



EDITORIAL

Unidades multidisciplinarias en hospitales de referencia para mejorar la atención de los pacientes con enfermedad de Wilson



Multidisciplinary units in tertiary referral hospitals to improve management of Wilson disease

Introducción

La enfermedad de Wilson (EW) es una enfermedad genética causada por una mutación en la proteína ATP7B que conlleva una incapacidad para la eliminación del cobre en la bilis, con la consiguiente retención de cobre en el hígado, y eventualmente en el sistema nervioso y otros órganos¹. Sin tratamiento, el acúmulo de cobre hace que la enfermedad hepática evolucione desde una esteatosis simple a una cirrosis hepática, y que puedan aparecer lesiones neurológicas^{2,3}. Disponemos de varios tratamientos: quelantes del cobre (penicilamina y trientina)⁴ y acetato o sulfato de cinc, que administrados por vía oral impiden la absorción del cobre de la dieta⁵. Administrado en etapas precoces de la enfermedad, el tratamiento impide la acumulación de cobre y por tanto la progresión de la enfermedad, y permite que la expectativa de vida de los pacientes tratados sea similar a la de la población general de su edad⁶. Si, por el contrario, el diagnóstico se hace en etapas avanzadas, el acortamiento de la expectativa de vida es la norma⁷.

La EW es una enfermedad que pertenece a la categoría de las «enfermedades raras». Se estima que su prevalencia es de 25 a 30 casos por millón de habitantes, por lo que su conocimiento no es el adecuado en amplios sectores de los profesionales de la medicina, circunstancia que conlleva un retraso en el diagnóstico de la enfermedad en un gran número de casos y, por consiguiente, retrasos en la aplicación del tratamiento.

La enfermedad puede manifestarse a cualquier edad, aunque más de la mitad de los casos debutan en la infancia, e incluso se ha llegado a diagnosticar en pacientes septuagenarios^{8,9}. Los pediatras son, por tanto, los especialistas que con más frecuencia se enfrentan al reto del diagnóstico de la enfermedad. Su reconocimiento es difícil porque la forma de manifestarse es muy variada:

desde una elevación asintomática de las transaminasas, hasta una enfermedad hepática avanzada que debuta con alguna complicación (ascitis o hemorragia digestiva)¹⁰, o como una anemia hemolítica, a veces acompañada de signos de insuficiencia hepática aguda grave¹¹, o por manifestaciones neurológicas, especialmente temblor, disartria o trastornos del movimiento¹², o en forma de un síndrome psiquiátrico¹³. Esta variabilidad en la expresión clínica es un factor que favorece la demora diagnóstica, con la consiguiente repercusión sobre la gravedad de la enfermedad. El retraso diagnóstico también hace más difícil el tratamiento, ya que en los pacientes con síntomas neurológicos, el tratamiento, además de con fármacos, requiere otras medidas, como rehabilitación física y del lenguaje¹⁴.

La asistencia médica de los pacientes con enfermedad de Wilson

En la mayoría de hospitales de referencia, distintos especialistas (pediatras, hepatólogos o neurólogos), con poca o nula relación entre sí, atienden pacientes con EW. Apenas existe en España un centro especializado en esta enfermedad, que ofrezca una asistencia integral, o que permita que un paciente referido con sospecha de EW pueda ser sometido en un tiempo breve a todos los exámenes que permitirán llegar al diagnóstico de seguridad o a excluirlo.

En los pacientes ya diagnosticados el seguimiento es complejo, ya que exige la monitorización del cumplimiento del tratamiento, la detección de los efectos adversos de la medicación, la valoración de los cambios de la función hepática, la comprobación de la mejora o falta de mejora de los trastornos neurológicos, y determinar si existe afectación de otros órganos. Todo ello implica la necesidad de consultar especialistas diferentes, efectuar extracción de sangre para

análisis, o aplicar procedimientos instrumentales para comprobar la evolución de ciertos cambios, como el examen con lámpara de hendidura para valorar la existencia o la desaparición tras el tratamiento del anillo de Kayser-Fleischer¹⁵. En ocasiones hará falta una visita con psicólogo o psiquiatra para valorar el impacto del diagnóstico de una enfermedad genética en el paciente y sus familiares, así como el asesoramiento de trabajadores sociales para resolver problemas de carácter laboral o social causados por su enfermedad.

La organización de los servicios sanitarios en el sistema público español hace difícil esta asistencia sin tener que utilizar un elevado número de visitas (al hepatólogo, al neurólogo, al oftalmólogo, al centro de extracción de sangre, al psiquiatra y al trabajador social), lo que convierte el estudio y el seguimiento de los pacientes con EW en actos fragmentados que consumen mucho tiempo, provocan mucho absentismo escolar o laboral, requieren muchos desplazamientos al hospital, y causan una gran insatisfacción al paciente y a sus acompañantes.

Beneficios de las unidades multidisciplinarias de enfermedad de Wilson

Su creación en algunos hospitales de referencia tendría como objetivo principal dar mayores facilidades a los pacientes al reducir el número de visitas. Así, en el marco de una unidad multidisciplinaria de EW, se podrían hacer coincidir en un mismo día todas las visitas a los distintos especialistas, así como realizar todos los exámenes analíticos o instrumentales necesarios, evitando en gran medida las pérdidas de seguimiento de pacientes que residen lejos del hospital de referencia o que tienen actividades laborales que les dificultan obtener permisos para ir al médico.

La existencia de este tipo de unidad clínica facilitaría disponer de la dedicación parcial de otros profesionales que no siempre es fácil de conseguir en un hospital general, logopedas (en pacientes con EW neurológica con problemas del habla), fisioterapeutas (para la corrección de distonías), o expertos en consejo genético, que podrían integrarse de forma activa en esta unidad multidisciplinaria.

Este tipo de unidad no solo debería atender pacientes de la zona de influencia del hospital en el que está ubicado, sino que podría ser adecuada para la resolución, por vía telemática o telefónica, de dudas sobre la EW que tuvieran médicos que ejercen en zonas más alejadas.

Formar parte de una unidad multidisciplinaria orientada a una enfermedad permite aumentar notablemente el nivel competencial de sus miembros, a través de la discusión de los casos y de la lectura de la bibliografía. Adicionalmente, abre la posibilidad de efectuar ensayos terapéuticos, así como aplicar procedimientos de investigación genética o biológica. La acumulación de casos con varias formas fenotípicas de expresión clínica y de patrón genético permitiría también efectuar estudios clínicos en red, con otras unidades de similar formato, sobre la historia natural de la enfermedad bajo distintos esquemas terapéuticos.

Finalmente, las unidades de EW pueden contribuir a la labor educativa de los médicos de la propia área geográfica, sobre los elementos de sospecha de la enfermedad, que permitan diagnósticos más precoces.

Composición de las unidades de enfermedad de Wilson

Puede existir una unidad multidisciplinaria sin jefe administrativo, es decir, sin que el hospital deba efectuar un nombramiento de jefe, pero debe haber alguien que ejerza una función de liderazgo, para convocar a los que se integrarán en la unidad, mantener las buenas relaciones, y asegurar beneficios académicos para todos. Razonablemente debería pedírsele esta función de liderazgo a aquel facultativo que tenga mayor motivación para ocuparse de esta enfermedad.

Una unidad de esta naturaleza deberá tener una composición condicionada por el tipo de hospital que la acoja, pero en esquema debe haber básicamente un pediatra, un hepatólogo, un neurólogo interesado en los trastornos del movimiento, y un psiquiatra/psicólogo. Es esencial que tanto el pediatra como el hepatólogo estén particularmente interesados en esta enfermedad y vean todos los pacientes con este diagnóstico que son atendidos en el hospital. Así mismo, es conveniente que el oftalmólogo que efectúa los exámenes del anillo de Kayser-Fleischer tenga experiencia en este examen, ya que el papel del oftalmólogo es de gran trascendencia tanto para alcanzar el diagnóstico de EW en casos con expresión neurológica poco específica, como en la monitorización del cumplimiento del tratamiento y de la respuesta terapéutica. Es bueno que la unidad pueda tener la colaboración de un genetista interesado en esta enfermedad, de un logopeda y de un fisioterapeuta. Además, resulta esencial la participación de un(a) gestor(a) de casos para programar visitas y exámenes con la mínima distorsión temporal para los pacientes.

Idealmente, la unidad de EW debería tener un espacio propio, que permitiría que el paciente no tuviera que ir de un lugar a otro, donde se efectuaría la recogida de muestras biológicas, sangre y orina. Teniendo en cuenta que el número de pacientes con EW es bajo, bastaría con dedicar una mañana a la semana a la atención de estos pacientes, de modo que los médicos(as) dedicarían el resto de la semana a las actividades que les correspondieran por las características del servicio hospitalario al que pertenecieran.

Adicionalmente, una unidad de EW puede tener una función complementaria, colaborando con el servicio de Bioquímica en la validación de la determinación de los marcadores de EW, ceruloplasmina, cupremia y cupruria, así como la cuantificación del cobre en tejido hepático.

La información de todos los pacientes debería estar en una base de datos que permitiera efectuar una explotación académica de esta casuística. El personal facultativo de la unidad debería tener reuniones periódicas para la discusión de los casos, tanto los recién diagnosticados, como los que están en seguimiento, así como para la elaboración de protocolos diagnósticos y terapéuticos. Parte del tiempo de estas sesiones debería dedicarse a revisar y discutir los artículos publicados sobre esta enfermedad, de modo que alguien debería tener asignada la función de preparar el material bibliográfico para que pudiera ser conocido por todos. Es bueno también que a estas sesiones se invitase al resto de los facultativos de los servicios de Pediatría, Hepatología y Neurología, para que se familiarizaran con las características de una enfermedad poco frecuente en sus diferentes esferas. La experiencia conseguida con el centro nacional

de referencia de la EW, existente en París, demuestra los beneficios que aportan este tipo de proyectos multidisciplinarios, al conseguir mejorar claramente la atención de los pacientes con enfermedades raras desde el punto de vista médico y social^{16,17}.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Ala A, Walker P, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet*. 2007;369:397–408.
2. Taly AB, Meenakshi-Sundaram S, Sinha S, Swamy HS, Arunodaya GR. Wilson disease: Description of 282 patients evaluated over 3 decades. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86:112–21.
3. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. *Hepatology*. 2008;47:2089–111.
4. Ferenci P. Review article: Diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:157–65.
5. Hill GM, 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.
6. Beinhardt S, Leiss W, Stättermayer AF, Graziadei I, Zoller H, Stauber R, et al. Long-term outcomes of patients with Wilson disease in a large Austrian cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:683–9.
7. Schilsky ML. Long-term outcome for Wilson disease: 85% good. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:690–1.
8. Ala A, Borjigin J, Rochwarger A, Schilsky M. Wilson disease in septuagenarian siblings: Raising the bar for diagnosis. *Hepatology*. 2005;41:668–70.
9. Ferenci P, Czlonkowska A, Merle U, Ferenci S, Gromadzka G, Yurdaydin C, et al. Late-onset Wilson's disease. *Gastroenterology*. 2007;132:1294–8.
10. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: A cohort study. *Gut*. 2007;56:115–20.
11. O'Brien A, Williams R. Rapid diagnosis of Wilson disease in acute liver failure: No more waiting for the ceruloplasmin level? *Hepatology*. 2008;48:1030–2.
12. Machado A, Chien HF, Deguti MM, Cançado E, Azevedo RS, Scaff M, et al. Neurological manifestations in Wilson's disease: Report of 119 cases. *Mov Disord*. 2006;21:2192–6.
13. Zimbrea PC, Schilsky ML. The spectrum of psychiatric symptoms in Wilson's disease: Treatment and prognostic considerations. *Am J Psychiatry*. 2015;172:1068–72.
14. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol*. 2015;14:103–13.
15. Mitchell AM, Heller GL. Changes in Kaiser-Fleischer ring during treatment of hepatolenticular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1968;80:622–5.
16. Pernon M, Trocetto JM, Vaissière J, Cousin C, Chevallier G, Rémy P, et al. Could speech rate of Wilson's disease dysarthric patient be improved in dual task condition? *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169:502–9.
17. Woimant F, Trocetto JM, Chaine P, Broussolle E. Have centers of rare neurological diseases modified practices and the care of Wilson's disease? *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169 Suppl. 1:S18–22.

Miguel Bruguera^{a,*}, Paloma Jara^b, Marina Berenguer^c
y Zoe Mariño^a

^a Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona, España

^b Servicio de Hepatología Infantil, Hospital La Paz, Madrid, España

^c Servicio de Digestivo, Hospital La Fe, Valencia, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bruguera@clinic.cat (M. Bruguera).