

Tratamiento de las enfermedades hepáticas por depósito

E. Quintero Carrión y A. Pardo Balteiro

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife. España.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hepáticas por depósito de metales, proteínas, lípidos y otras sustancias constituyen un amplio espectro de trastornos metabólicos hereditarios o adquiridos, que conducen a distintos grados de insuficiencia hepática aguda o crónica (tabla I). Sólo las hepatopatías inducidas por el depósito de hierro y cobre disponen de medidas terapéuticas específicas, si se inicia el tratamiento precozmente, para evitar o modificar el curso espontáneo de la enfermedad. En el resto de hepatopatías no hay un tratamiento médico eficaz; muchas de ellas evolucionan hacia la insuficiencia hepática con un pronóstico fatal, y el trasplante hepático es la única alternativa terapéutica viable.

En la presente revisión se analiza el tratamiento de las enfermedades por sobrecarga hepática primaria y secundaria de hierro y de la enfermedad de Wilson (EW).

TRATAMIENTO DE LAS HEPATOPATÍAS POR SOBRECARGA DE HIERRO

El depósito hepático de hierro puede producirse como consecuencia de un trastorno primario asociado a mutaciones en genes codificantes de proteínas, que participan en la captación o la excreción celular del hierro, lo que da lugar a la hemocromatosis hereditaria (HH), o puede ser un trastorno secundario a hepatopatías crónicas comunes o a enfermedades hematológicas que precisan transfusiones sanguíneas periódicas (tabla II).

La característica biológica más importante del hierro es que participa dando o recibiendo electrones en reacciones REDOX, conocidas como reacciones de Fenton y Haber-Weiss. La reacción del hierro con el radical superóxido produce la reducción del hierro férrico a ferroso, que a su vez reacciona con el peróxido de hidrógeno, dando lugar

a la producción de radical hidroxilo, que es el radical libre más tóxico para la célula. El hierro, a su vez, cataliza la formación de radicales lipídicos que afectan preferentemente a los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares. Tanto los iones hidroxilo como el radical peróxido reaccionan con gran afinidad por cualquier molécula de células vivas, produciendo un daño oxidativo del ADN, una alteración de la síntesis proteica y de los lípidos de membrana, la activación de proteasas y la alteración de la proliferación celular. El estrés oxidativo inducido por el hierro libre puede provocar un daño tisular multiorgánico y la aparición de numerosas enfermedades por depósito, como la HH, enfermedades neurodegenerativas o incluso cáncer. El daño oxidativo actúa sobre las 3 células principales del hígado (hepatocito, células de Kupffer y células estrelladas), y produce necrosis, inflamación y fibrosis¹.

En condiciones normales, la homeostasis del hierro está regulada fundamentalmente por la absorción intestinal, al no haber vías metabólicas eficaces para su eliminación corporal. El enterocito duodenal es la célula que modula la homeostasis del hierro en el organismo, mediante un mecanismo complejo que permite aumentar o disminuir la absorción y el transporte de hierro en función de los cambios y las demandas tisulares de este metal.

Durante la última década se ha producido un importante avance en el conocimiento de las distintas moléculas que regulan la absorción y la excreción del hierro celular, que ha permitido conocer el mecanismo que induce la sobrecarga férrica asociada a los distintos tipos de HH o a enfermedades hepáticas adquiridas, como la relacionada con la hepatitis C, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) o la hepatopatía alcohólica. La hepcidina, una proteína que se sintetiza en el hígado, actúa inhibiendo el efecto de la ferroportina, principal inhibidor del transporte celular de hierro. La síntesis hepática de hepcidina está regulada por la acción de 3 moléculas: la proteína HFE, la hemojuvelina y el TFR2. De este modo, en situaciones de aumento del hierro libre circulante, se estimula la síntesis de hepcidina, que actúa inhibiendo la excreción celular de hierro por el enterocito y los macrófagos. En la HH, en que se produce la disfunción de las proteínas que intervienen en su síntesis (HFE, hemojuvelina o TFR2), y en las

Correspondencia: Dr. E. Quintero Carrión.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Canarias.
La Laguna. Tenerife. España
Correo electrónico: equinter@ull.es

TABLA I. Clasificación de las enfermedades hepáticas por depósito

	Sustancia acumulada	Tratamiento
<i>Enfermedades hereditarias</i>		
Hemocromatosis	Hierro	Flebotomías, trasplante
Enfermedad de Wilson	Cobre	Quelantes del cobre, cinc, trasplante hepático
Déficit de α -1-antitripsina	α -1-antitripsina	Sintomático, trasplante hepático
<i>Porfirias hepáticas</i>		
Porfiria aguda intermitente	Ácido delta-aminolevulínico y porfobilinógeno	Arginato de hematina. Glucosa y tratamiento sintomático
Porfiria cutánea tarda	Uroporfirina, hepatocaroxiporfirina, inclusiones aciculares	Flebotomías, cloroquina
Porfiria eritropoyética	Protoporfirina, cristales birrefringentes	Arginato de hematina, ácidos biliares, colestiramina, trasplante hepático
Glucogenosis tipo I, III, IV, VI y IX	Glucógeno	Dietético. Trasplante hepático
Mucopolisacaridosis tipo I, II, III, IV y VII	Mucopolisacáridos	Trasplante de médula ósea
Enfermedad de Gaucher	Glucosilceramida	Reposición enzimática
Enfermedad de Niemann-Pick	Esfingomielina, colesterol	Reposición enzimática
Síndrome de Dubin-Johnson	Pigmento similar a melanina	No precisa
<i>Enfermedades adquiridas</i>		
Sobrecarga férrica en enfermedades hematológicas	Hierro	Quelantes del hierro
Sobrecarga férrica en hepatopatías crónicas	Hierro	Flebotomías
Esteatosis hepática	Triglicéridos	Sintomático
Amiloidosis secundaria	Amiloide	Sintomático
Intoxicación por Cobre	Cobre	Quelantes del cobre. Retirada de recipientes de latón para preparación de alimentos
(cirrosis infantil de la India)		Sintomático
Porfirias hepáticas secundarias	Ácido delta-aminolevulínico, porfobilinógeno, protoporfirinógeno o coproporfirinógeno	
Glucogenosis hepática diabética	Glucógeno	Sintomático

TABLA II. Causas de sobrecarga férrica

<i>Hereditarias</i>
Hemocromatosis
Tipo 1: asociada a mutaciones del gen <i>HFE</i>
Tipo 2: asociada a mutación de hepcidina y/o hemojuvelina (hemocromatosis juvenil)
Tipo 3: asociada a mutaciones de TFR 2
Tipo 4: asociada a mutaciones de ferroportina 1
Tipo 5: asociada a mutaciones de ferritina H
<i>Otras formas hereditarias</i>
Aceruloplasminemia
Atransferrinemia
Sobrecarga férrica neonatal
<i>Adquiridas</i>
Enfermedades hematológicas
Anemias que requieren transfusiones periódicas
Talasemia mayor
Anemia sideroblástica
Anemias hemolíticas crónicas
Sobrecarga de hierro oral (hemosiderosis africana)
Asociada a hepatopatías crónicas
Hepatitis crónica por los virus B y C
Esteatohepatitis no alcohólica
Hepatopatía alcohólica
Porfiria cutánea tarda

hepatopatías crónicas con reducción en la capacidad de síntesis de hepcidina, se produce una sobrecarga férrica y un daño orgánico².

Tratamiento de la hemocromatosis hereditaria

La extracción de sangre mediante flebotomías es el tratamiento de elección en la HH tipo I³⁻⁵. Aunque ocasionalmente se han utilizado quelantes del hierro y eritrocitoaféresis, no hay datos sobre la eficacia, la seguridad o el

coste-efectividad que justifiquen su uso. Como norma general, todos los individuos con genotipo compatible con HH tipo I (homocigotos para C282Y o dobles heterocigotos C282Y/H63D) y sobrecarga férrica, así como los que presentan criterios clínico-histológicos de HH y sobrecarga de hierro con cualquier genotipo, son subsidiarios de recibir tratamiento, independientemente de que presenten o no clínica, y entendiéndose por sobrecarga de hierro la presencia de ferritina plasmática por encima de los valores de normalidad (tabla III). Ni la edad ni la presencia de una cirrosis descompensada deben considerarse a priori contraindicaciones para el tratamiento con flebotomías. En la tabla IV se resume la pauta de tratamiento de la sobrecarga férrica primaria y secundaria. En la HH tipo I, únicamente en los raros casos de intolerancia a las flebotomías puede probarse el tratamiento con quelantes del hierro. Habitualmente, se extraen entre 400 y 500 ml de sangre en cada flebotomía (ello supone la eliminación de 200-250 mg de hierro en cada extracción), con una periodicidad semanal o quincenal. Se mantiene esta pauta hasta que la ferritina plasmática desciende por debajo de 50 ng/ml. Como control del tratamiento debe utilizarse la determinación del hematocrito antes de cada flebotomía, de forma que su disminución no supere el 20% respecto al valor inicial. La ferritina sérica debe determinarse cada 10-12 flebotomías. El IST no es un buen parámetro para el control del tratamiento, dado que se modifica mucho más lentamente que la ferritina. Posteriormente, deben realizarse flebotomías de mantenimiento cada 3-4 meses para mantener los valores de los parámetros del metabolismo del hierro dentro de los márgenes citados. En principio, este régimen debe mantenerse durante toda la vida,

aunque en algunos pacientes, y por causa no conocida, la reacumulación de hierro tras la depleción inicial es muy leve e incluso inexistente. Como medidas adicionales, es aconsejable evitar los alimentos especialmente ricos en hierro (como el hígado y la carne roja), así como los suplementos orales de hierro, y disminuir o suprimir el consumo de alcohol. No es necesario llevar a cabo una dieta estricta pobre en hierro, aunque es aconsejable evitar el consumo de vitamina C. Beber té, por el contrario, es beneficioso, ya que disminuye la absorción intestinal de hierro. Los antiinflamatorios no esteroideos son útiles en el tratamiento sintomático de la artropatía, y se puede conseguir una mejoría de los síntomas de hipogonadismo con la administración de andrógenos.

El tratamiento con flebotomías es, en general, bien tolerado y su eficacia es absoluta en cuanto a conseguir la depleción de hierro. Asimismo, es capaz de prevenir la aparición de la mayor parte de las manifestaciones de la enfermedad, especialmente de las que llevan aparejadas una disminución de la expectativa de vida (cirrosis, diabetes y miocardiopatía), aunque en ocasiones algunos síntomas, como la astenia, las artralgias o la impotencia, pueden aparecer o empeorar después de iniciado el tratamiento. Por lo que respecta a los síntomas ya instaurados, este tratamiento es muy efectivo para eliminar la astenia y la hiperpigmentación cutánea, así como para normalizar la hipertransaminasemia, mientras que el efecto es menor sobre la artropatía, la diabetes, la miocardiopatía y la impotencia. La cirrosis, por su condición de lesión irreversible, no se modifica con las flebotomías, aunque es interesante destacar que dicho tratamiento tiene un efecto beneficioso sobre la hipertensión portal, ya que disminuye del riesgo de hemorragia por varices esofágicas. Sin embargo, dicho tratamiento no previene, el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma una vez instaurada la cirrosis. En los pacientes que presenten descompensaciones mayores de la cirrosis debe indicarse el trasplante hepático. No obstante, la supervivencia en pacientes trasplantados con HH es inferior a la observada en pacientes con otras etiologías. La mayoría de los pacientes fallece en el postoperatorio como consecuencia de una insuficiencia cardíaca o por infecciones complicadas. Recientemente, se ha constatado que la sobrecarga de hierro es un factor de mal pronóstico en los pacientes sometidos a un trasplante ortotópico de hígado, por lo que algunos autores aconsejan la depleción de hierro mediante sangrías antes del trasplante⁶. Las flebotomías son también el tratamiento de elección en las formas más raras de HH. En la HH tipo IV (mutación del gen *SLC40A1* y disfunción de ferroportina 1), que se hereda con carácter autosómico dominante y cursa con sobrecarga férrica en macrófagos, hiperferritinemia y anemia, se recomienda el tratamiento adyuvante con eritropoyetina.

Sobrecarga férrica asociada a hepatopatías crónicas

La sobrecarga férrica se asocia frecuentemente con la hepatitis C crónica, la EHNA y la cirrosis hepática, prefe-

TABLA III. Criterios para el tratamiento con flebotomías en pacientes con hemocromatosis hereditaria

Paciente	Ferritina sérica (µg/l)
En menores de 18 años de edad	≥ 200
Mujeres	
No gestantes fértiles	≥ 200
Gestantes	≥ 500*
Posmenopausia	≥ 200
Varones	≥ 300

*Sólo si presentan signos de insuficiencia cardíaca o hepática atribuibles a sobrecarga férrica; si no, debe demorarse el tratamiento hasta después del parto.

TABLA IV. Tratamiento de la sobrecarga férrica

Hemocromatosis hereditaria
– Flebotomía: 500 ml, semanal o quincenal
– Determinar el hematocrito antes de cada flebotomía; la caída del hematocrito no debe ser > 20% respecto al inicial
– Determinar la ferritina sérica cada 10-12 flebotomías con el objetivo de alcanzar valores inferiores a 50 µg/l
– Cuando la ferritina sea < 50 µg/l, hay que mantener indefinidamente las flebotomías cada 3-4 meses
– Eritropoyetina: opcional como tratamiento adyuvante en pacientes con anemia
– Evitar suplementos de vitamina C
Sobrecarga férrica secundaria a enfermedades hematológicas
– Opciones: Desferroxiamina, perfusión subcutánea de 20-40 mg/kg/día, continua en minibomba, o durante 6-8 h, 5-7 días a la semana
– Deferiprona v.o., 75 mg/kg/día
– Deferasirox (ICL670) v.o., 20-30 mg/kg/día

rentemente de origen alcohólico. En estas enfermedades es característica la elevación sostenida de ferritina plasmática, sin que ello se asocie con un importante depósito de hierro hepático. Sin embargo, varios estudios constatan que el aumento de los parámetros séricos de hierro tiene un valor predictivo de fibrosis⁷⁻¹². Recientemente se ha constatado que en pacientes con hepatitis C crónica la depleción de hierro con flebotomías detiene o mejora la progresión histológica de la enfermedad^{7,8}. Por su parte, en la EHNA mejora significativamente la hipertransaminasemia y la resistencia insulínica^{10,11}. Estos datos sugieren que la depleción de hierro puede mejorar el pronóstico de estas hepatopatías, pero se necesitan estudios controlados aleatorizados para confirmar esta hipótesis.

Sobrecarga férrica en enfermedades hematológicas

El tratamiento estándar de la sobrecarga férrica secundaria asociada a eritropoyesis ineficaz es la administración de quelantes del hierro, principalmente la desferroxiamina (Desferal®) por vía subcutánea mediante la implantación de una minibomba para perfusión continua durante las 24 h, en una dosis de 20-40 mg/kg/día o en perfusiones subcutáneas nocturnas (5-7 noches/semana). La reducción de los valores de hierro en el hígado por debajo de 15.000 µg/g de peso seco hepático evita las manifestaciones clínicas de la sobrecarga. Aunque es un tratamiento eficaz y seguro, tiene el inconveniente de precisar la administración en forma de perfusión parenteral prolon-

gada debido a su corta vida media; puede presentar efectos adversos, como neurotoxicidad (pérdida de visión y sordera) e infecciones (mucormicosis), y tiene un elevado coste económico.

La deferiprona y el deferasirox (ICL670), son nuevos quelantes del hierro que se administran por vía oral y logran reducir la sobrecarga de hierro de forma muy eficaz¹³. La deferiprona se administra en 3 dosis de 75 mg/kg/día, pero tiene el inconveniente de producir con frecuencia síntomas gastrointestinales y, ocasionalmente, artritis erosiva, neutropenia y agranulocitosis. El deferasirox tiene una vida media de 8-16 h, por lo que se administra en una sola dosis diaria. Varios ensayos clínicos en fase II y III han demostrado su eficacia en el tratamiento de la sobrecarga férrica en pacientes con talasemia mayor. Este fármaco tiene la misma eficacia que la desferrioxamina para conseguir la depleción hepática de hierro, con la ventaja de que actúa quelando tanto el hierro libre en la sangre como el hierro intracelular. Es bien tolerado y no tiene efectos adversos graves. Puede producir una leve elevación de las transaminasas y de la creatinina séricas, y exantema cutáneo. Ha sido recientemente aprobado por la Food and Drug Administration, pero su principal inconveniente es su elevado precio.

La flebotomía sólo se utiliza en algunas formas de sobrecarga férrica secundaria, como la porfiria cutánea tarda o la sobrecarga oral de hierro (hemocromatosis africana).

Tratamiento de la enfermedad de Wilson

La EW es un trastorno del metabolismo del cobre que se hereda con carácter autosómico recesivo y se origina por la disfunción de una ATPasa (ATP7B) que participa en la excreción biliar del cobre¹⁴. Se han descrito más de 200 mutaciones en el gen *ATP7B*, situado en el cromosoma 13, que codifica la proteína intracelular transportadora de cobre. El déficit de esta proteína impide que el cobre sea excretado al canalículo biliar y su incorporación a la apoceruloplasmina (molécula precursora de la ceruloplasmina), lo que condiciona la presencia de concentraciones bajas de ceruloplasmina plasmática. La falta de eliminación de cobre hacia la vía biliar provoca su acumulación en el interior de los hepatocitos, donde se liga a la metalotionina. Si bien el mecanismo fisiopatológico es desconocido, algunos estudios realizados en modelos experimentales apuntan hacia una captación lisosomal del complejo metalotionina-cobre¹⁵. Éste sufre una degradación incompleta dentro del lisosoma, formando un polímero insoluble y rico en cobre activado. Este compuesto desencadena una peroxidación lipídica lisosomal que conduce a la necrosis celular.

La EW se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones clínicas que van desde una hipertransaminasemia leve hasta una cirrosis hepática o una insuficiencia hepática aguda grave. Las manifestaciones neurológicas, generalmente, sobrevienen en pacientes con una enfermedad hepática avanzada, incluyen síntomas pseudoparkinsonianos, como bradicinesia/rigidez, depresión y afección cog-

nitiva, formas seudoescleróticas en las que predomina el temblor y la ataxia, discinesias y manifestaciones psiquiátricas, que abarcan desde leves conductas antisociales hasta esquizofrenia paranoide.

El diagnóstico de la EW se establece mediante la demostración del anillo de Kayser-Fleischer en el examen ocular con lámpara de hendidura y de ceruloplasmina sérica inferior a 20 mg/dl. El anillo de Kayser-Fleischer está presente en la mayoría de los pacientes con manifestaciones neurológicas y en menos del 50% de los pacientes que sólo tienen manifestaciones hepáticas. Cuando falla uno de estos dos criterios diagnósticos, hay que recurrir a la medición de la cupruria de 24 h, que es superior a los 100 µg/24 h en la mayoría de pacientes. En caso de duda, se debe realizar la estimulación de la excreción urinaria de cobre mediante la administración de 1.000 mg de D-penicilamina, el mismo día en que se hace la recogida de la orina. Si el paciente tiene una EW, la cupruria es superior a 1.000 µg/24 h. La prueba diagnóstica más específica es la determinación de la concentración de cobre en tejido hepático seco mediante espectrofotometría de absorción atómica, que es superior a 250 µg/g de tejido seco en la EW.

La mayoría de los pacientes son diagnosticados entre los 5 y los 25 años de edad. Si no se trata la enfermedad, tiene un pronóstico fatal, y la mayoría de los pacientes fallece a causa de una insuficiencia hepática. Por el contrario, el tratamiento médico evita la progresión de la enfermedad y proporciona una esperanza de vida similar a la de la población general de la misma edad.

El objetivo del tratamiento en la EW es eliminar el cobre retenido mediante la utilización de quelantes, o evitar sus efectos tóxicos impidiendo su absorción intestinal, mediante la administración de preparados de cinc¹⁶.

Quelantes del cobre

Los quelantes del cobre son la D-penicilamina, la trientina y el tetratiomolibdato. Los dos primeros se unen al cobre y se eliminan por la orina, generando un balance negativo de cobre, mientras que el tetratiomolibdato tiene un doble mecanismo de acción; si se administra durante las comidas, se une al cobre presente en los alimentos impidiendo su absorción, mientras que si se administra entre comidas se absorbe, uniéndose en la sangre a la albúmina y al cobre e impidiendo su captación celular, lo que convierte el cobre tóxico en no tóxico. En España no están comercializados la trientina ni el tetratiomolibdato.

D-penicilamina. Es muy efectiva en dosis de 1.000 mg/día en 2 tomas y administrándola 1 h antes de las comidas. Marcó la pauta del tratamiento de la EW en los últimos 40 años; sin embargo, produce efectos secundarios graves en el 20% de los pacientes tratados. Concretamente, induce el empeoramiento de los síntomas en la mitad de los pacientes con afección neurológica, muchos de los cuales quedan con un déficit neurológico permanente. Este efecto se debe a la movilización de los depósitos hepáticos de cobre y su posterior acumulación en el cerebro.

Los efectos secundarios dependientes de la dosis de D-penicilamina son el déficit de piridoxina y la interferencia con la formación de elastina y colágena. Otros efectos inmunológicos son: reacciones de hipersensibilidad, síndrome nefrótico, miastenia gravis, síndrome de Goodpasture, neuritis óptica, lupus sistémico y pénfigo. Para evitar el déficit de piridoxina, es conveniente administrar 50 mg a la semana de esta vitamina¹⁶.

Trientina. Tiene una eficacia similar a la D-penicilamina, con la ventaja de que produce con menos frecuencia un empeoramiento de los síntomas neurológicos. Se administra a la misma dosis que la D-penicilamina y produce efectos secundarios similares a ésta, como daño renal, inhibición de la médula ósea y trastorno inmunológico. Tanto la D-penicilamina como la trientina son eficaces para tratar las manifestaciones hepáticas de la EW, y se normalizan las cifras de transaminasas antes de un año en la mayoría de los pacientes. El tratamiento debe mantenerse toda la vida y su interrupción puede precipitar la aparición de una insuficiencia hepática aguda grave, atribuida a la rotura de los complejos cobre-metalotioneína inducidos por el tratamiento, con depósito hepatocitario de grandes cantidades de cobre tóxico, que produce destrucción de hepatocitos y liberación de cobre a la sangre, lo cual induce hemólisis¹⁶.

Tetratiomolibdato. Se administra en dosis de 20 mg por vía oral, 3 veces al día entre las comidas, y 20 mg durante las 3 comidas principales (120 mg/día). Es bien tolerado y tiene pocos efectos secundarios, entre los que destaca la depresión de la médula ósea, que puede producir anemia y/o leucopenia en el 12% de los casos, y la elevación moderada de las transaminasas en el 16% de los casos, que suelen resolverse al reducir la dosis de tetratiomolibdato. En un ensayo clínico reciente, aleatorizado y doble ciego, realizado en 48 pacientes con manifestaciones neurológicas, en el que se asignó tratamiento con 500 mg/día de trientina a un grupo y 20 mg de tetratiomolibdato 6 veces al día (entre comidas y durante la comida) a otro grupo –además de un tratamiento concomitante en ambos grupos con 100 mg de cinc al día–, se observó un deterioro neurológico en el 26% de los pacientes tratados con trientina, frente a sólo el 4% de los tratados con tetratiomolibdato, por lo que este último parece el tratamiento más seguro en pacientes con manifestaciones neurológicas de la EW¹⁷. A los pacientes que reciben tratamiento con quelantes del cobre se les debe efectuar un seguimiento periódicamente para comprobar que tienen una excreción urinaria elevada de cobre, lo que indica un buen cumplimiento del tratamiento, y para descartar la presencia de proteinuria o alteración de las series hemáticas en el hemograma. Cuando se presenta una reacción de hipersensibilidad en forma de fiebre, exantema cutáneo y adenopatías, al inicio del tratamiento, debe suprimirse el quelante y administrarse corticoides. Una vez resuelta la reacción de hipersensibilidad, se puede reanudar el tratamiento con dosis progresivas de 250 mg/día de D-penicilamina cada 10 días, hasta alcanzar la dosis plena (1 g/día), y mantener los corticoides.

Cinc. Los preparados de sulfato o acetato de cinc constituyen en la actualidad el tratamiento de mantenimiento de elección en la EW¹⁸. Administrados por vía oral, aumentan la síntesis de proteínas endógenas intracelulares, como la metalotioneína, que fijan el cobre en posición atóxica. De esta forma, el cobre ingerido con la dieta se acumula en los enterocitos y se elimina por descamación de estas células en el intestino. El cobre presente en los hepatocitos también se combina con la metalotioneína, y permanece en una forma no tóxica. Su máximo efecto terapéutico se consigue a partir de los 6 meses de tratamiento, por lo que se aconseja realizar primero una depleción de cobre con un quelante e iniciar concomitantemente el tratamiento con cinc.

Los preparados de cinc no tienen efectos secundarios. El acetato de cinc (Wilzin®) tiene una mejor tolerancia gástrica que el sulfato de cinc. Se administra en una pauta de 150 mg/día en 3 dosis, media hora antes de las comidas y durante toda la vida. En los menores de 16 años, la pauta es de 25 mg/día en 3 dosis. El efecto beneficioso del medicamento es una disminución progresiva de la curpruria hasta alcanzar valores de normalidad (< 70 µg/24 h). Su efecto sobre los valores de transaminasas es más lento que el observado con los quelantes. Para comprobar el cumplimiento del tratamiento, pueden medirse las concentraciones urinarias de cinc, que deben superar los 2 mg/24 h.

Como cada paciente con EW presenta características propias, no se puede plantear un patrón único inicial de tratamiento sino que se debe planificar éste de forma individualizada y cuidadosa¹⁶. Así, en el paciente asintomático se procede a utilizar las sales de cinc de forma aislada; cuando el paciente presenta signos de descompensación hepática se recomienda iniciar el tratamiento con trientina o D-penicilamina, por su rápida capacidad en eliminar el cobre, conjuntamente con las sales cinc, retirando el quelante a los 4-6 meses de iniciado el tratamiento; en las formas neurológicas se asociaría al cinc el tetratiomolibdato, y debe evitarse en lo posible la administración de D-penicilamina; en los pacientes que presentan insuficiencia hepática aguda grave, el único tratamiento curativo es el trasplante hepático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramm GA, Ruddell RG. Hepatotoxicity of iron overload: mechanisms of iron-induced hepatic fibrogenesis. *Seminars Liver Dis.* 2005;25:433-49.
2. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr.* 2006;26:323-42.
3. Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, et al. Management of Hemochromatosis. *Ann Intern Med.* 1998;129:932-9.
4. Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology.* 2001;33:1321-8.
5. Adams PC. Review article: the modern diagnosis and management of haemochromatosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1681-91.
6. Kowdley KV, Brandhagen DJ, Gish RG, et al. Survival after liver transplantation in patients with hepatic iron overload: the national hemochromatosis transplant registry. *Gastroenterology.* 2005;129:494-503.
7. Fontana RJ, Israel J, LeClair, et al. Iron reduction before and during interferon therapy of chronic hepatitis C: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2000;31:730-6.

8. Yano M, Hayashi H, Wakusawa S, et al. Long term effects of phlebotomy on biochemical and histological parameters of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:133-7.
9. Fargion S, Fracanzani AL, Rossini A. Iron reduction and sustained response to interferon-alpha therapy in patients with chronic hepatitis C: results of an Italian multicenter randomized study. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1204-10.
10. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology*. 2004;39:179-87.
11. Facchini FS, Hua NW, Stoohs RA. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;122:931-9.
12. Stuart KA, Anderson GJ, Frazer DM. Increased duodenal expression of divalent metal transporter 1 and iron-regulated gene 1 in cirrhosis. *Hepatology*. 2004;39:492-9.
13. Neufeld EJ. Oral chelators deferisirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood*. 2006;107:3436-41.
14. Mercer JF. The molecular basis of copper-transport diseases. *Trands Mol Med*. 2001;7:64-9.
15. Klein D, Lichtmannegger J, Heinzmann U, Muller-Hocker J, Michaelson S, Summer KH. Association of copper to metallothionein in hepatic lysosomes of Long-Evans cinnamon (LEC) rats during the development of hepatitis. *Eur J Clin Invest*. 1998;28:302-10.
16. Brewer GJ. Wilson's disease, a clinician's guide to recognition, diagnosis and management. Boston, Dordrecht, London: Ed. Kluwer Academic Publishers; 2001.
17. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol*. 2006;63:521-7.
18. Hoogenraad TU. Paradigm shift in treatment of Wilson's disease: Zinc therapy now treatment of choice. *Brain Development*. 2006;28:141-6.