

# Tratamiento con cinc en los pacientes con enfermedad de Wilson sintomática

MIGUEL BRUGUERA

Servicio de Hepatología. Hospital Clínic. Barcelona. España.



## Puntos clave

- Para el tratamiento de la enfermedad de Wilson disponemos de tres fármacos: D-penicilamina, trientina y cinc. Los dos primeros son quelantes que consiguen eliminar cobre del organismo por vía urinaria y el cinc actúa impidiendo la absorción intestinal de cobre, pero también fija el cobre intrahepático en una formulación atóxica.
- La indicación aceptada de modo general para el uso del cinc como tratamiento de la enfermedad de Wilson es el mantenimiento de los pacientes tratados con quelantes y de entrada en los pacientes asintomáticos; los quelantes se reservan para tratar las formas avanzadas de enfermedad.
- La utilización de cinc en forma exclusiva y como tratamiento inicial de las formas neurológicas de enfermedad de Wilson parece justificada por las siguientes razones: a) frecuente empeoramiento de los pacientes al tratarlos con penicilamina, y b) eficacia demostrada, sin que se produzcan efectos secundarios.
- Los quelantes se reservarían como tratamiento inicial de los pacientes con enfermedad hepática descompensada. En caso de manifestaciones neurológicas después del uso de D-penicilamina, sería conveniente administrar trientina o incluso cinc.

Linn FHH, Houwen RHJ, Van Hattum J, Van der Kleij S, Van Erpecum KJ. Long term exclusive monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients. *Hepatology*. 2009;50:1442-52.

## Resumen

Hay controversia sobre el uso exclusivo del cinc como tratamiento de la enfermedad de Wilson sintomática. Los autores trataron sólo con cinc a 17 pacientes sintomáticos con esta enfermedad. La media de edad en el momento del diagnóstico y al inicio del tratamiento era 18 (intervalo, 13-26) años. La mitad de los pacientes eran adolescentes.

La enfermedad se manifestó como exclusivamente hepática en 7, exclusivamente neurológica en 5 y combinada en 5. La media de seguimiento fue de unos 14 (intervalo, 2-30) años. Inicialmente, 2 de los 12 pacientes con hepatopatía tenían una cirrosis descompensada y 5, una enfermedad menos grave.

## Comentario

En la actualidad disponemos de 3 fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Wilson, la D-penicilamina y la trientina, que son agentes cuprúricos, es decir, quelantes del cobre<sup>1</sup> y el cinc, en forma de acetato o de sulfato, que impide la absorción intestinal del cobre y, al mismo tiempo, inmoviliza el cobre en las células del hígado en forma atóxica al estimular su combinación con metalotioneína (MT). La MT de las células intestinales, estimulada por el cinc, fija el cobre de la dieta e impide su absorción<sup>2</sup>. El cobre de las células intestinales se elimina en las heces con las células descamadas.

El cinc, que es un producto inocuo, se ha recomendado como tratamiento de mantenimiento de los pacientes con enfermedad de Wilson tratados inicialmente con quelantes y también en los pacientes con formas asintomáticas de la enfermedad, tanto niños como adultos y mujeres gestantes<sup>3-5</sup>. La dosis recomendada es de 25 mg en los niños y 50 mg en los adultos, tres veces al día, separadas por lo menos una hora de las comidas. Probablemente dos tomas al día bastarían, pero la recomendación de tres tomas se fundamenta en evitar los olvidos de tomas que causarían un resultado subóptimo<sup>6</sup>.

Este criterio de reservar el cinc para las formas leves de la enfermedad y utilizar la D-penicilamina o la trientina para las formas sintomáticas se basó en la convicción de que en estos casos era preferible un tratamiento quelante a un tratamiento que no favoreciera la eliminación del cobre acumulado. Sin embargo, este criterio se ha ido modificando después de la constatación de que al menos un tercio de los pacientes con enfermedad de Wilson neurológica empeoran de su enfermedad después de iniciado el tratamiento quelante y que en casi la mitad de estos pacientes los síntomas no regresan a pesar de suprimir la D-penicilamina. La trientina puede asociarse con los mismos inconvenientes, aunque con una frecuencia menor que con la D-penicilamina. Desafortunadamente, la aparición de manifestaciones neurológicas

Los 2 pacientes con cirrosis descompensada mejoraron y se compensaron después de iniciado el tratamiento. Dos de los 5 con cirrosis compensada se descompensaron y 3 permanecieron estables. Tres de los 5 pacientes con hepatopatía moderada o leve permanecieron estables y 2 mejoraron. Durante el tiempo de seguimiento se comprobó una reducción de las concentraciones de bilirrubina sin otras alteraciones valorables en la bioquímica.

Nueve de los 10 pacientes neurológicos mejoraron notablemente y 1 empeoró. Dos pacientes que sólo tenían expresión neurológica desarrollaron enfermedad hepática durante el tratamiento con cinc. Dos pacientes con sólo enfermedad hepática desarrollaron signos neurológicos leves.

Según la excreción urinaria de cobre de 24 horas y la concentración de cobre sérico no ligado a la ceruloplasmina al final del seguimiento, se observó que la eficacia en movilizar cobre fue menor en los pacientes exclusivamente hepáticos que en el grupo de pacientes neurológicos. La dosis de cinc prescrita y la excreción urinaria de cinc a las 24 horas tendió a ser más baja en los pacientes hepáticos.

Conclusión: El tratamiento exclusivo con cinc es en general bueno en los pacientes neurológicos. Un resultado menos satisfactorio en la enfermedad hepática puede atribuirse a su menor eficiencia en eliminar cobre.

también se ha observado en pacientes que no tenían síntomas neurológicos cuando se diagnosticó la enfermedad hepática y se empezó el tratamiento con D-penicilamina.

Para obviar este inconveniente de los quelantes, se ha ido tratando con cinc a los pacientes con enfermedad de Wilson más avanzada, incluso con enfermedad neurológica, y se ha comprobado la mejoría de la enfermedad, con regresión de los síntomas neurológicos. No obstante, antes de la publicación del trabajo que comentamos no existía ninguna serie amplia de pacientes con enfermedad de Wilson tratados exclusivamente con cinc durante un periodo prolongado que permitiera valorar la utilidad de este agente en los casos con enfermedad avanzada.

El estudio de Linn et al demostró que el cinc tuvo efecto beneficioso en una proporción mayoritaria de pacientes con enfermedad de Wilson, especialmente en los que padecían una enfermedad neurológica sin hepatopatía avanzada, y que en estos pacientes se consiguió un balance negativo de cobre, al margen de que el cinc tuviera efecto benéfico a mediante algún otro mecanismo, como el estímulo de la acción de péptidos intracelulares protectores, como la MT.

En el estudio de Linn et al se describe que, junto a los pacientes que mejoraron con la administración exclusiva de cinc, tanto con enfermedad neurológica como hepática, algunos casos no mejoraron y otros empeoraron, pero no se aportan datos que permitan entender cuál podría ser la causa de la falta de respuesta o de la aparición de complicaciones durante el tratamiento.

Esta cuestión es clave, ya que sería de gran utilidad poder predecir qué pacientes experimentarán una respuesta favorable con cinc y quiénes no, para en estos últimos aplicar un tratamiento alternativo, con quelantes, que impidiera la progresión de la enfermedad.

Alternativamente sería conveniente disponer de criterios para juzgar cuál es el límite de mejoría que se puede conseguir en cada

paciente con un tratamiento determinado, con objeto de poder ofrecer otro tratamiento distinto si el paciente todavía está sintomático o presenta déficit de función hepática.

Debería efectuarse, por lo tanto, un estudio meticuloso de la evolución clínica y bioquímica de los pacientes tratados con cinc para juzgar en qué momento se puede considerar que el tratamiento no es eficaz y deba pasarse a otro alternativo.

Los estudios de seguimiento de pacientes tratados con quelantes muestran que la mejora de los parámetros que miden la capacidad de síntesis del hígado y el aclaramiento de la bilirrubina se observa a partir de los primeros 3-6 meses de tratamiento, y puede proseguir en los meses siguientes. En los pacientes neurológicos la mejoría suele exigir meses e incluso años de tratamiento. Esto obliga a un seguimiento muy meticuloso, para excluir en caso de insuficiente respuesta que esta no pueda deberse a irregularidades en el cumplimiento del tratamiento. La necesidad de varias tomas al día y alejadas de las comidas dificulta el buen cumplimiento, especialmente en los pacientes jóvenes, que son la mayoría en esta enfermedad<sup>7</sup>.

A la espera de estos estudios que permitan el manejo de los pacientes con enfermedad de Wilson con mayor seguridad, el estudio de Linn et al nos da fundamento para utilizar los preparados de cinc como tratamiento inicial de los pacientes neurológicos y también para los pacientes asintomáticos, y reservar los quelantes, preferentemente la trientina<sup>8</sup>, para los pacientes con hepatopatía descompensada. En estos pacientes puede ser interesante explorar la eficacia de la combinación de cinc con trientina. El uso del cinc para los pacientes neurológicos no sólo reduce el

riesgo de empeoramiento de los síntomas, que solo ocurrirá en los pacientes que no responden al cinc, sino además representará un ahorro considerable, ya que los preparados de cinc pueden ser mucho más baratos, especialmente los preparados oficinales de sulfato o de acetato de cinc. Incluso en los pacientes con hepatopatía avanzada el cinc ha sido eficaz en algunos casos<sup>9</sup>.

## Bibliografía



1. Walshe JM. Copper chelation in patients with Wilson's disease. A comparison of penicillamine and triethylene tetramine dihydrochloride. *Q J Med.* 1973;42:441-52.
2. Hill CM, Brewer GJ, Prasad AS, Hydrick CR, Hartmann DE. Treatment of Wilson's disease with zinc. I. Oral zinc therapy regimens. *Hepatology.* 1987;7:522-8.
3. Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Brunberg JA, Kluin KJ, Fink KJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. XV. Long-term follow-up studies. *J Lab Clin Med.* 1998;132:264-78.
4. Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, Hederá P, Fink JK, Kluin KJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: Treatment during pregnancy. *Hepatology.* 2000;31:364-70.
5. Marcellini M, Di Ciommo V, Callea F, Devito R, Comparcola D, Sartorelli MR, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc from the time of diagnosis in pediatric patients: a single-hospital, 10-year follow-up study. *J Lab Clin Med.* 2005;145:139-43.
6. Schilsky ML. Zinc treatment for symptomatic Wilson disease: moving forward by looking back. *Hepatology.* 2009;50:1341-3.
7. Arnon R, Calderon JF, Schilsky M, Emre S, Shneider BL. Wilson disease in children: serum aminotransferases and urinary copper on triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:596-602.
8. Schilsky ML. Treatment of Wilson's disease: what are the relative roles of penicillamine, trientine, and zinc supplementation? *Curr Gastroenterol Rep.* 2001;3:54-9.
9. Lee VD, Northup PG, Berg CL. Resolution of decompensated cirrhosis from Wilson's disease with zinc monotherapy: a potential therapeutic option? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1069-71.