colelitiasis)	
>5 x LSN (>4 µmol/g)	2
0.8 – 4 µmol/g	1
Normal (<0.8 µmol/g)	-1
Rodandina – gránulos positivos**	1

Cobre Urinario	
Normal	0
1 – 2x LSN	1
>2x LSN	2
Normal, pero >5x LSN después de D-penicilamina	5
Análisis genético	
Mutación en ambos cromosomas	4
Mutación en 1 cromosoma	1
No se detectaron mutaciones	0
<b>Valoración</b>	<b>Puntuación Total</b>
Diagnóstico establecido de EW	4 o más
Diagnóstico posible de EW, se necesitan más pruebas	3
Diagnóstico muy improbable	2 o menos

\*O anomalías típicas en el cerebro en RMI

\*\*Si no está disponible cuantitativamente el cobre en el hígado  
LSN, límite superior de lo normal; EW, Enfermedad de Wilson

#### 4.6 Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de Wilson está basado en dos pilares fundamentales; el tratamiento farmacológico mediante el uso de la D-penicilamina, la trientina y las sales de zinc. Los dos primeros son agentes quelantes utilizados para capturar el exceso de cobre corporal y aumentar su eliminación a través de la orina, por sus efectos secundarios a largo plazo se recomienda el uso de la trientina frente a la D-penicilamina siendo una opción terapéutica con menos efectos indeseables, pero es importante tomar en cuenta las posibilidades socioeconómicas del paciente, ya que la trientina supera en una cantidad muy alta el valor de la D-penicilamina. La D penicilamina contiene un grupo sulfhídrico libre que elimina al cobre de sitios menos unidos en proteínas, péptidos y membranas, promoviendo su excreción urinaria, este medicamento inicia con una dosis inicial de 250 a 500 mg/día, aumentando hasta un máximo de 1500 mg diarios en dos o cuatro dosis. Luego de 4 a 6 meses se utiliza una dosis de mantenimiento que va entre los 750 y 1000 mg diarios; dentro de sus efectos adversos principales están las reacciones de sensibilidad temprana caracterizada por fiebre, erupciones cutáneas, linfadenopatías, neutropenia, trombocitopenia y proteinuria. Mientras que el uso de las sales de zinc actúa inhibiendo la absorción intestinal del cobre procedente de la dieta. (Martínez-Morillo & Bauça, 2022) La restricción de alimentos con alto contenido de cobre en la dieta diaria de los pacientes con enfermedad de Wilson, constituye el segundo pilar del tratamiento, por lo que se recomienda evitar el consumo de mariscos, frutos o granos secos, semillas, chocolate, vísceras, champiñones, entre otros alimentos.

La enfermedad de Wilson sin tratamiento es universalmente fatal; la acumulación de cobre a nivel hepático conduce a cirrosis y falla hepática, mientras que si las manifestaciones neurológicas no son tratadas a tiempo son graves e irreversibles, donde una gran parte de pacientes caen en coma y posteriormente la muerte junto con una falla multiorgánica. Por el contrario, el pronóstico de vida de

los pacientes con enfermedad de Wilson que se adhieren de manera correcta al tratamiento es igual a de las personas sanas. Por último, aquellos pacientes que llegan a requerir de un trasplante hepático por diferentes motivos logran tener una evolución favorable después de recibirlo.

## **MARCO METODOLÓGICO**

### **5.1 Tipo de estudio**

Diseño: Estudio transversal, retrospectivo, ecológico y de series de tiempo. En este estudio se analizó las bases de datos abiertas disponibles en línea de todos los egresos hospitalarios del Instituto Nacional de Estadística y Censos del Ecuador (INEC) durante el período comprendido entre 2012 y 2022.

### **5.2 Selección de la muestra**

Del universo de personas que egresan de los hospitales a nivel nacional (aproximadamente 1.000.000 de personas al año), este estudio seleccionó a aquellos con enfermedad de Wilson u otras enfermedades relacionadas a esta tanto en clínica como en diagnóstico, al momento del egreso.

El estudio se circunscribe a la evaluación de dos parámetros principales, pacientes con diagnóstico de enfermedad de Wilson y pacientes con edades comprendidas entre los 5 y 25 años con comorbilidades asociadas y documentadas en la literatura que guardan relación con enfermedad de Wilson. La selección de esta franja etaria se realizó porque los síntomas hepáticos de la Enfermedad de Wilson suelen ser los primeros en aparecer y generalmente se manifiestan en niños y adolescentes, entre los 5 y 25 años; incluye sintomatología clínica como hepatomegalia, ictericia, hepatitis aguda o crónica, y cirrosis. En cuanto a las manifestaciones neurológicas, estas tienden a aparecer posteriormente, en adolescentes mayores y adultos jóvenes, alrededor de los 20 años; estos pueden incluir alteraciones del movimiento, dificultades en el habla, problemas de coordinación, distonía, y alteraciones en el comportamiento y el estado mental, especialmente relacionados con cambios de personalidad, depresión o psicosis.

Para la determinación de las comorbilidades asociadas a trastornos del metabolismo del cobre, según la evidencia científica, existen un gran número de manifestaciones clínicas donde el depósito anormal de cobre en distintos órganos puede afectarlos. La enfermedad de Wilson se manifiesta principalmente con síntomas hepáticos, neurológicos y psiquiátricos, diagnosticados mediante examen de lámpara de hendidura para anillos de Kayser-Fleischer, niveles bajos de ceruloplasmina, alta excreción de cobre en orina, prueba genética del gen ATP7B, métodos de imagen para síntomas neurológicos y, en casos de diagnóstico incierto, biopsia hepática.

Los códigos CIE-10 relevantes de acuerdo con lo anteriormente mencionado abarcan los siguientes indicadores: trastornos del metabolismo del cobre, enfermedad hepática, trastornos del movimiento y trastornos del humor afectivo.

Al analizar los códigos CIE-10 que abarcaban la sintomatología previamente descrita se identificaron alrededor de 35 códigos relacionados con afectación hepática, neurológica y del comportamiento. Se escogieron aquellos que no se relacionaran con causas secundarias como fármacos u otros trastornos

especificados dentro de cada código. De acuerdo con la asociación que existe entre la enfermedad de Wilson con otras enfermedades (Schilsky et al., 2015a), las siguientes categorías según los códigos CIE-10 a identificar en este estudio fueron:

Enfermedades Hepáticas:

- K712: Enfermedad tóxica del hígado con hepatitis aguda
- K72.9 Insuficiencia hepática, no especificada

Enfermedades Neurológicas:

- G92: Encefalopatía tóxica
- G259: Trastorno extrapiramidal y del movimiento, no especificado

Trastornos Psiquiátricos:

- F079: Trastorno orgánico de la personalidad y del comportamiento, no especificado, debido a enfermedad, lesión y disfunción cerebral

Código propio de Enfermedad de Wilson

- E830: Trastornos del metabolismo de cobre

## **5.3 Criterios de elegibilidad**

### **5.3.1 Criterios de inclusión**

1. Pacientes que hayan sido hospitalizados y que hayan egresado de los hospitales a nivel nacional, ya sea vivos o fallecidos, sin límite de edad, registrados en la base de datos de egresos hospitalarios del INEC entre 2012 y 2022, y con diagnóstico de enfermedad de Wilson (CIE-10: E830).
2. Pacientes que hayan sido hospitalizados y que hayan egresado de los hospitales a nivel nacional, ya sea vivos o fallecidos, con edades comprendidas entre los 5 y 25 años, registrados en la base de datos de egresos hospitalarios del INEC entre 2012 y 2022, y con diagnósticos relacionados con la enfermedad de Wilson.

Códigos CIE 10:

- K712: Enfermedad tóxica del hígado con hepatitis aguda
- K72.9 Insuficiencia hepática, no especificada
- G92: Encefalopatía tóxica
- G259: Trastorno extrapiramidal y del movimiento, no especificado
- F079: Trastorno orgánico de la personalidad y del comportamiento, no especificado, debido a enfermedad, lesión y disfunción cerebral

### **5.2.2 Criterios de exclusión**

Para el análisis de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Wilson (E830), no habrá límites de edad. Mientras que para el análisis de las enfermedades asociadas con la enfermedad de Wilson, pacientes con edades fuera del rango de 5 a 25 años, registros hospitalarios fuera del período 2012 a

2022, y diagnósticos no relacionados con la enfermedad de Wilson o sus manifestaciones clínicas.

También se excluirán registros incompletos o con información insuficiente para el análisis.

#### 5.4 Operacionalización de variables

*Tabla 4. Operacionalización de Variables*

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala	Fuente
Edad	Tiempo en la que ha vivido una persona	Años de vida de la persona	Edad	Pacientes cuyo egreso hospitalario sucedió antes de los 30 años	Base de datos del INEC sobre egresos hospitalarios de 2012 a 2022
Diagnóstico de egreso	Enfermedad, afección o lesión identificada por sus signos y síntomas al momento del alta médica.	Enfermedad de Wilson o condiciones asociadas	Clasificación Internacional de Enfermedades décima revisión	Enfermedad de Wilson (E83.0) Cirrosis hepática (K74) Trastornos del movimiento (G25.9) Trastornos del humor afectivos (F30-F39)	Base de datos del INEC sobre egresos hospitalarios de 2012 a 2022
Sexo	Hace referencia a las características biológicas, anatómicas, fisiológicas y cromosómicas de la especie humana.	Aspecto Genético	Sexo	Masculino Femenino	Base de datos del INEC sobre egresos hospitalarios de 2012 a 2022
Lugar de residencia	Localidad geográfica en la que se registra la residencia de una persona o el sitio en el cual pasa la mayor parte de su tiempo	Aspecto Geográfico	Provincias del Ecuador	Azuay Bolívar Cañar Carchi Chimborazo Cotopaxi El Oro Esmeraldas Galápagos Guayas Imbabura Loja	Base de datos del INEC sobre egresos hospitalarios de 2012 a 2022

				Los Ríos Manabí Morona Santiago Napo Orellana Pastaza Pichincha Santa Elena Santo Domingo de los Tsáchilas Tungurahua Zamora Chinchi	
Lugar del diagnóstico de egreso	Espacio físico donde se identifica la enfermedad que afecta al paciente al momento del alta médica.	Aspecto Geográfico	Provincias del Ecuador	Azuay Bolívar Cañar Carchi Chimborazo Cotopaxi El Oro Esmeraldas Galápagos Guayas Imbabura Loja Los Ríos Manabí Morona Santiago Napo Orellana Pastaza Pichincha Santa Elena Santo Domingo de los Tsáchilas Tungurahua Zamora Chinchi	Base de datos del INEC sobre egresos hospitalarios de 2012 a 2022
Tasa de proporción de caso	Proporción de egresos debido a una enfermedad determinada en relación con el total de egresos hospitalarios a nivel nacional en un	Pacientes hospitalizados por enfermedad de Wilson de 2012 a 2022	Tasa de proporción de caso= número de egresos por una enfermedad determinada / número de	Número de admisiones por Enfermedad de Wilson en el sistema de salud de 2012 a 2022	Base de datos del INEC sobre egresos hospitalarios de 2012 a 2022

	periodo de tiempo determinado		egresos hospitalarios de cada año X 1.000.000		
Tasa de prevalencia de egresos	Número de personas que egresaron por una enfermedad determinada en un punto determinado de tiempo por cada 1.000.000 habitantes.	Pacientes hospitalizados por enfermedad de Wilson de 2012 a 2022	Tasa de prevalencia de egresos= número de egresos por una enfermedad determinada/ población total por año X 1.000.000	Número de admisiones por Enfermedad de Wilson en el sistema de salud de 2012 a 2022	Base de datos del INEC sobre egresos hospitalarios de 2012 a 2022
Año de egreso hospitalario	Año en el que los pacientes fueron dados de alta médica.	Periodo de Tiempo	Años	2012-2022	Base de datos del INEC sobre egresos hospitalarios de 2012 a 2022

Elaboración propia de los autores

## 5.5 Plan de análisis de datos

### 5.5.1 Procedimientos a realizar en el estudio

Se filtró los registros hospitalarios del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de Ecuador (INEC), los cuales se descargaron través del portal web "Ecuador en Cifras" (<https://www.ecuadorencifras.gob.ec/camas-y-egresos-hospitalarios/>) para seleccionar únicamente a los pacientes con edades comprendidas entre los 5 y 25 años, identificando aquellos con diagnósticos relacionados con la enfermedad de Wilson utilizando los códigos CIE-10 específicos, tales como K71.6 (Enfermedad hepática tóxica con hepatitis), K72.90 (Falla hepática no especificada, sin coma), G31.8 (Otras enfermedades degenerativas especificadas del sistema nervioso). En cuanto al código E83.0 (Otros trastornos del metabolismo del cobre), se incluyó a todos los pacientes identificados en la base de datos sin tomar en cuenta el rango de edad establecido en el estudio, ya que el número de casos obtenidos propiamente como enfermedad de Wilson, nos permitió un mejor análisis de la información en cuanto a evolución y diagnóstico de la enfermedad a nivel nacional. Se extrajeron las variables cau\_cie10, causa3, cap221rx, cau221rx, y cau298rx para identificar diagnósticos y causas relacionadas.

A través del programa Microsoft Excel, se realizó un primer filtro de la información de acuerdo con las variables planteadas en este estudio, para de esta manera mediante tablas y gráficas estadísticas tener un mejor manejo de los datos para su análisis.

Posteriormente, se calculó la tasa de proporción de casos dada por el número total de pacientes con diagnóstico E83.0 (trastornos del metabolismo del cobre) para el número de egresos hospitalarios año por año durante el periodo de 2012-2022 que comprendía el estudio. De igual manera, se calculó la tasa de prevalencia de egreso correspondiente a la división entre el número total de pacientes con trastornos del metabolismo del cobre para la población nacional correspondiente a cada año en el periodo de 2012 a 2022. De igual manera estas tasas fueron calculadas para el número total de pacientes con comorbilidades asociadas a enfermedad de Wilson establecidos previamente en los criterios de inclusión; la diferencia fue el cambio del numerador respecto a cada uno de los dos cálculos mencionados anteriormente. Se realizó un análisis de series de tiempo para observar las tendencias anuales en las tasas de hospitalización.

Además, se recopiló la información demográfica de los pacientes, incluyendo edad, género y provincia de residencia, así como características clínicas, como la duración de la hospitalización y la provincia de la cuál egresó el paciente. Con esto se llevó a cabo un análisis descriptivo de las características clínicas y demográficas, y se comparó estas características entre diferentes provincias para identificar posibles variaciones regionales.

Finalmente, se interpretaron los resultados obtenidos para proporcionar una comprensión integral de la carga de la Enfermedad de Wilson en la población ecuatoriana y evaluar la necesidad de estrategias de salud pública específicas.

### **5.5.2 Paquete estadístico para el procesamiento y análisis de datos**

La recolección de la información se realizó mediante el uso del programa SPSS y el análisis de la información se realizó en el programa Microsoft Excel. La interpretación y análisis se realizó de forma triangulada, primero, fue interpretada por 2 estudiantes de medicina y finalmente se analizaron dichas observaciones por el tutor de la tesis.

## **5.6 Aspectos Bioéticos**

### **5.6.1 Consideraciones éticas**

Este estudio realizó un análisis de la base de datos de acceso abierto proporcionada por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de Ecuador (INEC). De acuerdo con el documento del Ministerio de Salud Pública (2022), Acuerdo N.º 00005-2022 “Reglamento Sustitutivo para la Aprobación y Seguimiento de los Comités de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) y Comités de Ética Asistencial (CEAS)”, publicado en el Registro Oficial, Año I - No 118, Quito, martes 2 de agosto de

2022, la aprobación por un comité de ética en investigaciones humanas no es necesaria para estudios que utilizan fuentes secundarias. Los datos son públicamente accesibles a través del portal "Ecuador en cifras". Al no involucrar ninguna intervención directa de los participantes, ya que es un estudio que utiliza fuentes secundarias para su construcción, no fue necesaria la elaboración de un consentimiento informado.

### **5.6.2 Consideraciones de género**

El proyecto investigó la influencia de los determinantes de género en el diagnóstico y su posible relación con la prevalencia de dicha enfermedad, síntomas asociados o enfermedades de índole similar. De acuerdo con la bibliografía, la enfermedad de Wilson afecta por igual a hombres y mujeres; se cree que esta distribución equitativa se relaciona con que esta patología no está ligada a una afectación en los cromosomas sexuales. Sin embargo, el fenotipo de la enfermedad varía entre cada uno de los géneros siendo la forma neuropsiquiátrica más prevalente en hombres especialmente relacionado con manifestaciones clínicas como rigidez y trastornos afectivos. Mientras que la enfermedad hepática relacionada con insuficiencia hepática aguda es predominante en mujeres. Algunos estudios sugieren que las manifestaciones neuropsiquiátricas llegan a presentarse casi 2 años más tarde en mujeres en comparación de los hombres, probablemente esto se deba al efecto protector de los estrógenos y a diferencias en el metabolismo del hierro. (Litwin et al., 2012)

## RESULTADOS

Del total de pacientes egresados en el año 2012 a 2022, encontramos un total de 23 casos con el diagnóstico de E830 en el lapso de 10 años, lo que implica una tasa de prevalencia de egreso de 1.25 por cada 10 millones en 10 años y una tasa de proporción de caso de 1.86 por cada millón de pacientes egresados de los hospitales para este periodo de tiempo, correspondientes a la enfermedad de trastornos del metabolismo del cobre (enfermedad de Wilson); las características a detalle se describen a continuación en la tabla 5. De estos casos, la mayoría de los pacientes tienen una edad mediana de 20 años con preponderancia del sexo masculino en un 69.57% en comparación a un 30.43% del sexo femenino; la mayor parte de pacientes egresó de las provincias de Pichincha y Azuay con un 30.43% cada una, le sigue Guayas (13.4%), Los Ríos y Morona Santiago con un 8.70% cada una y finalmente Manabí y el Oro con un 4.35% cada una. La provincia de residencia de la mayoría de pacientes identificados con enfermedad de Wilson a lo largo de los 10 años analizados fue Pichincha con un 21.74% del total de casos, seguida por El Oro, Azuay, Cañar, Guayas, Los Ríos, Manabí y Morona Santiago. La condición de egreso de los pacientes fue como pacientes vivos en un 95.65%, después de una mediana de hospitalización de 7 días (rango de 1-66 días).

**Tabla 5. Total de casos bajo el diagnóstico E83.0\* en el Ecuador años 2012 a 2022 (ver detalles Anexo 1)**

Variable	n = 23	
<b>Edad, mediana (rango)</b>	20 años	(12-80 años)
<b>Sexo, n (%)</b>		
● Masculino	16	(69.57 %)
● Femenino	7	(30.43 %)
<b>Provincia de egreso, n (%)</b>		
● Azuay	7	(30.43 %)
● El Oro	1	(4.35 %)
● Guayas	3	(13.04 %)
● Los Ríos	2	(8.70 %)
● Manabí	1	(4.35 %)
● Morona Santiago	2	(8.70 %)
● Pichincha	7	(30.43 %)
<b>Provincia de residencia**, n (%)</b>		
● Azuay	3	(13.04 %)
● Cañar	3	(13.04 %)
● El Oro	4	(17.40 %)
● Guayas	2	(8.70 %)
● Los Ríos	2	(8.70 %)
● Manabí	2	(8.70 %)
● Morona Santiago	2	(8.70 %)

● Pichincha	5	(21.74%)
<b>Condición de egreso, n (%)</b>		
● Vivo	22	(95.65 %)
● Fallecido	1	(5.35 %)
<b>Tiempo de estadía en días, mediana (rango)</b>	7	(1-66)

\* E830: CIE-10 correspondiente a Trastornos del metabolismo del cobre

\*\* Provincia de residencia = lugar donde habitualmente vive el paciente

Por otro lado, encontramos que de las patologías asociadas a la enfermedad de Wilson en el Ecuador durante el periodo del 2012 al 2022, existió un total de 353 casos en 10 años lo que implica una tasa de prevalencia de periodo de 16.60 por cada millón en 10 años y una tasa de proporción de caso de 28.47 por cada millón de pacientes, cuyas características se describen en la tabla 4, donde se puede observar que el sexo masculino es el que predomina del total de casos representando el 54.64% y que la mayoría de los pacientes rondan los 16 años de edad. Así mismo, las principales provincias donde se emitió con mayor frecuencia los diagnósticos asociados a enfermedad de Wilson fueron; Pichincha representando el 25,21% del total de egresos hospitalarios por provincia en 10 años, seguido de la provincia del Guayas (23.23%), Azuay (11.61%) y en igual proporción El Oro, Santo Domingo de los Tsáchilas y Esmeraldas con el 3.97%. En comparación, se puede evidenciar que la proporción de pacientes discrepa de la provincia de egreso hospitalario y su lugar de residencia siendo las principales provincias de residencia Pichincha, Guayas, Azuay seguida de Los Ríos y Esmeraldas. Por último, se puede observar en la tabla 6 que los 353 pacientes fueron hospitalizados en un rango de 0 a 97 días con una mediana de 4 días, donde el 92% de los pacientes fueron egresados vivos mientras que el 8% egresaron en condición de fallecido siendo 7 fallecidos en menos de 48 horas y 20 fallecen en más de 48 horas durante su tiempo de hospitalización.

**Tabla 6. Total de casos con enfermedades asociadas a enfermedad de Wilson\* en el Ecuador años 2012 a 2022 (ver detalles Anexo 2)**

Variable	n = 353	
<b>Edad, mediana (rango)</b>	16 años	(5-25 años)
<b>Sexo, n (%)</b>		
● Masculino	193	(54.67%)
● Femenino	160	(45.33%)
<b>Provincia de egreso, n (%)</b>		
● Pichincha	89	(25,21%)
● Esmeraldas	14	(3,97%)
● Manabí	10	(2,83%)
● Chimborazo	11	(3,12%)
● Los Ríos	12	(3,40%)
● Santo Domingo de los Tsáchilas	14	(3,97%)
● Guayas	82	(23,23%)

● El Oro	14	(3,97%)
● Azuay	41	(11,61%)
● Napo	3	(0,85%)
● Tungurahua	11	(3,12%)
● Loja	11	(3,12%)
● Bolívar	2	(0,57%)
● Sucumbíos	3	(0,85%)
● Morona Santiago	6	(1,70%)
● Imbabura	7	(1,98%)
● Zamora Chinchipe	2	(0,57%)
● Orellana	2	(0,57%)
● Santa Elena	1	(0,28%)
● Pastaza	4	(1,13%)
● Cañar	6	(1,70%)
● Carchi	4	(1,13%)
● Cotopaxi	4	(1,13%)
<b>Provincia de residencia**, n (%)</b>		
● Pichincha	71	(20,11%)
● Esmeraldas	17	(4,82%)
● Manabí	15	(4,25%)
● Chimborazo	12	(3,40%)
● Los Ríos	17	(4,82%)
● Santo Domingo de los Tsáchilas	8	(2,27%)
● Guayas	74	(20,96%)
● El Oro	15	(4,25%)
● Azuay	33	(9,35%)
● Napo	5	(1,42%)
● Tungurahua	13	(3,68%)
● Loja	10	(2,83%)
● Bolívar	4	(1,13%)
● Sucumbíos	3	(0,85%)
● Morona Santiago	7	(1,98%)
● Imbabura	8	(2,27%)
● Zamora Chinchipe	5	(1,42%)
● Orellana	4	(1,13%)
● Santa Elena	3	(0,85%)
● Pastaza	8	(2,27%)
● Cañar	12	(3,40%)
● Carchi	4	(1,13%)
● Cotopaxi	5	(1,42%)
<b>Condición de egreso, n (%)</b>		
● Vivo	326	(92,35%)
● Fallecido en menos de 48 horas	7	(1,98%)
● Fallecido en 48 horas y más	20	(5,67%)
<b>Tiempo de estadía en días, mediana (rango)</b>		
	4	(0 a 97)

\*Enfermedades asociadas a la enfermedad de Wilson son:

- F079\*: Trastorno orgánico de la personalidad y del comportamiento, no especificado, debido a enfermedad, lesión y disfunción cerebral
- G259: Trastorno extrapiramidal y del movimiento, no especificado

- K712: *Enfermedad tóxica del hígado con hepatitis aguda*
  - K729: *Insuficiencia hepática, no especificada*
  - G92: *Encefalopatía tóxica*
- \*\* Provincia de residencia = lugar donde habitualmente vive el paciente

A continuación, en la tabla 7 se describen las tasas de proporción de caso en el Ecuador durante el periodo 2012 al 2022 bajo el diagnóstico de trastornos del metabolismo del cobre según el código cie-10 E83.0. El año 2018 se destaca por tener la mayor tasa de hospitalización de 3.43 por cada 1.000.000 pacientes por año. En comparación, al omitir los años 2016 y 2022 debido a que no se registraron pacientes bajo el diagnóstico de E83.0, el año con menor tasa de hospitalización fue el 2019 con una tasa de 1.67 por cada 1.000.000 pacientes.

**Tabla 7. Tasas de proporción de caso bajo el diagnóstico trastornos del metabolismo del cobre E830 en el Ecuador años 2012 al 2022 (ver detalles en anexo 5)**

Año	Tasa de proporción de caso, 1/1.000.000
2012	1,73
2013	1,70
2014	1,68
2015	1,72
2016	0
2017	2,62
2018	3,43
2019	1,67
2020	3,31
2021	2,89
2022	0

En la tabla 8, se detalla año por año desde 2012-2022 la tasa de egresos hospitalarios con diagnóstico de trastornos del metabolismo del cobre de acuerdo con la población total a nivel nacional correspondiente al periodo de tiempo indicado en el estudio. La mayor tasa de hospitalización se registra en el 2018 con un 2.35%; mientras que el año donde se refleja una menor tasa es el 2019 con un 1.16%. Dentro de los datos nacionales, es importante mencionar que durante 2016 y 2022 no se registraron casos con un diagnóstico de egreso correspondiente a E830. Conjuntamente a esta tabla, en el anexo 6 podemos observar como el diagnóstico de los trastornos del metabolismo del cobre ha evolucionado en el tiempo a través de los años 2012 a 2022, demostrando una marcada fluctuación de la tasa de prevalencia desde el año 2016 al 2022; donde en el 2016 no se registró ningún caso bajo el diagnóstico E830 mientras que en los siguientes años la tasa de prevalencia oscila en un rango de 1,16 a 2,35 pacientes por cada 10 millones al año, para terminar con cero registros en el 2022. Previo al año 2016 la tasa de prevalencia mantenía una ligera tendencia de decaimiento de 1,29 a 1,25 por cada 10 millones de habitantes en el Ecuador.

**Tabla 8. Tasas de prevalencia de egreso de los trastornos del metabolismo del cobre en el Ecuador durante los años 2012 a 2022 (ver detalles en anexo 3)**

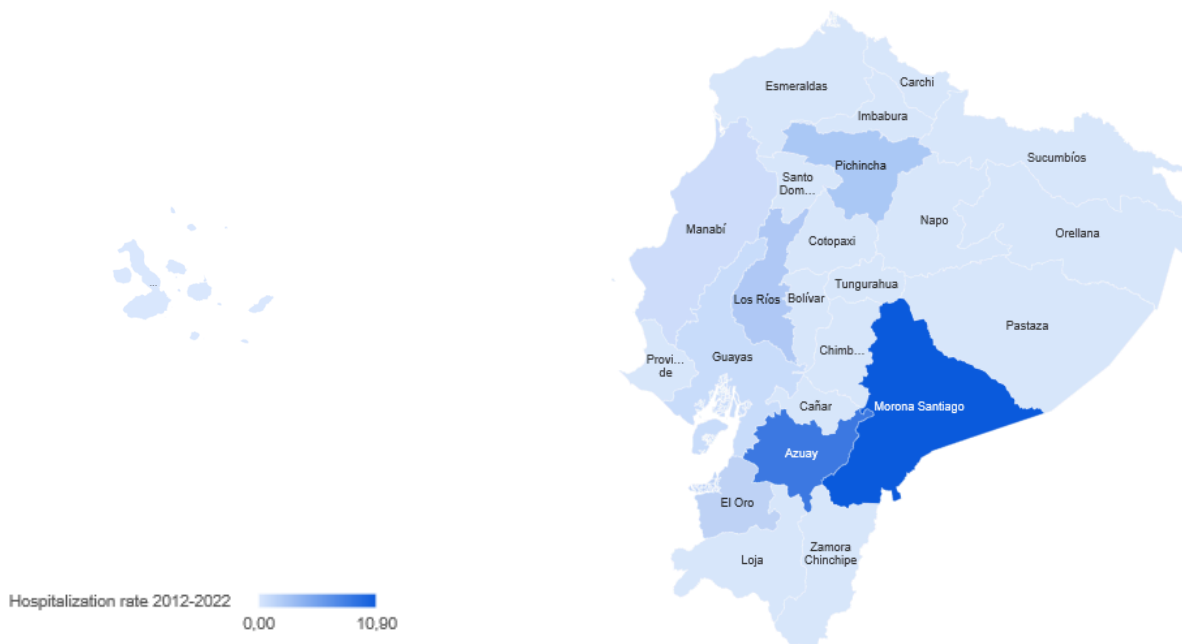
<b>Año</b>	<b>Tasa de prevalencia de egreso, 1/10.000.000</b>
2012	1,29
2013	1,27
2014	1,25
2015	1,23
2016	0
2017	1,79
2018	2,35
2019	1,16
2020	1,71
2021	1,69
2022	0

Otro hallazgo distintivo de este estudio es la frecuencia de casos por provincia, por lo que en un lapso de 10 años existe un total de 23 pacientes bajo el diagnóstico de trastornos del metabolismo del cobre donde aproximadamente un tercio del total de provincias que tiene el Ecuador reporta un caso con dicha enfermedad. La mayoría de pacientes fueron egresados en las provincias de Pichincha y Azuay con 7 casos, seguido de la provincia del Guayas con 3 casos, siendo El Oro y Manabí las provincias con el mínimo de 1 caso de 23 pacientes con el diagnóstico E830. En la tabla 9 y en el gráfico 1 se plasman las tasas de prevalencia de egreso de los trastornos del metabolismo del cobre por provincia desde el año 2012 al 2022, en las mismas se puede observar que en las provincias de Morona Santiago y Azuay los trastornos del metabolismo del cobre juega un papel muy importante en proporción a su población durante el 2012 al 2022, representando 10,90 y 8,35 casos por cada mil habitantes respectivamente. A pesar de que la provincia de Pichincha egresó más casos con el CIE-10 E830 en comparación de otras provincias, en correlación con su población durante los 10 años pasados, su tasa de prevalencia de egreso es de 2,29 por cada mil habitantes. La menor tasa de prevalencia de egresos por provincia en el Ecuador es de 0,66 por cada mil habitantes en la provincia de Manabí.

**Tabla 9. Tasas de prevalencia de egreso de los trastornos del metabolismo del cobre en el Ecuador por provincia durante los años 2012 a 2022 (ver detalles en anexo 4)**

<b>Provincia</b>	<b>Tasa de prevalencia de egreso 2012-2022, 1/1.000.000</b>
Azuay	8,35
El Oro	1,45
Guayas	0,71
Los Ríos	2,25
Manabí	0,66
Morona Santiago	10,90
Pichincha	2,29

**Gráfico 1. Tasa de prevalencia de egresos de los trastornos del metabolismo del cobre en 10 años (2012 a 2022) por cada millón de habitantes y por provincia**



Finalmente, en la tabla 10 se evidencian las tasas de prevalencia de egreso por año desde el 2012 al 2022 de las enfermedades asociadas a la enfermedad de Wilson, caracterizándose el 2012 por tener el mayor número de egresos hospitalarios de un total de 52 casos, equivalente a una tasa de prevalencia de 3.35 por cada millón de ecuatorianos. En contraparte, la tasa de prevalencia luego de 10 años siendo la más baja es de 1,28 por cada millón, durante este periodo de tiempo la tasa de prevalencia se caracteriza por tener un rango de diferencia entre cada año de 0.3 a 2.07 casos por cada millón de habitantes a nivel nacional. En el Anexo 4 se puede visualizar a detalle la tasa de prevalencia de caso por provincia de cada una de estas comorbilidades de acuerdo con el año en que cada uno de los casos fue detectado y el número de habitantes por provincia correspondiente para cada periodo de tiempo.

**Tabla 10. Tasas de prevalencia de egreso de enfermedades asociadas\* a enfermedad de Wilson en el Ecuador años 2012 a 2022 (ver detalles en Anexo 3)**

Año	Tasa de prevalencia de egreso, 1/1.000.000
2012	3,35
2013	1,84
2014	1,81
2015	1,66
2016	1,45
2017	2,56
2018	2,11
2019	1,97
2020	1,60
2021	1,58

*\*Enfermedades asociadas a la enfermedad de Wilson son:*

- *F079: Trastorno orgánico de la personalidad y del comportamiento, no especificado, debido a enfermedad, lesión y disfunción cerebral*
- *G259: Trastorno extrapiramidal y del movimiento, no especificado*
- *K712: Enfermedad tóxica del hígado con hepatitis aguda*
- *K729: Insuficiencia hepática, no especificada*
- *G92: Encefalopatía tóxica*

## DISCUSIÓN

En este estudio se identificó 23 pacientes con el diagnóstico E83.0 correspondiente a trastornos del metabolismo del cobre a lo largo de 10 años. La tasa de proporción de casos para este periodo de tiempo fue de 1.86 por cada millón de pacientes egresados de los hospitales en 10 años y la tasa de prevalencia de egresos hospitalarios corresponde a 1.25 por cada diez millones de habitantes en 10 años. De estos casos, la mayoría de pacientes tienen una edad mediana de 20 años (rango de 12 a 80 años) con preponderancia del sexo masculino con 16 casos que corresponde a un 69.57% en comparación a un 30.43% (7 casos) del sexo femenino. La mayor parte de pacientes egresó de las provincias de Pichincha y Azuay con 7 casos cada una, le sigue Guayas con el egreso de 3 paciente, Los Ríos y Morona Santiago con 2 casos cada una y finalmente Manabí y el Oro con un paciente por provincia. La provincia de residencia de la mayoría de pacientes identificados con Enfermedad de Wilson a lo largo de los 10 años analizados fue Pichincha con 5 pacientes, seguida por El Oro con 4 casos, Azuay y Cañar con 2 pacientes y Guayas, Los Ríos, Manabí y Morona Santiago con un caso. La condición de egreso de los pacientes fue como pacientes vivos en un 95.65%, después de una mediana de hospitalización de 7 días (rango de 1-66 días).

De acuerdo con el número de egresos hospitalarios de la enfermedad de Wilson por año, a nivel nacional, el año 2018 se destaca por tener la mayor tasa de proporción de caso en un 3.43 por cada 1.000.000 pacientes por año. Mientras que la mayor tasa de hospitalización en relación con la población nacional de cada año se registra en el 2018 con una tasa de prevalencia de egreso de 2.35 por cada millón de habitantes; el año donde se refleja una menor tasa es el 2019 con un 1.16%. Cabe mencionar que en 2016 y 2022 no se registraron diagnósticos con CIE-10 E83.0.

Los resultados obtenidos en cuanto a las patologías asociadas a la enfermedad de Wilson (CIE-10 K712, F079, G92, K729, G259) en el Ecuador durante el periodo del 2012 al 2022, se identificaron un total de 353 casos en 10 años lo que implica una tasa de prevalencia de periodo de 16.60 por cada millón en 10 años. El sexo masculino es el que predomina del total de casos representando el 54.64%, y que corresponde a 193 pacientes en comparación al 45.33% (160 casos) correspondientes al sexo femenino. La mayoría de los pacientes rondan los 16 años de edad.

Las principales provincias donde se emitió con mayor frecuencia los diagnósticos asociados a enfermedad de Wilson fueron; Pichincha representando el 25,21%, seguido de la provincia del Guayas (23.23%), Azuay (11.61%) y en igual proporción El Oro, Santo Domingo de los Tsáchilas y Esmeraldas con el 3.97%. Las principales provincias de residencia de los pacientes con enfermedad de Wilson son Guayas en un 20.96%, seguido por Pichincha en un 20.11% y Azuay con un 9.35%, en el resto de las provincias del Ecuador a excepción de Galápagos se registraron casos en menos de un 5%

cada uno. Los pacientes estuvieron hospitalizados en un rango de 0 a 97 días con una mediana de 4 días, donde el 92% de los pacientes fueron egresados vivos mientras que el 8% egresaron en condición de fallecidos.

Analizando el año 2018, cuando Ecuador contaba con una población de 17.023.408 habitantes, tenemos que a nivel nacional se reportó la mayor tasa de prevalencia con respecto a los trastornos del metabolismo del cobre de 2,35 por cada 10 millones de habitantes. Por el contrario en los años 2016 y 2022 no se registraron ningún caso bajo este diagnóstico, sustentando la hipótesis de lo que manifiestan muchos estudios con respecto a la enfermedad de Wilson donde mencionan que uno de los principales problemas es el subdiagnóstico de esta enfermedad, debiéndose a una falta de accesibilidad a las pruebas diagnóstica, o a los síntomas inespecíficos y graves que la caracterizan provocando que muchos pacientes no lleguen a su diagnóstico de origen y fallezcan. Con respecto a esto, al analizar los casos con enfermedades asociadas a la enfermedad de Wilson 20 pacientes fallecieron en 48 horas y más durante su periodo de hospitalización siendo la mediana de edad de 16 años en un rango de pacientes de 5 a 25 años de edad, siendo inusual que aquellos fallecimientos se deban a encefalopatía tóxica o insuficiencia hepática, enfermedades tóxicas del hígado, trastornos extrapiramidales y del movimiento e incluso trastornos de la personalidad y del comportamiento a una temprana edad como los 16 años para que aquellas enfermedades de gravedad causen su muerte, edad en la que frecuentemente los pacientes con enfermedad de Wilson comienzan a manifestar sintomatología de predominio hepático, neurológico y psiquiátrico.

Por otro lado, es interesante mencionar que una de las mayores tasas de proporción de caso en este periodo de 10 años fue en el 2020 de 3.31 casos por cada millón, año en el cual a nivel mundial el nivel de egresos era por debajo de lo usual debido a la pandemia COVID-19 donde las personas se limitaban a frecuentar los hospitales a pesar de padecer de enfermedades que requerían de atención médica, registrando un total de 907.515 egresos en el año, caracterizándose por ser el año con menor egresos hospitalarios a comparación de los años del 2012 al 2022. Las tasas de proporción de caso del 2013 y del 2018 representan el mínimo y máximo de casos por año de 1,70 y de 3.43 por cada millón de egresos hospitalarios.

Durante la recopilación de datos para este estudio se evidenció que durante el periodo 2012 al 2022 existía un total de 23 casos bajo el diagnóstico E830; trastornos del metabolismo del cobre, esto quiere decir que aquellos pacientes con este diagnóstico podrían presentar tanto una intoxicación por exceso de cobre como es en el caso de la enfermedad de Wilson o un déficit de cobre en el organismo. Según la literatura el promedio de edad de los pacientes que son diagnosticados con enfermedad de Wilson rondan de los 5 a 35 años de edad, en base a esto 3 de los 23 casos exceden este rango de edad respectivamente con 69,72 y 80 años. Es relevante mencionar que los pacientes de 69 y 80 años de

ambos sexos; hombre y mujer, fueron ingresados en la misma provincia de Los Ríos con un tiempo de hospitalización similar y fueron egresados vivos el mismo día bajo el diagnóstico E830. Por los parámetros previamente mencionados que caracterizan a estos dos pacientes se cuestiona la posibilidad de padecer la enfermedad de Wilson ya que al considerarse una enfermedad rara autosómica recesiva donde la coincidencia no es distintivo de esta enfermedad, se podría alegar que este diagnóstico fue emitido debido a que los pacientes adultos mayores suelen sufrir en mayor medida descompensaciones hidroelectrolíticas por causas secundarias más no como origen primario como es en el caso de la enfermedad de Wilson. De la misma forma, el paciente de 72 años diagnosticado en la provincia del Guayas tuvo tiempo de hospitalización de 4 días similar al de los 2 casos de 69 y 80 años que fue de 5 días de hospitalización, si tomamos en cuenta la complejidad de la sintomatología y la resolución de la enfermedad de Wilson, este periodo de hospitalización sería muy apresurado para realizar el egreso de un paciente con dicha enfermedad. Por otro lado, a diferencia de estos casos en el 2017 se reportó un diagnóstico E830 en la provincia de El Oro de sexo femenino de 1 año de edad, perteneciente al grupo etario de un lactante mayor donde su fuente de alimentación diaria proviene de la leche materna y alimentación complementaria, los cuales no aportan una cantidad significativa de cobre para que dicho mineral llegue a estar en exceso en el organismo debido a que necesita que los alimentos con alto contenido de cobre sean procesados a lo largo del tiempo y dicho mineral llegue a acumularse en cantidades significativamente altas para que el paciente manifieste los signos y síntomas característicos de la enfermedad de Wilson. La posibilidad de diagnosticar a pacientes menores de 5 años de edad es mediante pruebas genéticas al tener como antecedente algún familiar con dicha enfermedad. Prueba en la cual se determina la mutación del gen ATP7B, que dentro del contexto del Ecuador son pruebas de difícil acceso que requieren tiempo por su gran complejidad además de un alto costo económico. En razón a lo previamente mencionado podemos deducir que durante los años 2012 al 2022 en el Ecuador hubo un total de 19 casos orientados a la enfermedad de Wilson.

La importancia de esta enfermedad para la salud pública radica en la necesidad de buscar estrategias para reducir los costos de atención médica y mejorar el diagnóstico y el manejo integral, particularmente en regiones con recursos limitados. En Ecuador, existe una escasez de datos en cuanto a datos epidemiológicos que permitan un mejor entendimiento de la enfermedad y su evolución natural. Este estudio, nunca antes realizado, nos presenta información acerca de la prevalencia de la enfermedad de Wilson de acuerdo con la realidad de nuestro país a partir de la cuantificación de los egresos hospitalarios por esta enfermedad a lo largo de 10 años. Los resultados obtenidos en esta investigación buscan ser el punto de partida para esclarecer esta brecha de conocimiento y a través de un análisis crítico difundir de manera indirecta las necesidades médicas en cuanto a un diagnóstico y tratamiento oportuno de quienes viven con esta enfermedad para la generación de protocolos y lineamientos que sean de utilidad en el manejo integral de la enfermedad de Wilson.

## **Características demográficas**

De acuerdo con la literatura, la enfermedad de Wilson afecta por igual a hombres y mujeres, sin una diferencia significativa en la prevalencia de un género sobre el otro. En este estudio se observa un predominio de casos en hombres a comparación de las mujeres (69.57% vs 30.43% respectivamente), la cual se puede explicar a través de las diferencias en la forma de presentación clínica que hay entre cada género. Distintos estudios sugieren que las manifestaciones hepáticas ocurren predominantemente en mujeres, mientras que las manifestaciones neurológicas se presentan mayoritariamente en hombres. (Litwin et al., 2012)

Sin embargo, esta diferencia entre sexos también podría explicarse fisiopatológicamente en que los hombres tienen una mayor susceptibilidad de acumular cobre en el cerebro. Una de las hipótesis para que esto suceda es la falta del efecto protector que tienen los estrógenos a nivel del sistema nervioso central. Esta hormona sexual actúa como antioxidante a nivel mitocondrial evitando la acumulación de metabolitos tóxicos, además de otros mecanismos relacionados con la dopamina que evitan la acumulación de radicales libres y el estrés oxidativo. Además, a nivel hepático mejora la función hepática y disminuye la toxicidad del cobre lo cual hace que este metabolito no atraviese de manera fácil la barrera hepática y se retrase en llegar a dañar al sistema nervioso central. (Litwin et al., 2012) Otra de las diferencias relacionadas a lo previamente expuesto, es el metabolismo del hierro que difiere entre hombres y mujeres; a nivel cerebral se ha demostrado que el hierro es un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos neurodegenerativos lo cual sumado a otras enfermedades que afecten al sistema nervioso central, provocan un mayor desarrollo de trastornos neuropsiquiátricos y del humor afectivo. Hay evidencia que demuestra que las mujeres tienen niveles más bajos de hierro en el cerebro a comparación de los hombres.

Por lo tanto, el predominio de enfermedad de Wilson en hombres de acuerdo con los resultados de nuestro estudio puede explicarse por la variación fenotípica en las manifestaciones clínicas propias de esta patología. Los hombres son más propensos a desarrollar síntomas neurológicos, de manera más temprana y severa, hasta dos años antes en comparación a las mujeres; lo cual puede contribuir a la percepción de que hay una mayor prevalencia en el género masculino. Otras teorías como la exposición ocupacional como el contacto con magnesio y cobre o la exposición a pesticidas pueden contribuir a las diferencias de género aún no se encuentran completamente demostradas.

En relación con la distribución geográfica de la enfermedad en nuestro país, encontramos que la mayoría de pacientes con este diagnóstico de egreso se encuentran en las tres principales provincias de nuestro país correspondientes a Guayas, Pichincha y Azuay con el 73.9%. Estas provincias se caracterizan por ser las más pobladas del Ecuador y atender a una alta demanda de pacientes debido a la capacidad hospitalaria con la que cuentan, resaltando principalmente por sus hospitales con

resolución de patologías de tercer nivel. La enfermedad de Wilson al considerarse como una enfermedad rara tiene la limitación de que su diagnóstico requiere el acceso a servicios de salud que cuenten con especialidades como medicina interna, hepatología, gastroenterología, entre otros para su atención y manejo integral, lo cual no está disponible en todas las provincias del país. A pesar de que Pichincha es la provincia con mayor residencia de pacientes con enfermedad de Wilson, otras provincias con limitación de accesibilidad a servicios especializados como Cañar, El Oro, Los Ríos, Manabí y Morona Santiago abarcan el 56.52% de casos, lo cual genera una limitante en cuanto al manejo adecuado de la patología, provocando que los pacientes y sus familias deban buscar atención médica especializada fuera de sus provincias. Los casos encontrados en este estudio que ejemplifican esta situación son datos que ubican que de los 4 pacientes con diagnóstico de egreso E83.0 que residen en el Oro, únicamente 1 de ellos recibió el diagnóstico en la misma provincia, 2 de los casos fueron diagnosticados en Azuay y 1 en la provincia de Pichincha. De igual manera de los 2 pacientes que residen en la provincia de Cañar, ambos recibieron atención hospitalaria en Azuay. Del total de pacientes residentes en las principales provincias de Ecuador, todos fueron tratados dentro de su mismo lugar de residencia. Los casos anteriormente mencionados reflejan que esta patología, al ser considerada rara, requiere de especialistas para su diagnóstico. Debido a la severidad de las complicaciones que puede tener si no se recibe un tratamiento oportuno y de por vida, su manejo hospitalario debe realizarse en una institución que atienda casos de alta complejidad. Por otro lado, es importante indicar que pese a lo previamente mencionado donde Pichincha figura la provincia con el mayor número de egresos hospitalarios bajo el diagnóstico trastornos del metabolismo del cobre, al momento de plasmar los casos egresados en proporción a sus habitantes, conforma el grupo de provincias con menor tasa de prevalencia de egreso por provincia en el Ecuador en los años 2012 a 2022 con 2,29 casos por cada mil habitantes, mientras que las dos provincias con mayor tasa de prevalencia en relación a su población durante los años 2012 al 2022 fueron Morona Santiago y Azuay, simbolizan 10,90 y 8,35 casos por cada mil habitantes, respectivamente.

Un factor importante que se ha visto que influye en la prevalencia de esta enfermedad es la consanguinidad, o matrimonio entre parientes consanguíneos referente a la distribución demográfica de enfermedades monogénicas como lo es la enfermedad de Wilson, factor el cual fue encontrado en un estudio demostrando que el 38.3% de los casos con enfermedad de Wilson sugieren la potencial asociación de matrimonios de consanguinidad. (Mahmud et al., 2022) Otro estudio destacó un caso en el que una paciente femenina en la India falleció a los 39 años de edad por presentar sintomatología relacionada con la enfermedad de Wilson a los 18 años de edad junto con antecedentes de padres con matrimonio consanguíneo y el hermano menor había muerto a los 5 años de edad con síntomas similares. (Raju et al., 2015) Los matrimonios consanguíneos se estiman que afectan al 10.4% de la población mundial, donde los países en vías de desarrollo como lo es el Ecuador existe una mayor cantidad de casos ya sea por influencias sociales, religiosas, valores o creencias culturales y actitudes

de la sociedad donde el rol de género juega un papel importante, al igual zonas rurales con bajos niveles de educación o con alta migración son propensas a matrimonios entre familiares. (Mesa & Lantigua, 2019; Teeuw et al., 2012) Por lo tanto, Morona Santiago y Azuay conforman los principales lugares con la mayor tasa de prevalencia de egresos hospitalarios por provincia del Ecuador bajo el diagnóstico E830, zonas donde los determinantes socioculturales juegan un papel muy importante dando la posibilidad de matrimonios entre parientes consanguíneos.

### **Comparación con la literatura**

La tasa general de hospitalización por enfermedad de Wilson varía según las diferentes poblaciones y períodos de tiempo, con tasas que oscilan entre 1,44 y 1,075 por 100.000 hospitalizaciones (Li et al., 2021) con una tasa de prevalencia a nivel global de 1 caso por cada 30.000. (Ala et al., 2007) En comparación, las estimaciones de nuestro estudio fueron más bajas, con una tasa de proporción de 1,86 por millón de personas y una tasa de prevalencia de 1,25 por cada 10 millones. Estos resultados pueden deberse en parte a un diagnóstico insuficiente de esta enfermedad en el Ecuador.

Estudios parecidos al nuestro realizados en diferentes lugares muestran mayor cantidad de casos en igual o menor tiempo que nuestro estudio; en Valencia para el periodo 2000 al 2012 se identificó a 62 pacientes con enfermedad de Wilson (64,5% hombres y 35,5% mujeres) estimando una tasa de prevalencia de 12,1 por millón de habitantes en la Comunidad Valenciana. Algo característico de este estudio que en contraposición al nuestro no logramos obtener documentación clínica de los pacientes que a un inicio fueron recopilados bajo El Sistema de Información de Enfermedades Raras en la Comunitat Valenciana (SIER-CV) siendo un total de 191 pacientes y solo de 179 pacientes poseían su información clínica donde 62 casos fueron confirmados de enfermedad de Wilson. (Fundacio Per Amor a l'Art, 2018) Al igual otro estudio epidemiológico transversal durante el periodo 2010 al 2015 llamado Enfermedad de Wilson en España: validación de fuentes utilizadas por los Registros de Enfermedades Raras, la recopilación de sus pacientes fue a través de varias fuentes; el conjunto mínimo básico de datos, el registro de medicamentos huérfanos y las historias clínicas de atención primaria de 15 Registros Autonómicos de Enfermedades Raras y del Registro de Pacientes de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III, bajo los códigos 275.1 (CIE-9-MC), E83.0 (CIE-10) y 905 ORPHA. Sus resultados a lo largo de 5 años fueron de 514 casos, donde el sexo masculino predominaba en el 57,2% de los casos cuya edad mediana fue de 21.3 años, dando una tasa de prevalencia de 1,64 pacientes por cada 10.000 habitantes, siendo el estudio que se acerca más a la tasa de prevalencia a nivel mundial. Adicional a la información demográfica de este estudio la mayoría de los pacientes el 86% había nacido en España, seguido de los países de Rumania, China y Ecuador representando el 1.3% de los pacientes, el 3.4% nacieron en otros países y en el 6,5% se desconocía esta información. (Moreno-Marro et al., 2021) De manera general muchos estudios se acercan a la realidad de la tasa de prevalencia que se estima con respecto a la enfermedad de Wilson

de 1 caso por cada 30.000 o 100.000, un estudio realizado en el 2013 en Francia muestra una tasa de prevalencia de 1,5 casos por cada 100.000 habitantes (Poujois et al., 2018), al igual en Cerdeña en 1983 de 2,9/100.000. (Giagheddu et al., 2009) En estudios más recientes como en Irlanda (O'Brien et al., 2014), Taiwán (Tai et al., 2018), Dinamarca (Møller et al., 2011) se sitúan en un rango de 0.9 a 2.02 casos por 100.000, a diferencia se ha evidenciado una alta tasa de prevalencia en diferentes lugares de China por ejemplo un estudio en Hong Kong a lo largo de 16 años se evidencio 211 pacientes con enfermedad de Wilson resultando en una tasa de prevalencia de 17.93 por cada millón del 2000 al 2016 (Cheung et al., 2017), al igual un estudio transversal de 3 años en la provincia de Anhui, China desde el 2008 al 2011 se demostró una prevalencia de 5,87 por cada 100.000. (Cheng et al., 2014)

En nuestro estudio la mediana de edad de los pacientes con trastornos del metabolismo del cobre fue de 20 años, semejante a lo encontrado en otros estudios realizados en países europeos, en los que se encontró una mediana de edad de los pacientes recopilados bajo el diagnóstico de enfermedad de Wilson fue de 21.3 años en España (Moreno-Marro et al., 2021), de 28 años en Polonia (Litwin et al., 2012), de 20.4 años en Alemania (Merle et al., 2007) y en Austria de 21.2 años de los pacientes con presentación hepática y 28.8 en pacientes con presentación neurológica. (Beinhardt et al., 2014) También vale resaltar los datos obtenidos en un estudio de observacional retrospectivo francés sobre enfermedad de Wilson, donde se encontró que la media de edad en la que se registró por primera vez en sus bases de datos a los pacientes con esta patología fue de 38 años. (Daniel-Robin et al., 2022) De acuerdo con la bibliografía este hallazgo es tardío ya que generalmente la Enfermedad de Wilson se presenta en un rango de edad que va entre los 5 a los 35 años con un pico entre el final de la adolescencia e inicio de la segunda década de vida. Los autores de este estudio llegaron a la conclusión que estos casos pueden estar relacionados con una falta de diagnóstico oportuno o son mal diagnosticados, de modo que la enfermedad progresa significativamente antes de que el paciente sea identificado y tratado.

Como es mencionado en diferentes literaturas, la enfermedad de Wilson se caracteriza por manifestaciones clínicas inespecíficas con una índole de gravedad alta que puede conllevar a la muerte si no se realiza un tratamiento oportuno y un control adecuado de los síntomas. En nuestro estudio del total de 23 pacientes bajo el diagnóstico de trastornos del metabolismo del cobre un paciente masculino de 16 años residente en la provincia del Guayas egresa tras 66 días de hospitalización en condición de fallecimiento en 48 horas o más. La tasa global de mortalidad hospitalaria de los pacientes con enfermedad de Wilson es aproximadamente 2,58%, con factores predictivos de mortalidad que incluyen insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia renal aguda, enfermedad hepática descompensada y edad avanzada. (Li et al., 2021) Un estudio poblacional realizado en Suecia encontró que los pacientes con esta enfermedad tenían una tasa de mortalidad casi

cuatro veces mayor en comparación con individuos comparables de la población general. (Åberg et al., 2023) Veinte de los 353 pacientes (5.67%) de nuestro estudio que fueron diagnosticados con enfermedades asociadas a la enfermedad de Wilson fallecieron en 48 horas y más dentro de su periodo de hospitalización y 7 egresaron en condición de fallecimiento en menos de 48 horas desde su fecha de ingreso, todos estos pacientes bajo condiciones de insuficiencia hepática, encefalopatía tóxica, trastorno extrapiramidal y del movimiento, trastorno orgánico de la personalidad y del comportamiento y enfermedad tóxica del hígado con hepatitis aguda, siendo la mediana de edad de estos pacientes de 16 años con un rango de hospitalización un mínimo de 0 días y un máximo de 66 días como es el caso de un paciente masculino de 13 años de edad falleciendo de insuficiencia hepática.

En cuanto a la forma clínica en la que se presenta la Enfermedad de Wilson tenemos los siguientes datos de un estudio retrospectivo austriaco que analizó este parámetro en 229 pacientes, de ellos ciento cuarenta pacientes (61%) presentaron síntomas de predominio hepático, 61 pacientes (27%) mostraron presentación neurológica y 23 casos (10%) fueron diagnosticados mediante detección familiar en una etapa presintomática. En 5 (2%) pacientes, no se pudo determinar de manera certera el inicio de los síntomas. (Beinhardt et al., 2014) En comparación con los resultados obtenidos en nuestro estudio sobre las comorbilidades relacionadas con Enfermedad de Wilson tenemos que, de los 353 casos identificados, 223 de ellos se relacionan con afectación hepática (CIE-10 K712 y K729) y 130 corresponden a una afectación neurológica (CIE-10 F079, G259 y G92). Esto refleja una similitud tanto con el estudio previamente mencionado como también con la literatura médica que menciona que las presentaciones iniciales más comunes de Enfermedad de Wilson se relacionan con insuficiencia hepática (40-60%), signos neurológicos (20-70%) o síntomas psiquiátricos (30%). (Daniel-Robin et al., 2022) Nuestro estudio requiere de información complementaria de las manifestaciones clínicas de los distintos casos analizados, pero de acuerdo con las características etarias registradas en cada uno de los casos de este estudio se puede sospechar que la detección de esta enfermedad ocurrió en estadios iniciales, es decir durante la adolescencia e inicios de la juventud, lo cual concuerda con este predominio de pacientes con sintomatología hepática comparados con aquellos que presentaron manifestaciones neurológicas.

De manera general el acceso a servicios especializados para enfermedades raras en Ecuador, en este caso específicamente Enfermedad de Wilson, enfrenta varios desafíos entre los cuales destacan:

- A pesar de que la infraestructura médica en el país ha mejorado a lo largo de los años; a nivel de áreas rurales y con menor desarrollo no se cuenta con un número adecuado de profesionales capacitados en enfermedad de Wilson, generalmente estos especialistas se

concentran en las principales ciudades del país en los hospitales de tercer nivel de complejidad.

- La enfermedad como tal enfrenta el reto de ser poco conocida por los profesionales sanitarios, mismos que no cuentan con el conocimiento y la experiencia necesaria para el manejo de esta patología; esto conduce a un diagnóstico tardío o incorrecto que provoca no contar con las herramientas necesarias para plantear lineamientos y políticas de salud que mejoren la atención y calidad de vida de este grupo de pacientes.
- La falta de datos estadísticos nacionales e investigaciones sobre la evolución natural de la enfermedad en el contexto de nuestro país provoca una brecha de conocimiento general que lleva a un subdiagnóstico de esta patología. La principal consecuencia es la demora en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes que tienen esta condición, lo cual conduce a mayores complicaciones clínicas derivadas del daño progresivo que tiene el cobre en cada uno de los órganos. A nivel sanitario esto se traduce en un aumento significativo de las tasas de hospitalización y de morbilidad, generando al estado mayores gastos en el sistema de salud.
- Otra barrera diagnóstica es en base a la accesibilidad de las pruebas bioquímicas debido a que los reactivos requeridos para cuantificar los niveles de cobre a nivel urinario y sérico se encuentran en hospitales de especialidad como las de tercer nivel o laboratorios con una gran capacidad resolutoria que se encuentran en las principales ciudades del Ecuador.
- Como ya se mencionó a lo largo de este estudio, el diagnóstico de esta enfermedad es un enorme desafío, tanto por la inespecificidad de las manifestaciones clínicas como también por el costo que requieren pruebas genéticas de detección temprana. En Ecuador, el costo de pruebas genéticas básicas oscila entre los \$200 a \$500 dólares, llegando a tener un costo superior a los \$1000 dólares pruebas más completas y detalladas que identifiquen las distintas variaciones cromosómicas características de la enfermedad de Wilson. Cabe mencionar que la red de salud pública no siempre cubre el costo de estas pruebas, lo cual dificulta aún más el acceso a las mismas. Un estudio reciente manifiesta que la tasa de prevalencia de la enfermedad de Wilson puede verse afectada según el tipo de criterio para su diagnóstico en este caso bajo parámetros clínicos o en base a pruebas genéticas, resultando en que la prevalencia clínica general estimada de 15,5/millón es notablemente inferior a la prevalencia genética estimada en el Reino Unido de 142/millón. (Wijayasiri et al., 2021)
- En el contexto ecuatoriano el tratamiento farmacológico para la enfermedad de Wilson es inaccesible debido a que no existe la venta de estos medicamentos, por lo que muchos pacientes tienen que importar el medicamento de manera particular lo que conlleva altos costos económicos. Además, dependiendo del fármaco su precio difiere en grandes cantidades

donde las 30 cápsulas de D-penicilamina cuesta aproximadamente USD 18 mientras que la trientina, la cual posee menos efectos adversos, su costo unitario ronda los USD 255.

- El costo de tratamiento y acceso a medicamentos obliga a los pacientes y sus familias a migrar a las ciudades principales con el fin de lograr mejores oportunidades tanto financieras, de atención de salud y obtención de fármacos que no se encuentran disponibles en todas las provincias a nivel nacional.
- En cuestión existe una gran brecha de desconocimiento por parte del personal de salud sobre el tratamiento no farmacológico basado en una dieta libre en alimentos con alto contenido de cobre. Por lo que muchos pacientes no saben cómo llevar a cabo su alimentación de manera sana y al mismo tiempo evitando dichos alimentos.

### **Fortalezas y limitaciones metodológicas del estudio**

Este estudio se distingue a nivel nacional por ser el primero en su tipo que describe las características de egreso de los pacientes con enfermedad de Wilson. Al ser un estudio retrospectivo transversal permite analizar a través del tiempo la evolución de los diagnósticos relacionados con trastornos del metabolismo del cobre y sus comorbilidades asociadas que se han evidenciado en el Ecuador en un periodo extenso de tiempo al recopilar los datos desde el 2012 al 2022. La obtención de datos a lo largo de 10 años permitió que el análisis de la información y su comparación con otros estudios a nivel mundial nos oriente a determinar datos nacionales sobre esta enfermedad y sus comorbilidades como un punto de partida para nuevas investigaciones que generen un impacto definitivo en el manejo integral para cada uno de los casos.

Al utilizar fuentes nacionales, secundarias y de acceso abierto como la proporcionada por el INEC, se obtuvo información que contextualiza de manera adecuada la realidad de nuestro país. Cabe mencionar que los parámetros analizados en este estudio no tenían datos incompletos o inentendibles por lo cual no hubo la necesidad de eliminar casos útiles para el propósito de la investigación.

Una de las fortalezas mismas del estudio radica en el propio hecho de extraer información a partir de estos datos los cuales no han sido analizados o tomados en cuenta durante todo este periodo de tiempo. Su fácil acceso permitió identificar posibles casos relacionados directamente con el diagnóstico de la enfermedad de Wilson y poder cubrir aquellos casos subdiagnosticados que no se encuentran bajo el CIE-10 E83.0, de acuerdo con los criterios de inclusión aplicados en este estudio y respaldados en la literatura, se pudo analizar desde este contexto otros diagnósticos tanto hepáticos como neurológicos.

El estudio se encuentra limitado por la falta de información acerca de las manifestaciones clínicas, forma de diagnóstico y el tratamiento recibido por cada paciente. Esta información permitiría una

mejor comprensión de la realidad que afronta cada paciente con enfermedad de Wilson a nivel nacional. Con relación a otras bases de datos mundiales donde se cuenta con esta información, la falta de esta limitó la identificación de las variedades clínicas de la enfermedad y sus potenciales complicaciones, mismas que de acuerdo con la literatura se relaciona con aumento en las tasas de hospitalización y mortalidad. La importancia de determinar la forma en que se estableció el diagnóstico y el manejo terapéutico para cada paciente con Enfermedad de Wilson, radica en el hecho de que esta información permitió a otros estudios establecer parámetros para evaluar de mejor manera el subdiagnóstico de esta patología; todo esto mediante el análisis de los pacientes con diagnóstico E83.0 y el correcto uso o no de este CIE10, además de identificar otros posibles casos de acuerdo a la clínica, diagnóstico y tratamiento de condiciones asociadas a Enfermedad de Wilson que por algún motivo no contaban con la codificación adecuada. Es posible también, que por las limitaciones de la base de datos no podamos conocer con exactitud los motivos por los que los pacientes fueron hospitalizados y por qué murieron pues sólo constan los diagnósticos principales.

Es importante mencionar que el código CIE-10 utilizado para identificar Enfermedad de Wilson (E83.0) cubre tanto la deficiencia de ATP7B (Enfermedad de Wilson), la deficiencia de ATP7A (enfermedad de Menkes) y la aceruloplasminemia, misma que es una rara condición clínica con una prevalencia de 1/1000000 casos, cuya aparición generalmente ocurre en la senectud de la vida. Nuestro criterio de inclusión no es completamente específico para la enfermedad de Wilson y no se puede excluir que se haya incluido pacientes con otro diagnóstico especialmente relacionado con los 4 casos identificados en este estudio cuyo rango de edad se encuentra fuera del rango común en que esta patología es diagnosticada. A favor de este estudio, se encuentra la poca probabilidad de que alguno de los casos no corresponda a la enfermedad de Wilson. La esperanza de vida en la enfermedad de Menkes es de aproximadamente tres años, en nuestro estudio se identificó únicamente un paciente fallecido cuya edad no entraba dentro de este parámetro. En cuanto a la aceruloplasminemia por falta de distintas características clínicas, de diagnóstico y tratamiento y por presentarse en la senectud de la vida no se puede descartar; sin embargo es una condición extremadamente rara a nivel mundial con menos de 100 casos de conocimiento a nivel minimalismo de acuerdo con Orphanet.

La interpretación del estudio se complica por la ausencia de datos acerca del diagnóstico del paciente específicamente relacionados a la edad real en que cada paciente fue catalogado con Enfermedad de Wilson ; se debe distinguir entre casos verdaderamente incidentes los cuales corresponden a los pacientes cuyo diagnóstico es dado por primera vez y los casos prevalentes invisibles que son pacientes con el diagnóstico previo de esta patología, pero que estadísticamente a nivel hospitalario son registrados por primera ocasión con el CIE-10 correspondiente (Daniel-Robin et al., 2022). Esto toma relevancia al momento en que se compara la edad de diagnóstico de cada uno de los casos. En nuestro estudio se identificaron tres pacientes con un rango de edad superior a los 60 años lo cual se

puede explicar por este motivo; sin embargo, es importante mencionar que al no conocer todo el contexto clínico y de diagnóstico del paciente no se puede llegar a una conclusión definitiva.

## **Recomendaciones**

Al ser la enfermedad de Wilson parte de la realidad ecuatoriana es importante crear estrategias y recomendaciones en el ámbito de la salud pública, ya que al considerarse una enfermedad compleja en todo sus aspectos clínicos, diagnósticos y de tratamiento repercute significativamente en las tasas de morbilidad del país debido a que una vez avanzada la enfermedad sus complicaciones principales son la cirrosis, la encefalopatía tóxica que puede llegar al coma y disfunción multiorgánica que genera la acumulación de cobre en el organismo, complicaciones médicas que ameritan varios recursos como un personal de salud multidisciplinario, herramientas de diagnóstico y de tratamiento de alto costo. Por lo tanto, un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno, no solo trae beneficios a las personas y sus familiares que se ven afectados por esta patología sino también al estado. Desde los primeros eslabones como es el primer nivel de atención a la salud se pueden tomar acciones mediante una anamnesis exhaustiva donde los pequeños indicios como un temblor fino en las extremidades superiores, cambios en el comportamiento o la personalidad del paciente, complicaciones en articular las palabras, un rendimiento escolar disminuido, entre otros síntomas característicos de esta enfermedad que en un inicio se presentan de manera aislada pero que deben de llamar la atención en pacientes jóvenes de 5 a 25 años de edad y garantizar una referencia adecuado con el fin de asegurar el seguimiento de la enfermedad. La atención por médicos especialistas, la realización de exámenes bioquímicos y de imagen que estén disponibles en el segundo nivel de atención son indispensables para poder agrupar y relacionar los síntomas con la enfermedad, pero es crucial nunca dar por alto o quitar la importancia diagnóstica de los primeros indicios de la enfermedad. Un ejemplo de esto son las calcificaciones bilaterales de los ganglios basales, un hallazgo que podría ser tanto fisiológico como patológico que presentan los pacientes en los estudios por neuroimagen. Normalmente su presencia se asocia al envejecimiento, pero si este se presenta en pacientes jóvenes siempre se debe pensar en trastornos metabólicos, autoinmunes e incluso enfermedades neurodegenerativas, a pesar de que el paciente pueda o no presentar sintomatología, y más aún pensar en la enfermedad de Wilson si se asocia a transaminasas elevadas, anemia hemolítica, una elastografía hepática alterada junto con síntomas neurológicos y psiquiátricos. Es importante destacar que este nivel de atención a la salud tiene un rol indispensable en la evolución de la enfermedad ya que de este depende su referencia para la atención por subespecialistas como requiere esta enfermedad o caso contrario se ve estancada con un falso diagnóstico y un tratamiento ineficaz de estos pacientes, promoviendo que los índices de un subdiagnóstico con respecto a la enfermedad de Wilson incrementen. Al tener una orientación favorable de esta enfermedad los pacientes son atendidos por especialistas quienes pueden indagar con mayor precisión la enfermedad a través de pruebas genéticas, exámenes de laboratorio que

requieren reactivos específicos para cuantificar el cobre en orina, sangre y a nivel histológicos mediante biopsias hepáticas. Una vez el paciente dentro del tercer nivel de atención necesita un seguimiento multidisciplinario que requiere de destrezas y conocimientos por parte de un equipo de subespecialistas que abarquen asesoramiento genético tanto para el paciente como para sus familiares a través de pruebas genéticas de cribado para la detección precoz de familiares con esta posible enfermedad. Este equipo multidisciplinario debe de tener por lo menos un hepatólogo, neurólogo, nutricionista y psicólogo para un correcto control de la enfermedad, a pesar de que hoy en día no existe un algoritmo de cómo manejar o conllevar correctamente la evolución de la enfermedad es indispensable tener el apoyo de otros especialistas, en especial si el cuadro clínico del paciente lo amerita o en caso de llegar a afectarse otros órganos por los efectos adversos de los medicamentos de la enfermedad de Wilson puedan ser resueltos oportunamente a través de métodos indirectos y no invasivos como pruebas analíticas de sangre de rutina o pruebas bioquímicas en sangre y en orina que den seguimiento a la excreción y concentración de cobre dentro del organismo, al igual pruebas de elastografía hepática y pruebas de neuroimagen pueden llegar a ser de utilidad. En razón a lo previamente mencionado el concientizar a los profesionales de la salud y al público general sobre esta enfermedad es importante ya que la calidad de vida de los pacientes que se ven afectados por esta patología pueda mejorar, por lo tanto al promover estudios de investigación enfocados en los alimentos con alto contenido en cobre conlleva a que los pacientes puedan llevar una dieta placentera a lo largo de su enfermedad, al igual incentivar conferencias y el desarrollo de futuras investigaciones con respecto a la enfermedad de Wilson lograr que el personal de salud llegue a tener un mayor conocimiento y atienda a sus pacientes con mayor eficacia.

Por otro lado, en Francia se implementó la organización de centros de referencia para enfermedades raras como la Enfermedad de Wilson, con el fin de tener un registro detallado de los pacientes con esta enfermedad. Al dar mayores funciones y responsabilidades a este tipo de centros se consiguió mejorar el diagnóstico y manejo de los pacientes con EW. Ecuador cuenta con este tipo de organizaciones, una de ellas es la Fundación Comunidad de Enfermedades Raras (CENRA), misma que está en contacto con algunos pacientes diagnosticados con Enfermedad de Wilson y brindándoles ayuda e información en todo lo relacionado al seguimiento de la enfermedad además de establecer redes de contacto entre ellos para mejorar el apoyo psicoemocional que representa tener esta patología de por vida. El fortalecimiento de estas organizaciones mediante el apoyo gubernamental para un mayor desarrollo de las mismas, no solo permitirá tener información precisa sobre la condición y las necesidades que tienen los pacientes con Enfermedad de Wilson, también logrará establecer un precedente para que otras enfermedades raras identificadas a nivel nacional no queden en el olvido, y el derecho a la salud prevalezca en toda la población ecuatoriana.

En Ecuador la falta de estudios relacionados con la enfermedad de Wilson abre la puerta a un sin número de campos de investigación que no se encuentran plasmados en la literatura médica en relación con el contexto y la realidad de nuestro país. Las características clínicas y manejo terapéutico que reciben los pacientes identificados con esta enfermedad, no se encuentra desglosado en las bases de datos de las cuáles se obtuvo la información para este estudio; a comparación de otros estudios similares de distintos países del mundo donde se detalla esta información, se obtiene un mejor análisis de donde deben estar dirigidos los esfuerzos del sistema de salud para lograr que enfermedades raras como la Enfermedad de Wilson no pasen desapercibidas y se consigan estrategias que permitan su identificación desde los primeros niveles de atención en salud. Sería importante, además, conocer de cerca y de testimonio de pacientes familiares y médicos las dificultades que los pacientes experimentan en cada etapa de su vida.

A nivel nacional se cuenta con poca información de datos que vinculen el riesgo de familiares de pacientes con Enfermedad de Wilson a presentar la enfermedad en relación con pruebas genéticas de cribado. A lo largo de esta investigación se ha descrito como la detección temprana y manejo oportuno de la enfermedad impacta de manera positiva en la calidad de vida del paciente tomando en cuenta el reto que de por sí ya se debe afrontar al ser una enfermedad rara con manejo de por vida. Conocer la realidad de la falta de acceso a estas pruebas y en general las barreras que limitan el uso de métodos de diagnóstico genético como definitivo pueden llegar a generar un cambio en el sistema de salud donde se busque propuestas que garanticen el acceso de estas a quienes lo necesitan.

## CONCLUSIÓN

En conclusión, nuestro estudio demuestra que a nivel del Ecuador existe un infradiagnóstico de la enfermedad de Wilson ya que en un periodo de 10 años se estimó una prevalencia de 1,25 casos por cada 10 millones de habitantes en el Ecuador, la misma en comparación a los datos estadísticos de prevalencia de otros estudios a nivel mundial demuestra ser muy baja. Sin embargo, es necesario confirmar mediante más estudios poblacionales si la enfermedad de Wilson es realmente menos común en el Ecuador o se debe a que la enfermedad es pasada por alto y por ende erróneamente diagnosticada y tratada llevando a un mayor riesgo de mortalidad de los pacientes. Uno de los limitantes de este estudio es el diagnóstico general como lo es los trastornos del metabolismo del cobre que no solo capta el aumento de la cantidad de cobre en el organismo como es en el caso de la enfermedad de Wilson sino también detecta a los pacientes que tienen un déficit de este mineral como se presenta en los casos de un desequilibrio hidroelectrolítico, en pacientes con problemas de absorción intestinal o con el trastorno genético de la enfermedad de Menkes, entre otros casos, por lo que el rango de edad de 5 a 25 años ha sido un determinante en nuestro estudio para poder delimitar los casos que tiene una mayor relación con la enfermedad de Wilson. Por lo tanto, de los 23 casos detectados bajo el código CIE-10 E830, 19 de ellos entraban dentro del rango de edad promedio donde los pacientes con enfermedad de Wilson son normalmente diagnosticados, siendo el sexo masculino predominante al femenino y donde la mayoría de los pacientes residen en la provincia de Pichincha, Azuay y el Cañar. Por ende, se debe sospechar de un paciente ecuatoriano masculino rondando los 20 años con alteraciones neurológicas, hepáticas y psicológicas en un posible caso de enfermedad de Wilson.

El sistema de salud en Ecuador enfrenta numerosas necesidades de mejora que son cruciales para garantizar una atención adecuada y equitativa para toda la población. Nuestro estudio es un claro ejemplo de la necesidad que hay en implementar políticas de salud efectivas para la prevención y tratamiento de aquellas enfermedades que afectan a poblaciones vulnerables. La brecha de conocimiento identificado en la Enfermedad de Wilson es un llamado para fomentar una mayor inversión en investigación y desarrollo para un manejo más efectivo de las enfermedades raras y crónicas; a partir de un diagnóstico temprano, tratamiento oportuno y un adecuado seguimiento a largo plazo se podrá generar un impacto positivo en la calidad de vida de cada uno de los pacientes afectados por esta difícil realidad.

## REFERENCIAS CITADAS

- Åberg, F., Shang, Y., Strandberg, R., Wester, A., Widman, L., & Hagström, H. (2023). Four-fold increased mortality rate in patients with Wilson's disease: A population-based cohort study of 151 patients. *United European Gastroenterology Journal*, *11*(9), 852–860.  
<https://doi.org/10.1002/ueg2.12452>
- Ala, A., Walker, A. P., Ashkan, K., Dooley, J. S., & Schilsky, M. L. (2007). Wilson's disease. *The Lancet*, *369*(9559), 397–408. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60196-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60196-2)
- Badenas Orquin, C. (2011). Avances en el diagnóstico molecular de la enfermedad de Wilson. *Gastroenterología y Hepatología*, *34*(6), 428–433.  
<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2011.01.001>
- Bandmann, O., Weiss, K. H., & Kaler, S. G. (2015). Wilson's disease and other neurological copper disorders. *The Lancet Neurology*, *14*(1), 103–113.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70190-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70190-5)
- Beinhardt, S., Leiss, W., Stättermayer, A. F., Graziadei, I., Zoller, H., Stauber, R., Maieron, A., Datz, C., Steindl-Munda, P., Hofer, H., Vogel, W., Trauner, M., & Ferenci, P. (2014). Long-term Outcomes of Patients With Wilson Disease in a Large Austrian Cohort. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *12*(4), 683–689.  
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.025>
- Bruguera, M., & Abralde, J. G. (2013). Problemas frecuentes en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Wilson. *Gastroenterología y Hepatología*, *36*(5), 316–325.  
<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.10.003>
- Cheng, N., Wang, K., Hu, W., Sun, D., Wang, X., Hu, J., Yang, R., & Han, Y. (2014). Wilson Disease in the South Chinese Han Population. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, *41*(3), 363–367.  
<https://doi.org/10.1017/S0317167100017315>
- Cheung, K.-S., Seto, W.-K., Fung, J., Mak, L.-Y., Lai, C.-L., & Yuen, M.-F. (2017). Epidemiology and natural history of Wilson's disease in the Chinese: A territory-based study in Hong Kong between 2000 and 2016. *World Journal of Gastroenterology*, *23*(43), 7716–7726.  
<https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i43.7716>
- Daniel-Robin, T., Bénichou, B., Leboucher, C., Blein, C., & Combal, J.-P. (2022). Epidemiology, treatment and burden of Wilson disease in France: A 10-year analysis of the national health insurance database. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, *46*(10), 101992. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2022.101992>
- EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. (2012). *Journal of Hepatology*, *56*(3), 671–685. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.007>
- Fundacio Per Amor a l'Art. (2018). *Guía de la enfermedad de Wilson*.

- García-Villarreal, L., Daniels, S., Shaw, S. H., Cotton, D., Galvin, M., Geskes, J., Bauer, P., Sierra-Hernández, A., Buckler, A., & Tugores, A. (2000). 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*, *32*(6), 1329–1336. <https://doi.org/10.1053/jhep.2000.20152>
- Giagheddu, A., Demelia, L., Puggioni, G., Nurchi, A. M., Contu, L., Pirari, G., Deplano, A., & Rachele, M. G. (2009). Epidemiologic study of hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) in Sardinia (1902-1983). *Acta Neurologica Scandinavica*, *72*(1), 43–55. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1985.tb01546.x>
- Gialluisi, A., Incollu, S., Pippucci, T., Lepori, M. B., Zappu, A., Loudianos, G., & Romeo, G. (2013). The homozygosity index (HI) approach reveals high allele frequency for Wilson disease in the Sardinian population. *European Journal of Human Genetics*, *21*(11), 1308–1311. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.43>
- Guartazaca, E., León, C., & Orellana, D. (2019). Enfermedad de Wilson: reporte de caso. *Revista de La Facultad de Ciencias Médicas Universidad de Cuenca*, *37*(3), 53–62.
- Herrera-Quñones, G., Da Fieno, A. M., Compta, Y., Forns, X., & Mariño, Z. (2022). Enfermedad de Wilson: consideraciones para optimizar el seguimiento a largo plazo. *Gastroenterología y Hepatología*, *45*(2), 146–154. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.03.015>
- Huanco-Condori, J., Tomateo-Torvisco, J. D., & Cruzado, L. (2022). Enfermedad de Wilson: A propósito de un caso neuropsiquiátrico de diagnóstico tardío. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, *31*(2), 97–102. <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol31200097>
- Li, N., Krishna, S. G., Hinton, A., Conwell, D. L., & Mumtaz, K. (2021). Characteristics and outcomes of hospitalized patients with Wilson's disease in the United States: A national survey. *Annals of Hepatology*, *25*, 100362. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100362>
- Litwin, T., Gromadzka, G., & Członkowska, A. (2012). Gender differences in Wilson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *312*(1–2), 31–35. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.08.028>
- Lo, C., & Bandmann, O. (2017). *Epidemiology and introduction to the clinical presentation of Wilson disease* (pp. 7–17). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63625-6.00002-1>
- Loscalzo, J., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J., & Kaler, S. (2022). Enfermedad de Wilson. In *Harrison. Principios de Medicina Interna* (21st ed.). McGraw-Hill Education.
- Mahmud, S., Gulshan, J., Baidya, M., Rashid, R., Tasneem, F., Hasan, A. R., Farhana, T., & Ahmed, S. S. (2022). Outcome of Wilson's disease in Bangladeshi children: a tertiary center experience. *Egyptian Liver Journal*, *12*(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s43066-022-00228-6>

- Martínez-Morillo, E., & Bauça, J. M. (2022). Actualización en el diagnóstico bioquímico de la enfermedad de Wilson. *Advances in Laboratory Medicine / Avances En Medicina de Laboratorio*, 3(2), 114–125. <https://doi.org/10.1515/almed-2021-0089>
- Merle, U., Schaefer, M., Ferenci, P., & Stremmel, W. (2007). Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut*, 56(1), 115–120. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.087262>
- Mesa, D., & Lantigua, A. (2019). Impacto de la consanguinidad en la descendencia de matrimonios consanguíneos. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 35(2).
- Møller, L. B., Horn, N., Jeppesen, T. D., Vissing, J., Wibrand, F., Jennum, P., & Ott, P. (2011). Clinical presentation and mutations in Danish patients with Wilson disease. *European Journal of Human Genetics*, 19(9), 935–941. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.80>
- Moratorio, I., Pontet, Y., & Hernández, N. (2019). Enfermedad de Wilson: presentación hepática y revisión bibliográfica. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*, 04(02). <https://doi.org/10.26445/04.02.4>
- Moreno-Marro, S., Barrachina-Bonet, L., Páramo-Rodríguez, L., Alonso-Ferreira, V., Guardiola-Villarrog, S., Vicente, E., García-López, M., Palomar-Rodríguez, J., Zoni, A. C., Zurriaga, Ó., & Cavero-Carbonell, C. (2021). Enfermedad de Wilson en España: validación de fuentes utilizadas por los Registros de Enfermedades Raras. *Gaceta Sanitaria*, 35(6), 551–558. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.07.011>
- Muñoz Maya, O. G., Vélez Hernández, J. E., Santos Sánchez, O. M., Marín Zuluaga, J. I., & Restrepo Gutiérrez, J. C. (2021). Enfermedad de Wilson: experiencia de un centro de referencia en Colombia. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 36(1), 51–57. <https://doi.org/10.22516/25007440.593>
- Ngwanou, D. H., Couchonnal, E., Parant, F., Belmalih, A., Guillaud, O., Dumortier, J., Bost, M., & Lachaux, A. (2022). Long-Term Urinary Copper Excretion and Exchangeable Copper in Children With Wilson Disease Under Chelation Therapy. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 75(4), e75–e80. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003531>
- O'Brien, M., Reilly, M., Sweeney, B., Walsh, C., & Hutchinson, M. (2014). Epidemiology of Wilson's disease in Ireland. *Movement Disorders*, 29(12), 1567–1568. <https://doi.org/10.1002/mds.25983>
- Ovchinnikova, E. V., Garbuz, M. M., Ovchinnikova, A. A., & Kumeiko, V. V. (2024). Epidemiology of Wilson's Disease and Pathogenic Variants of the ATP7B Gene Leading to Diversified Protein Disfunctions. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(4), 2402. <https://doi.org/10.3390/ijms25042402>

- Poujois, A., Woimant, F., Samson, S., Chaine, P., Girardot-Tinant, N., & Tuppin, P. (2018). Characteristics and prevalence of Wilson's disease: A 2013 observational population-based study in France. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 42(1), 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2017.05.011>
- Raju, K., Bangalore, G., Thuruvekere, S., & Pathavanalli, V. (2015). Wilson's disease: A Clinical autopsy case report with review of literature. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 6(1), 248. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.149210>
- Richter, T., Nestler-Parr, S., Babela, R., Khan, Z. M., Tesoro, T., Molsen, E., & Hughes, D. A. (2015). Rare Disease Terminology and Definitions—A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value in Health*, 18(6), 906–914. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.05.008>
- Sandahl, T. D., Laursen, T. L., Munk, D. E., Vilstrup, H., Weiss, K. H., & Ott, P. (2020). The Prevalence of Wilson's Disease: An Update. *Hepatology*, 71(2), 722–732. <https://doi.org/10.1002/hep.30911>
- Schilsky, M. L., Runyon, B. A., & Aminoff, M. J. (2015a). *Wilson disease: Clinical manifestations, diagnosis, and natural history*. UpToDate. <http://www.uptodate.com/home>
- Schilsky, M. L., Runyon, B. A., & Aminoff, M. J. (2015b). *Wilson disease: Epidemiology and pathogenesis*. UpToDate. <https://www.uptodate-com.translate-google/contents/wilson-disease-epidemiology-and-pathogenesis>.
- Tai, C.-S., Wu, J.-F., Chen, H.-L., Hsu, H.-Y., Chang, M.-H., & Ni, Y.-H. (2018). Modality of treatment and potential outcome of Wilson disease in Taiwan: A population-based longitudinal study. *Journal of the Formosan Medical Association*, 117(5), 421–426. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2017.05.008>
- Teeuw, M. E., Hagelaar, A., ten Kate, L. P., Cornel, M. C., & Henneman, L. (2012). Challenges in the care for consanguineous couples: an exploratory interview study among general practitioners and midwives. *BMC Family Practice*, 13(1), 105. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-13-105>
- Wijayasiri, P., Hayre, J., Nicholson, E. S., Kaye, P., Wilkes, E. A., Evans, J., Aithal, G. P., Jones, G., Pearce, F., & Aravinthan, A. D. (2021). Estimating the clinical prevalence of Wilson's disease in the UK. *JHEP Reports*, 3(5), 100329. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100329>

## ANEXOS

Anexo 1: Tabla descriptiva año por año de los pacientes con diagnóstico E830 (trastornos del metabolismo del cobre) de 2012 a 2022

<b>Año 2012</b>					
<b>Provincia de diagnóstico</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad</b>	<b>Provincia de residencia del paciente</b>	<b>Condición de Egreso</b>	<b>Días de estancia hospitalaria</b>
Pichincha	Hombre	15	Pichincha	Vivo	15
Pichincha	Hombre	15	Pichincha	Vivo	7
<b>Año 2013</b>					
<b>Provincia de diagnóstico</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad</b>	<b>Provincia de residencia del paciente</b>	<b>Condición de Egreso</b>	<b>Días de estancia hospitalaria</b>
Pichincha	Hombre	15	Pichincha	Vivo	26
Pichincha	Mujer	16	Pichincha	Vivo	49
<b>Año 2014</b>					
<b>Provincia de diagnóstico</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad</b>	<b>Provincia de residencia del paciente</b>	<b>Condición de Egreso</b>	<b>Días de estancia hospitalaria</b>
Azuay	Hombres	21	El Oro	Vivo	3
Pichincha	Hombres	21	Pichincha	Vivo	21
<b>Año 2015</b>					
<b>Provincia de diagnóstico</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad</b>	<b>Provincia de residencia del paciente</b>	<b>Condición de Egreso</b>	<b>Días de estancia hospitalaria</b>
Azuay	Hombre	27	Azuay	Vivo	7
Pichincha	Hombre	22	El Oro	Vivo	7
<b>Año 2017</b>					
<b>Provincia de diagnóstico</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad</b>	<b>Provincia de residencia del paciente</b>	<b>Condición de Egreso</b>	<b>Días de estancia hospitalaria</b>
Pichincha	Hombre	20	Cañar	Vivo	10
El Oro	Mujer	1	El Oro	Vivo	3
Guayas	Hombre	16	Manabí	Fallecido en 48 horas y más	66
<b>Año 2018</b>					
<b>Provincia de diagnóstico</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad</b>	<b>Provincia de residencia del paciente</b>	<b>Condición de Egreso</b>	<b>Días de estancia hospitalaria</b>
Los Ríos	Hombre	80	Los Ríos	Vivo	4
Los Ríos	Mujer	69	Los Ríos	Vivo	4
Azuay	Hombre	20	Cañar	Vivo	13
Azuay	Hombre	21	Cañar	Vivo	6
<b>Año 2019</b>					

Provincia de diagnóstico	Sexo	Edad	Provincia de residencia del paciente	Condición de Egreso	Días de estancia hospitalaria
Guayas	Mujer	17	Guayas	Vivo	40
Guayas	Hombre	72	Guayas	Vivo	5

#### Año 2020

Provincia de diagnóstico	Sexo	Edad	Provincia de residencia del paciente	Condición de Egreso	Días de estancia hospitalaria
Azuay	Hombre	15	Azuay	Vivo	5
Azuay	Mujer	21	Azuay	Vivo	7
Manabí	Mujer	26	Manabí	Vivo	1

#### Año 2021

Provincia de diagnóstico	Sexo	Edad	Provincia de residencia del paciente	Condición de Egreso	Días de estancia hospitalaria
Morona Santiago	Hombre	12	Morona Santiago	Vivo	5
Morona Santiago	Hombre	13	Morona Santiago	Vivo	5
Azuay	Mujer	27	El Oro	Vivo	3
<b>TOTAL DE PACIENTES EN 10 AÑOS</b>				<b>23</b>	





		Santo Domingo de los Tsáchilas	4								
		Guayas	33								
		El Oro	5								
		Azuay	20								
		Napo	2								
		Tungurahua	6								
		Loja	5								
		Bolívar	2								
		Sucumbíos	1								
		Morona Santiago	3								
		Imbabura	5								
G92*****	21	Orellana	1	Infancia (6-11 años)	6	Mujer	8	Vivo	18	Mediana	5
		Pichincha	6	Adolescencia (12-18 años)	6	Hombre	13	Fallecido en 48 horas y más	3	Rango	0-50
		Esmeraldas	2	Juventud (19 - 26 años)	9						
		Manabí	1								
		Los Rios	2								
		Santo Domingo de los Tsáchilas	1								
		Guayas	4								
		Azuay	1								
		Tungurahua	1								
		Morona Santiago	1								
Imbabura	1										
<b>TOTAL DE CASOS</b>					<b>353</b>						

**F079\*:** Trastorno orgánico de la personalidad y del comportamiento, no especificado, debido a enfermedad, lesión y disfunción cerebral

**G259\*\*:** Trastorno extrapiramidal y del movimiento, no especificado

**K712\*\*\*:** Enfermedad tóxica del hígado con hepatitis aguda

**K729\*\*\*\*:** Insuficiencia hepática, no especificada

**G92\*\*\*\*\*:** Encefalopatía tóxica

Anexo 3. Tasa de pacientes con comorbilidades asociadas a enfermedad de Wilson para el número de habitantes a nivel nacional año a año durante el periodo 2012-2022

<b>CIE 10</b>	<b>Año</b>	<b>Población nacional</b>	<b>Número de casos</b>	<b>Tasa*****</b>
F079*	2012	15.520.973	6	3,87
	2013	15.774.749	4	2,54
	2014	16.027.466	2	1,25
	2015	16.278.844	5	3,07
	2016	16.528.730	1	0,61
	2017	16.776.977	2	1,19
	2018	17.023.408	3	1,76
	2019	17.267.986	7	4,05
	2020	17.510.643	4	2,28
	2021	17.772.294	6	3,38
	2022	18.022.396	4	2,22
G259**	2012	15.520.973	15	9,66
	2013	15.774.749	5	3,17
	2014	16.027.466	4	2,50
	2015	16.278.844	2	1,23
	2016	16.528.730	7	4,24
	2017	16.776.977	10	5,96
	2018	17.023.408	10	5,87
	2019	17.267.986	5	2,90
	2020	17.510.643	3	1,71
	2021	17.772.294	2	1,13
	2022	18.022.396	2	1,11
K712***	2012	15.520.973	1	0,64
	2013	15.774.749	0	0,00
	2014	16.027.466	4	2,50
	2015	16.278.844	0	0,00
	2016	16.528.730	2	1,21
	2017	16.776.977	8	4,77
	2018	17.023.408	9	5,29
	2019	17.267.986	5	2,90
	2020	17.510.643	10	5,71
	2021	17.772.294	6	3,38
	2022	18.022.396	6	3,33
K729****	2012	15.520.973	30	19,33

	2013	15.774.749	18	11,41
	2014	16.027.466	16	9,98
	2015	16.278.844	19	11,67
	2016	16.528.730	12	7,26
	2017	16.776.977	19	11,33
	2018	17.023.408	12	7,05
	2019	17.267.986	15	8,69
	2020	17.510.643	10	5,71
	2021	17.772.294	13	7,31
	2022	18.022.396	8	4,44
	2012	15.520.973	0	0,00
	2013	15.774.749	2	1,27
	2014	16.027.466	3	1,87
	2015	16.278.844	1	0,61
	2016	16.528.730	2	1,21
	2017	16.776.977	4	2,38
	2018	17.023.408	2	1,17
	2019	17.267.986	2	1,16
	2020	17.510.643	1	0,57
	2021	17.772.294	1	0,56
G92*****	2022	18.022.396	3	1,66
	2012	15.520.973	2	1,29
	2013	15.774.749	2	1,27
	2014	16.027.466	2	1,25
	2015	16.278.844	2	1,23
	2016	16.528.730	0	0,00
	2017	16.776.977	3	1,79
	2018	17.023.408	4	2,35
	2019	17.267.986	2	1,16
	2020	17.510.643	3	1,71
	2021	17.772.294	3	1,69
E830*****	2022	18.022.396	0	0,00

F079\*: Trastorno orgánico de la personalidad y del comportamiento, no especificado, debido a enfermedad, lesión y disfunción cerebral

G259\*\*: Trastorno extrapiramidal y del movimiento, no especificado

K712\*\*\*: Enfermedad tóxica del hígado con hepatitis aguda

K729\*\*\*\*: Insuficiencia hepática, no especificada

G92\*\*\*\*\*: Encefalopatía tóxica

E830\*\*\*\*\*: Trastornos del metabolismo del cobre

Tasa\*\*\*\*\*: Número de casos/Población total de cada año x 1000000

Anexo 4. Tasa de pacientes con comorbilidades asociadas a enfermedad de Wilson para el número de habitantes a nivel nacional año a año durante el periodo 2012-2022 por cada millón de pacientes

CIE 10	Año	Provincia de egreso hospitalario	n° de casos	Población de la provincia	Tasa *****
F079*	2012	MANABÍ	1	1451873	0,69
		NAPO	1	120037	8,33
		PICHINCHA	4	2779370	1,44
	2013	IMBABURA	1	432543	2,31
		LOJA	1	484529	2,06
		PICHINCHA	2	2835373	0,71
	2014	MORONA SANTIAGO	1	162100	6,17
		TUNGURAHUA	1	550832	1,82
	2015	ESMERALDAS	1	551165	1,81
		PICHINCHA	3	2891472	1,04
		SUCUMBIOS	1	37784	26,47
	2016	PICHINCHA	1	3003799	0,33
	2017	BOLÍVAR	1	205094	4,88
		LOJA	1	506035	1,98
	2018	NAPO	1	138452	7,22
		PICHINCHA	1	3116111	0,32
		TUNGURAHUA	1	577551	1,73
	2019	AZUAY	1	867239	1,15
		EL ORO	1	707204	1,41
		GUAYAS	1	4327845	0,23
		LOS RÍOS	1	910770	1,10
		MANABÍ	2	1549796	1,29
		PICHINCHA	1	3172200	0,32
	2020	PICHINCHA	4	3228233	1,24
	2021	CHIMBORAZO	1	528701	1,89
		ESMERALDAS	1	652719	1,53
		LOS RÍOS	1	933292	1,07
		MANABÍ	1	1575940	0,63
		PICHINCHA	2	3284428	0,61
	2022	CHIMBORAZO	1	533185	1,88
		PICHINCHA	2	3340553	0,60
		SANTO DOMINGO	1	474463	2,11

<b>G259**</b>	2012	AZUAY	1	767695	1,30	
		CHIMBORAZO	2	486680	4,11	
		GUAYAS	8	3901981	2,05	
		LOJA	1	478964	2,09	
		LOS RÍOS	1	829779	1,21	
		MORONA SANTIAGO	1	154062	6,49	
		PICHINCHA	1	2779370	0,36	
		2013	CHIMBORAZO	2	491753	4,07
			GUAYAS	2	3963541	0,50
			PICHINCHA	1	2835373	0,35
		2014	CARCHI	1	178228	5,61
			CHIMBORAZO	1	496735	2,01
			GUAYAS	1	4024929	0,25
			PICHINCHA	1	2891472	0,35
		2015	GUAYAS	2	4086089	0,49
		2016	AZUAY	1	824646	1,21
			CHIMBORAZO	1	506325	1,98
			EL ORO	1	680845	1,47
			GUAYAS	1	4146996	0,24
			PASTAZA	1	102655	9,74
			PICHINCHA	1	3003799	0,33
			TUNGURAHUA	1	564260	1,77
		2017	AZUAY	2	838859	2,38
			CAÑAR	1	267643	3,74
			EL ORO	1	689760	1,45
			GUAYAS	3	4207610	0,71
			ORELLANA	1	155453	6,43
			SANTO DOMINGO DE LOS TSÁCHILAS	1	485090	2,06
			SUCUMBÍOS	1	39430	25,36
		2018	AZUAY	2	853070	2,34
			BOLÍVAR	1	206771	4,84
			EL ORO	1	698545	1,43
			GUAYAS	3	4267893	0,70
			IMBABURA	1	463957	2,16
			LOS RÍOS	1	899632	1,11
			PICHINCHA	1	3116111	0,32
	2019	EL ORO	1	707204	1,41	
		ESMERALDAS	1	583417	1,71	
		GUAYAS	3	4327845	0,69	

	2020	GUAYAS	2	4387434	0,46
		PICHINCHA	1	3228233	0,31
	2021	NAPO	1	136402	7,33
		PASTAZA	1	117019	8,55
	2022	EL ORO	1	733527	1,36
		GUAYAS	1	4508540	0,22
<b>K712***</b>	2012	PICHINCHA	1	2.779.370	0,36
	2014	GUAYAS	2	4.024.929	0,50
		MORONA SANTIAGO	1	162.100	6,17
		LOJA	1	490.039	2,04
	2016	PICHINCHA	1	3.003.799	0,33
		GUAYAS	1	4.146.996	0,24
	2017	PICHINCHA	2	3.059.971	0,65
		AZUAY	2	838.859	2,38
		CAÑAR	1	267.643	3,74
		PASTAZA	1	105.494	9,48
		TUNGURAHUA	1	570.933	1,75
		EL ORO	1	689.760	1,45
	2018	EL ORO	3	698.545	4,29
		GUAYAS	1	4.267.893	0,23
		CAÑAR	2	272.236	7,35
		SANTA ELENA	2	384.102	5,21
		ESMERALDAS	1	626.626	1,60
	2019	GUAYAS	2	4.327.845	0,46
		PASTAZA	1	111.270	8,99
		AZUAY	1	867.239	1,15
		ZAMORA CHINCHIPE	1	117.899	8,48
	2020	AZUAY	1	881.394	1,13
		PICHINCHA	2	3.228.233	0,62
		GUAYAS	5	4.387.434	1,14
		ORELLANA	1	161.338	6,20
	2021	MANABÍ	3	1.575.940	1,90
		PICHINCHA	3	3.284.428	0,91
	2022	GUAYAS	3	4.508.540	0,67
		ESMERALDAS	1	661.494	1,51
		PICHINCHA	2	3.340.553	0,60
<b>K729****</b>	2012	AZUAY	2	767.695	2,61
		CAÑAR	3	244.754	12,26
		CARCHI	1	175.050	5,71

		EL ORO	1	644.000	1,55
		ESMERALDAS	1	571.382	1,75
		GUAYAS	11	3.901.981	2,82
		IMBABURA	1	426.223	2,35
		LOS RÍOS	1	829.779	1,21
		ORELLANA	1	143.421	6,97
		PASTAZA	1	91.699	10,91
		PICHINCHA	5	2.779.370	1,80
		SANTO DOMINGO DE LOS TSÁCHILAS	1	395.133	2,53
		ZAMORA CHINCHIPE	1	100.170	9,98
2013		AZUAY	2	781.919	2,56
		CAÑAR	1	249.297	4,01
		ESMERALDAS	1	581.010	1,72
		GUAYAS	5	3.963.541	1,26
		LOS RÍOS	1	841.767	1,19
		NAPO	1	123.055	8,13
		PASTAZA	1	94.373	10,60
		PICHINCHA	4	2.835.373	1,41
		SUCUMBIOS	1	195.759	5,11
		TUNGURAHUA	1	544.090	1,84
2014		AZUAY	1	796.169	1,26
		BOLÍVAR	1	199.646	5,01
		CHIMBORAZO	2	496.735	4,03
		COTOPAXI	1	450.921	2,22
		ESMERALDAS	1	542.707	1,84
		GUAYAS	2	4.024.929	0,50
		LOJA	1	490.039	2,04
		LOS RÍOS	1	853.622	1,17
		MANABÍ	2	1.481.940	1,35
		PICHINCHA	3	2.891.472	1,04
		ZAMORA CHINCHIPE	1	105.213	9,50
2015		AZUAY	4	810.412	4,94
		CAÑAR	1	258.450	3,87
		CHIMBORAZO	1	501.584	1,99
		EL ORO	1	671.817	1,49
		GUAYAS	3	4.086.089	0,73
		LOJA	1	495.464	2,02
		LOS RÍOS	2	865.340	2,31
		MANABÍ	2	1.496.366	1,34
		PICHINCHA	1	2.947.627	0,34

	SANTO DOMINGO DE LOS TSÁCHILAS	1	418.957	2,39
	TUNGURAHUA	2	557.563	3,59
2016	AZUAY	2	824.646	2,43
	CAÑAR	1	263.048	3,80
	CHIMBORAZO	1	506.325	1,98
	COTOPAXI	3	463.819	6,47
	GUAYAS	2	4.146.996	0,48
	IMBABURA	1	451.476	2,21
	PICHINCHA	1	3.003.799	0,33
	TUNGURAHUA	1	564.260	1,77
2017	AZUAY	4	838.859	4,77
	EL ORO	1	689.760	1,45
	ESMERALDAS	5	617.851	8,09
	GUAYAS	1	4.207.610	0,24
	LOJA	1	506.035	1,98
	LOS RÍOS	2	888.351	2,25
	PICHINCHA	4	3.059.971	1,31
	SANTO DOMINGO DE LOS TSÁCHILAS	1	434.849	2,30
2018	BOLÍVAR	1	206.771	4,84
	CARCHI	2	184.136	10,86
	COTOPAXI	1	476.428	2,10
	IMBABURA	1	463.957	2,16
	LOJA	1	511.184	1,96
	LOS RÍOS	1	899.632	1,11
	MANABÍ	1	1.537.090	0,65
	NAPO	1	128.252	7,80
	PICHINCHA	3	3.116.111	0,96
2019	AZUAY	2	867.239	2,31
	ESMERALDAS	1	635.227	1,57
	GUAYAS	3	4.327.845	0,69
	IMBABURA	2	470.129	4,25
	LOS RÍOS	1	910.770	1,10
	MANABÍ	1	1.549.796	0,65
	MORONA SANTIAGO	1	192.301	5,20
	PASTAZA	1	111.270	8,99
	PICHINCHA	2	3.172.200	0,63
	ZAMORA CHINCHIPE	1	117.899	8,48
2020	AZUAY	2	881.394	2,27
	GUAYAS	1	4.387.434	0,23

		LOJA	1	521.154	1,92
		LOS RÍOS	1	921.763	1,08
		PICHINCHA	1	3.228.233	0,31
		SANTO DOMINGO DE LOS TSÁCHILAS	1	458.580	2,18
		TUNGURAHUA	2	590.600	3,39
		ZAMORA CHINCHIPE	1	120.416	8,30
	2021	AZUAY	1	895.627	1,12
		CAÑAR	1	188.350	5,31
		EL ORO	1	724.740	1,38
		ESMERALDAS	1	652.719	1,53
		GUAYAS	1	4.448.267	0,22
		LOS RÍOS	1	933.292	1,07
		MANABÍ	1	1.575.940	0,63
		MORONA SANTIAGO	1	200.874	4,98
		PASTAZA	1	117.019	8,55
		PICHINCHA	2	3.284.428	0,61
		SANTA ELENA	1	409.544	2,44
		TUNGURAHUA	1	597.307	1,67
	2022	AZUAY	1	909.824	1,10
		CAÑAR	1	189.769	5,27
		EL ORO	1	733.527	1,36
		LOJA	1	531.608	1,88
		PICHINCHA	2	3.340.553	0,60
		SANTO DOMINGO DE LOS TSÁCHILAS	1	474.463	2,11
		TUNGURAHUA	1	603.917	1,66
<b>G92*****</b>	2013	PICHINCHA	1	2835373	0,35
		TUNGURAHUA	1	544090	1,84
	2014	ESMERALDAS	1	542707	1,84
		GUAYAS	1	4024929	0,25
		PICHINCHA	1	2891472	0,35
	2015	IMBABURA	1	445175	2,25
	2016	GUAYAS	1	4146996	0,24
		MORONA SANTIAGO	1	170013	5,88
	2017	AZUAY	1	838859	1,19
		MANABÍ	1	1523950	0,66
		PICHINCHA	2	3059971	0,65
	2018	LOS RÍOS	1	899632	1,11
		PICHINCHA	1	3116111	0,32

	2019	LOS RÍOS	1	910770	1,10
		PICHINCHA	1	3172200	0,32
	2020	SANTO DOMINGO	1	511151	1,96
	2021	ORELLANA	1	163590	6,11
	2022	ESMERALDAS	1	661494	1,51
		GUAYAS	2	4508540	0,44
<b>E830*****</b>	2012	PICHINCHA	2	2.779.370	0,72
*	2013	PICHINCHA	2	2.835.373	0,71
	2014	AZUAY	1	796.169	1,26
		PICHINCHA	1	2.891.472	0,35
	2015	AZUAY	1	810.412	1,23
		PICHINCHA	1	2.947.627	0,34
	2017	EL ORO	1	689760	1,45
		GUAYAS	1	4.207.610	0,24
		PICHINCHA	1	3.059.971	0,33
	2018	AZUAY	2	853.070	2,34
		LOS RÍOS	2	899632	2,22
	2019	GUAYAS	2	4.327.845	0,46
	2020	AZUAY	2	881.394	2,27
		MANABÍ	1	1.562.079	0,64
	2021	AZUAY	1	895.627	1,12
		MORONA SANTIAGO	2	200.874	9,96

F079\*: Trastorno orgánico de la personalidad y del comportamiento, no especificado, debido a enfermedad, lesión y disfunción cerebral

G259\*\*: Trastorno extrapiramidal y del movimiento, no especificado

K712\*\*\*: Enfermedad tóxica del hígado con hepatitis aguda

K729\*\*\*\*: Insuficiencia hepática, no especificada

G92\*\*\*\*\*: Encefalopatía tóxica

E830\*\*\*\*\*: Trastorno del metabolismo del cobre

Tasa\*\*\*\*\*: Número de casos por provincia/Población de la provincia de cada año x 1000000

Anexo 5: Tasa de pacientes con comorbilidades asociadas a enfermedad de Wilson para el número de egresos hospitalarios a nivel nacional año a año durante el periodo 2012-2022

CIE 10	Año	Egresos hospitalarios	Número de casos	Tasa*****
	2012	1.156.237	6	5,19
	2013	1.178.989	4	3,39
	2014	1.192.749	2	1,68

F079\*

	2015	1.161.044	5	4,31
	2016	1.128.004	1	0,89
	2017	1.143.765	2	1,75
	2018	1.164.659	3	2,58
	2019	1.195.311	7	5,86
	2020	907.515	4	4,41
	2021	1.038.235	6	5,78
	2022	1.130.603	4	3,54
G259**	2012	1.156.237	15	12,97
	2013	1.178.989	5	4,24
	2014	1.192.749	4	3,35
	2015	1.161.044	2	1,72
	2016	1.128.004	7	6,21
	2017	1.143.765	10	8,74
	2018	1.164.659	10	8,59
	2019	1.195.311	5	4,18
	2020	907.515	3	3,31
	2021	1.038.235	2	1,93
	2022	1.130.603	2	1,77
K712***	2012	1.156.237	1	0,86
	2013	1.178.989	0	0,00
	2014	1.192.749	4	3,35
	2015	1.161.044	0	0,00
	2016	1.128.004	2	1,77
	2017	1.143.765	8	6,99
	2018	1.164.659	9	7,73
	2019	1.195.311	5	4,18
	2020	907.515	10	11,02
	2021	1.038.235	6	5,78
	2022	1.130.603	6	5,31
k729****	2012	1.156.237	30	25,95
	2013	1.178.989	18	15,27
	2014	1.192.749	16	13,41
	2015	1.161.044	19	16,36
	2016	1.128.004	12	10,64
	2017	1.143.765	19	16,61
	2018	1.164.659	12	10,30

k729\*\*\*\*

	2019	1.195.311	15	12,55
	2020	907.515	10	11,02
	2021	1.038.235	13	12,52
	2022	1.130.603	8	7,08
G92*****	2012	1.156.237	0	0,00
	2013	1.178.989	2	1,70
	2014	1.192.749	3	2,52
	2015	1.161.044	1	0,86
	2016	1.128.004	2	1,77
	2017	1.143.765	4	3,50
	2018	1.164.659	2	1,72
	2019	1.195.311	2	1,67
	2020	907.515	1	1,10
	2021	1.038.235	1	0,96
	2022	1.130.603	3	2,65
E830*****	2012	1.156.237	2	1,73
	2013	1.178.989	2	1,70
	2014	1.192.749	2	1,68
	2015	1.161.044	2	1,72
	2016	1.128.004	0	0,00
	2017	1.143.765	3	2,62
	2018	1.164.659	4	3,43
	2019	1.195.311	2	1,67
	2020	907.515	3	3,31
	2021	1.038.235	3	2,89
	2022	1.130.603	0	0,00

F079\*: Trastorno orgánico de la personalidad y del comportamiento, no especificado, debido a enfermedad, lesión y disfunción cerebral

G259\*\*: Trastorno extrapiramidal y del movimiento, no especificado

K712\*\*\*: Enfermedad tóxica del hígado con hepatitis aguda

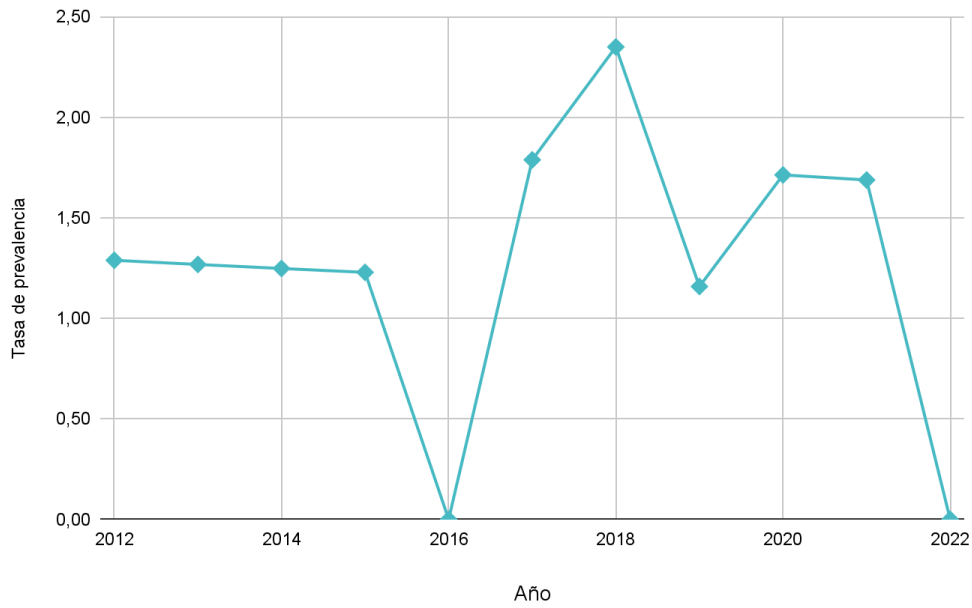
K729\*\*\*\*: Insuficiencia hepática, no especificada

G92\*\*\*\*\*: Encefalopatía tóxica

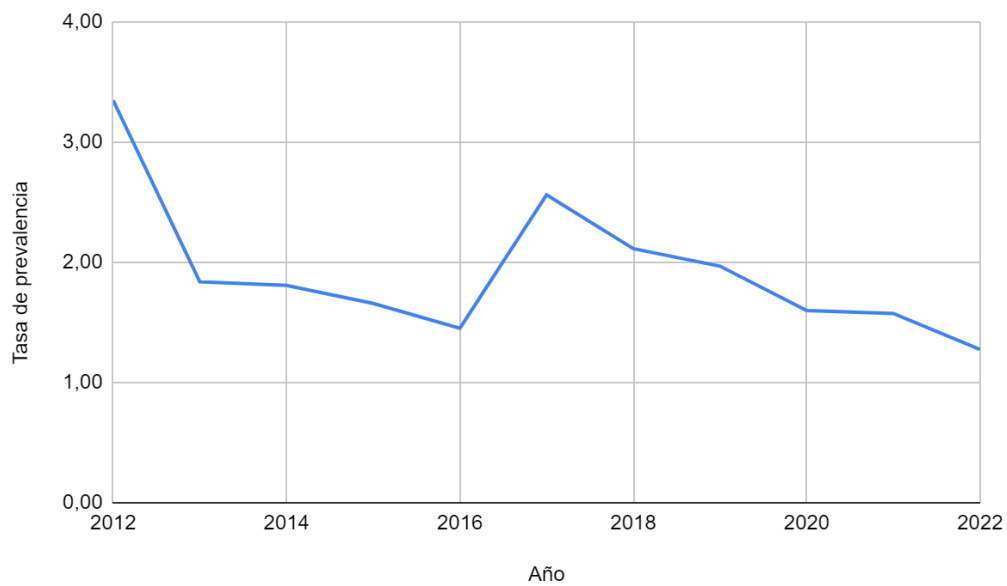
E830\*\*\*\*\*: Trastornos del metabolismo del cobre

Tasa\*\*\*\*\*: Número de casos/Número de egresos hospitalarios de cada año x 1000000

Anexo 6: Línea temporal del 2012 al 2022 de la tasa de prevalencia de los trastornos del metabolismo del cobre E830 en el Ecuador.



Anexo 7: Línea temporal del 2012 al 2022 de la tasa de prevalencia de las enfermedades asociadas\* a la enfermedad de Wilson en el Ecuador.



\*Enfermedades asociadas a la enfermedad de Wilson son:

- F079: Trastorno orgánico de la personalidad y del comportamiento, no especificado, debido a enfermedad, lesión y disfunción cerebral
- G259: Trastorno extrapiramidal y del movimiento, no especificado
- K712: Enfermedad tóxica del hígado con hepatitis aguda
- K729: Insuficiencia hepática, no especificada
- G92: Encefalopatía tóxica

