



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**D-PENICILAMINA VERSUS SALES DE ZINC EN EL
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE
WILSON**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN
DEL TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: ANA PAULA DELGADO CASTRO

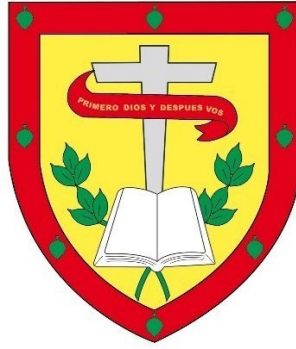
SIBEL D ALVARADO MALDONADO

DIRECTOR: DR. JUAN ANTONIO COYAGO IÑIGUEZ

CUENCA - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**D-PENICILAMINA VERSUS SALES DE ZINC EN EL
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE WILSON**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTORES: ANA PAULA DELGADO CASTRO

SIBEL D ALVARADO MALDONADO

DIRECTOR: DR. JUAN ANTONIO COYAGO IÑIGUEZ

CUENCA - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Yo, **Ana Paula Delgado Castro** portador (a) de la cédula de ciudadanía **No. 0105116057** y **Sibel D Alvarado Maldonado**, portador(a) de la cédula de ciudadanía **No. 3050245095**, Declaramos ser los autores de la obra: **“D-Penicilamina versus Sales de Zinc en el tratamiento de la enfermedad de Wilson”**, sobre el cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 27 de marzo de 2026.

F:  Validar únicamente en FirmaDC.
Firmado electrónicamente por:
ANA PAULA DELGADO CASTRO

Ana Paula Delgado Castro

C.I: 0105116057

F:  Sibel D Alvarado Maldonado
Time Stamping
Security Data

Sibel D Alvarado Maldonado

C.I: 3050245095

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado **“D-Penicilamina versus Sales de Zinc en el tratamiento de la enfermedad de Wilson”** realizado por **Ana Paula Delgado Castro** con el documento de identidad **No.0105116057**, y por **Sibel D Alvarado Maldonado** con documento de identidad **No.3050245095** previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 27 de marzo de 2026.



Validar únicamente en FirmaEC.
Firmado electrónicamente por:
**JUAN ANTONIO COYAGO
INIGUEZ**

F: _____

Juan Antonio Coyago Iñiguez

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Llena de amor y gratitud, dedico esta tesis a las personas que han sido el pilar de mi vida, quienes, con su apoyo y amor incondicional, han formado parte de este camino, haciendo un sueño una vez lejano, próximamente realidad.

A mis padres, Rosario y Eugenio, que con esfuerzo, sacrificio y sabiduría me enseñaron a perseverar y luchar por lo que deseo. Su amor y confianza me han impulsado a superar cada obstáculo en este camino.

A mis hermanos, Cristopher y Samantha, mis compañeros de vida, quienes han estado a mi lado en cada paso de esta travesía, brindándome apoyo y compartiendo mis alegrías y preocupaciones. Gracias por ser mis confidentes y motivadores incansables.

A mis abuelos, quienes recuerdo con profunda gratitud y amor, aunque no estén físicamente, han sido una fuente de inspiración. A mis abuelas, que con sus enseñanzas y valores creyeron en mí desde el inicio. Sus palabras y su ejemplo han sido mi inspiración y mi fuerza para continuar.

A mi pareja, Geovanny, quien con su amor y paciencia ha estado en los momentos más altos y bajos, motivándome a seguir. Gracias por ser mi apoyo incondicional y creer en mí cada día.

A mis amigas, por hacer de la universidad, una experiencia más bonita, gracias por todas las risas y apoyo.

A todos ustedes, esta tesis es un reflejo de cada granito de arena que me aportaron, nada de esto fuera posible sin su ayuda, de corazón, estoy infinitamente agradecida.

Llena de amor y gratitud, dedico este trabajo a los pilares de mi vida, quienes, con su apoyo, comprensión y amor incondicional, han formado parte de este camino, haciendo un sueño que una vez se veía lejano, volverse realidad. A mis padres, Katherine y Milton, que con esfuerzo, sacrificio y sabiduría me enseñaron a perseverar y luchar por cumplir todas mis metas. Su amor, confianza me han impulsado a superar cada obstáculo en este arduo camino.

A mis hermanos, Martín e Ivanna, quienes han sido mis compañeros de vida, quienes han estado a mi lado en cada paso, aguantando los malos humores, brindándome su apoyo y compartiendo mis alegrías y preocupaciones. Gracias por ser mis confidentes y motivadores incansables.

A mi abuela y tía quienes junto con mis padres han logrado sacarme adelante en esta larga travesía, siempre brindándoles el apoyo incondicional a mis papás para que yo me supere y no deje de estudiar. Siempre llevare en mi corazón y espero algún día devolverles un poco de todo lo que me han brindado sin excusas ni limitaciones.

Gracias a todos ustedes, esta tesis es un reflejo de cada granito de arena que me aportaron, nada de esto fuera posible sin su ayuda, de corazón, estoy infinitamente agradecida. Papás este logro no es solo mío es de nosotros, espero y se sientan la mitad de orgullosos de lo que yo me siento de ustedes, por ser tan valientes y nunca renderice.

AGRADECIMIENTO

Con profunda gratitud, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi director de tesis, Dr. Juan Antonio Coyago Iñiguez y a mi metodólogo, Dr. Juan Fernando Coronel Daquilema, quienes con su guía y compromiso han sido pilares fundamentales en la realización de esta investigación.

RESUMEN

Importancia: El presente estudio compara la D-penicilamina y las sales de zinc como tratamiento inicial en la Enfermedad de Wilson, considerando su impacto en la evolución clínica, adherencia terapéutica y prevención de complicaciones a largo plazo.

Objetivos: ¿Cuál es el mejor tratamiento entre la D-Penicilaminay las Sales de Zinc para la enfermedad de Wilson?

Metodología: Se realizó una revisión sistemáticamediantela declaratoria PRISMA 2020. Para la selección de estudios se utilizaron criterios de elegibilidad, se buscó en bases de datos Scopus y PubMed y para evaluar los riesgos de sesgo se utilizó Rob 2 y JBI.

Resultados: La revisión abarcó 22 estudios, los hallazgos muestran que tanto la D-Penicilamina como las Sales de Zinc son efectivas para reducir los niveles de cobre. Sin embargo, las Sales de Zinc presentaron un perfil de seguridad superior en la fase neurológica, con menos efectos adversos comparado con la D-Penicilamina.

Discusión: Aunque la evidencia tuvo limitaciones debido al riesgo de sesgo, tamaño muestral reducido y heterogeneidad en los estudios, los resultados sugieren que las Sales de Zinc podrían ser una opción terapéutica preferible por su menor incidencia de efectos secundarios.

Conclusiones: La D-Penicilamina está asociada a un mayor riesgo de efectos adversos y deterioro neurológico en comparación con las Sales de Zinc. Se recomienda precaución al aplicar estos hallazgos clínicos y se destaca la necesidad de más investigaciones para optimizar la elección del tratamiento.

Palabras clave: D-Penicilamina, Degeneración Hepatolenticular, Sales de Zinc.

ABSTRACT

Importance: This study compares D-penicillamine and zinc salts as initial treatment for Wilson's disease, considering their impact on clinical progression, treatment adherence, and prevention of long-term complications.

Objective: Which is the better treatment for Wilson's disease: D-penicillamine or zinc salts?

Methodology: A systematic review was conducted in accordance with the PRISMA 2020 guidelines. Eligibility criteria were used for study selection; searches were carried out in the Scopus and PubMed databases; and the RoB 2 and JBI tools were used to assess the risk of bias.

Results: The review included 22 studies, and the findings show that both D-penicillamine and zinc salts are effective in reducing copper levels. However, zinc salts demonstrated a superior safety profile during the neurological phase, with fewer adverse effects compared with D-penicillamine.

Discussion: Although the evidence presented limitations due to the risk of bias, small sample sizes, and heterogeneity among the studies, the results suggest that zinc salts may be a preferable treatment option due to their lower incidence of side effects.

Conclusions: D-penicillamine is associated with a higher risk of adverse effects and neurological deterioration compared with zinc salts. Caution is recommended when applying these clinical findings, and further research is needed to optimize treatment selection is emphasized.

Keywords: D-penicillamine, hepatolenticular degeneration, zinc salts.

ÍNDICE

RESUMEN.....	8
ABSTRACT	9
INTRODUCCIÓN	11
METODOLOGÍA.....	13
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIONES.....	39
BIBLIOGRAFÍA	41
GLOSARIO	46
ANEXOS.....	48
AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.....	50

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Wilson (EW) fue descrita por primera vez en 1912 por Kinnear Wilson, como un trastorno metabólico hereditario de carácter autosómico recesivo, que en consecuencia provoca sobrecarga Cu en distintas partes del cuerpo (1,2). La alteración está dada a nivel del gen ATP7B encargado de la incorporación de cobre y su mecanismo de acción comienza con la absorción de Cu en el estómago y el duodeno que es secretado a través del sistema hepático al torrente sanguíneo (3,4). En condiciones normales en el citoplasma, el gen ATP7B recoge el cobre, lo secreta hacia la bilis que lo eliminará por medio de las heces (3,4). Dentro de esta enfermedad existe una deficiencia del ATP7B generando un defecto en la eliminación de este, provocando su depósito hepático y posteriormente su liberación al sistema circulatorio (3,4). Por lo que, es descrita principalmente como un trastorno hepático que puede progresar a un trastorno sistémico donde su esparcimiento generará afectación especialmente a nivel neurológico, cardíaco, renal o en córnea (5,6).

Se calcula que su prevalencia mundialmente oscila entre 1/10.000 y 1/30.000, en base a los resultados de la OMS, es decir, se estima alrededor de 30 casos por millón de habitantes (7,8). Su diagnóstico y tratamiento precoz son primordiales ya que, al ser una enfermedad progresiva, se impediría la aparición de secuelas significativas que pueden llegar al fallecimiento de los pacientes antes de los 50 años, por lo tanto, es importante sospechar ante la presencia de un paciente menor de 40 años con encefalopatía de origen no esclarecido acompañado de signos o síntomas indicativos de hepatopatía (9).

Hoy en día su tratamiento se ha convertido en el pilar fundamental de la enfermedad, el tratar a los pacientes de manera oportuna ha logrado mejorar su calidad de vida y reducir las tasas de mortalidad antes de los 50 años, puesto que esta patología no cuenta con un tratamiento curativo sino más bien es conocido como un tratamiento paliativo. Dentro de

los más importantes se han considerado el tratamiento farmacológico específicamente a la D-Penicilamina (DPA) y a las Sales de Zinc (10).

DPA se une al cobre, minimizando su acumulación por medio de proteínas, facilitando su movilización de los tejidos y eliminando estos excesos por medio de la orina. Su administración es por vía oral, con 40-70% de absorción y comienza su efecto a partir del tercer día de administración (11-13).

Hasta el 90% de los pacientes tratados manifiestan mejora de daño hepático. El anillo KF se reduce y resuelve. No obstante, tiene un índice relativamente alto de intolerancia que hasta el diez al veinte por ciento de los afectados puede desarrollar fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía, proteinuria o mielosupresión en las tres primeras semanas de tratamiento. Estas reacciones son dependientes de la dosis y generalmente disminuyen con la reducción gradual de la dosis (11-13).

Por otro lado, tenemos a las sales de zinc, la cual es absorbida por los enterocitos que intervienen uniéndose al Cu y frenando su absorción de la circulación portal, posteriormente se elimina por medio de las heces, como respuesta al recambio celular. Las sales tienen efectos adversos, siendo la irritación gástrica una de las más comunes. Este efecto se puede evitar cambiando el sulfato de zinc a acetato de zinc o sus otras presentaciones, que presentan mayor tolerabilidad (14,15).

La presente investigación profundiza sobre la D-Penicilamina versus las Sales de Zinc en el tratamiento de EW, para así determinar cuál de los dos fármacos ha logrado tener un mejor impacto y una disminución en la progresión de la patología mencionada. A su vez, es importante comparar la D-Penicilamina versus las Sales de Zinc, para determinar cuál produce menos efectos adversos durante su administración y proporcione una mejor calidad de vida a los pacientes.

METODOLOGÍA

Para la elaboración de la revisión sistemática, se empleó la declaración PRISMA 2020 (Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas). Para la elaboración de la pregunta de investigación, se empleó la pregunta PICO, la cual se detalla en la tabla número 1.

Tabla 1. Declaración PRISMA 2020.

COMPONENTES		DESCRIPCIÓN
P	Pacientes o población	Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Wilson
I	Intervención	Tratamiento D-Penicilamina
C	Comparación	Sales de Zinc
O	Resultados	Beneficios, complicaciones, efectos adversos

Fuente: Elaborada por los autores.

Obteniendo la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el mejor tratamiento entre la D-Penicilamina y las Sales de Zinc para la enfermedad de Wilson?

Criterios de elegibilidad

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión.

INCLUSION	EXCLUSION
Artículos publicados en los últimos 5 años	Artículos sin fundamento científico
Estudios efectuados en humanos	Bibliografía gris (libros, tesis, monografías, trabajos de posgrado)
Tipos de artículos: ensayos clínicos, estudios originales, estudios de cohorte	Estudios con datos incompletos
Publicaciones de acceso libre	
Idioma de artículos: inglés y español	

Fuente: Elaborada por los autores.

Fuentes de información

La información fue consultada en las siguientes bases de datos: PubMed y Scopus.

Estrategias de búsqueda

Términos de la búsqueda o palabras clave: se manejó los siguientes términos de búsqueda tanto en inglés como en español, visualizadas en la tabla 3:

Tabla 3. Términos alternativos DeCS y MeSH.

FUENTE	PALABRA CLAVE	TERMINOS ALTERNATIVOS
DeCS	Degeneración Hepatolenticular	Degeneración Neurohepática, Enfermedad de Wilson, Pseudoesclerosis, Pseudoesclerosis Cerebral Seudoesclerosis, Seudoesclerosis Cerebral
MeSH	Hepatolenticular Degeneration	Cerebral Pseudoscleroses, Cerebral Pseudoesclerosis, Copper Storage Disease, Copper Storage Diseases, Degeneration Syndrome, Hepatolenticular Degeneration Syndromes, Hepatolenticular Degeneration, Hepatocerebral Degeneration, Hepatolenticular Degeneration, Neurohepatic Degeneration, Progressive Lenticular Degenerations, Hepatocerebral Degenerations, Neurohepatic Disease, Copper Storage Diseases, Copper Storage Diseases, Hepato-Neurologic Wilson Diseases, Kinnier-Wilson Hepatic Form of Wilson Disease, Hepato Neurologic Wilson Disease, Hepato-Neurologic Wilson Disease, Hepato-Neurologic Wilson Diseases, Hepatocerebral Degeneration, Hepatocerebral Degenerations, Hepatolenticular Degeneration Syndrome, Hepatolenticular Degeneration Syndromes, Kinnier Wilson Disease, Kinnier-Wilson Disease, Kinnier-Wilson Diseases, Lenticular Degeneration, Progressive Neurohepatic Degeneration, Neurohepatic Degenerations, Progressive Lenticular Degeneration, Pseudoescleroses, Cerebral; Pseudoesclerosis, Pseudoesclerosis, Cerebral; Storage Disease, Copper; Storage Diseases, Copper; Syndrome, Hepatolenticular Degeneration; Syndromes, Hepatolenticular Degeneration; Westphal Strumpell Syndrome, Westphal-Strumpell Syndrome, Westphal-Strumpell Syndromes, Wilson Disease; Wilson Disease, Hepatic Form; Wilson Disease, Hepato-Neurologic; Wilson Diseases, Hepato-Neurologic; Wilson's Disease, Wilsons Disease
DeCS	Sales de Zinc	-
MeSH	Zinc Salts	-
DeCS	Penicilamina	Betadimetilcisteína beta, Dimetilcisteína, Mercaptovalina

MeSH	Penicillamine	Beta,beta Dimethylcysteine; Beta,beta-Dimethylcysteine; Copper Penicillamine, Cuprenil, Cuprimine, D 3 Mercaptovaline, D Penicillamine, D-3-Mercaptovaline, D-Penicillamine, Dimethylcysteine, Mercaptovaline, Metalcaptase; Penicillamine, Copper
------	---------------	--

Fuente: Elaborada por los autores.

Las palabras clave fueron consultadas de la página web Descriptores en Ciencias de la Salud. De igual forma se empleó los operadores booleanos: “AND” y “OR”, para construir las ecuaciones de búsqueda, detalladas en la tabla 4.

Tabla 4. Descriptores en Ciencias de la Salud.

BASES DE DATOS	ALGORITMOS DE BÚSQUEDA
PubMed y Scopus	(Zinc Salts) AND (Hepatolenticular Degeneration)
	(Penicillamine) AND (Hepatolenticular Degeneration)

Fuente: Elaborada por los autores.

Proceso de selección de los estudios

Para seleccionar los artículos se efectuarán dos fases: en la primera fase los autores evaluarán el título y el resumen de los artículos para determinar si son acorde al tema; en la segunda etapa, se analizará de forma completa el artículo para determinar si cumple con los criterios de inclusión y exclusión.

Proceso de extracción de los datos

Los datos serán recolectados en una base de datos elaborada en el programa Microsoft Excel. De igual forma se emplearán herramientas para la elaboración de revisiones sistemáticas como Rayyan.

Lista de los datos

Los datos que serán recolectados de cada artículo son los siguientes:

- Desenlaces: beneficios, complicaciones
- Otras variables de interés: título del artículo, autor, año, país, URL o DOI

Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios individuales

Descripción de herramienta JBI

- *Transversal:*

La herramienta JBI para los estudios observacionales está conformada por ocho preguntas, siendo estas:

1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?
2. Were the study subjects and the setting described in detail?
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?
5. Were cofounding factors identified?
6. Were the strategies to deal with cofounding factors stated?
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?
8. Was appropriate statistical analysis used?

Siendo las posibles respuestas: Si, no, no definido, no aplica. Una vez completada todas las preguntas, se decide si se incluye o excluye el estudio.

- *Estudios Cohorte*

La herramienta JBI para los estudios caso control, está conformada por once preguntas, siendo estas:

1. Were the two groups similar and recruited from the same population?

2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?
4. Were cofounding factors identified?
5. Were strategies to deal with cofounding factors stated?
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?
11. Was appropriate statistical analysis used?

Siendo las posibles respuestas: Si, no, no definido, no aplica. Una vez completada todas las preguntas, se decide si se incluye o excluye el estudio.

- *Estudio Caso Control*

La herramienta JBI para los estudios caso control, está conformada por diez preguntas, siendo estas:

1. Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?
2. Were cases and controls matched appropriately?
3. Were the same criteria used for identification of cases and controls?
4. Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?

5. Was exposure measured in the same way for cases and controls?
6. Were cofounding factors identified?
7. Were strategies to deal with cofounding factors stated?
8. Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?
9. Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?
10. Was appropriate statistical analysis used?

Siendo las posibles respuestas: Si, no, no definido, no aplica. Una vez completada todas las preguntas, se decide si se incluye o excluye el estudio.

- *Estudios Informe de casos*

La herramienta JBI para los estudios caso control, está conformada por ocho preguntas, siendo estas:

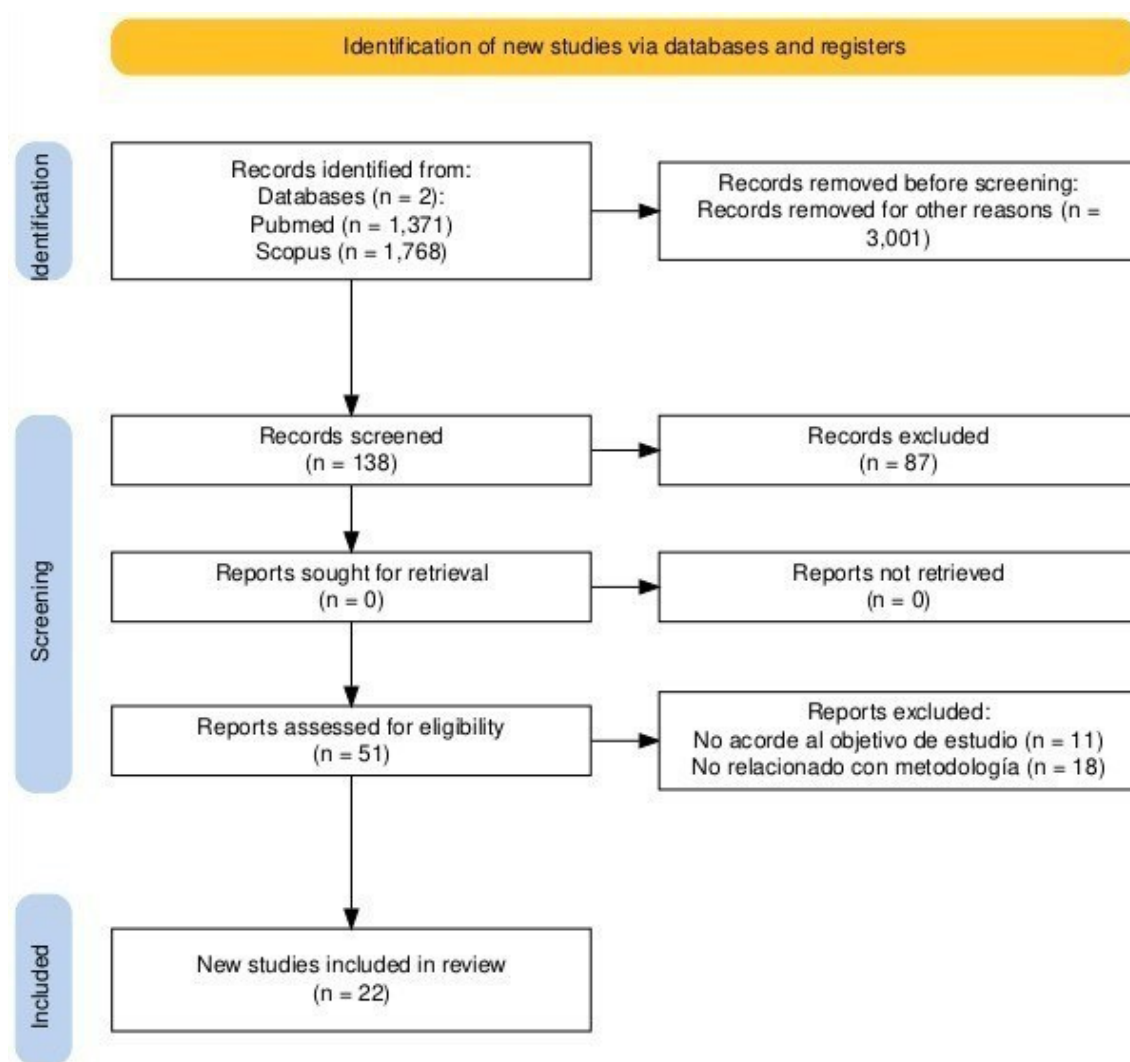
1. Were patient's demographic characteristics clearly described?
2. Was the patient's history clearly described and presented as a timeline?
3. Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?
4. Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?
5. Was the interventions (s) or treatment procedures clearly described?
6. Was the post-intervention clinical condition clearly described?
7. Were adverse event (harms) or unanticipated events identified and described?
8. Does the case report provide takeaway lessons?

Siendo las posibles respuestas: Si, no, no definido, no aplica. Una vez completada todas las preguntas, se decide si se incluye o excluye el estudio.

RESULTADOS

1. Selección de los estudios.

Figura 1. Proceso de selección de los estudios



Fuente: Elaborada por los autores, empleando la herramienta “Prisma Flow Diagram” disponible en: https://estech.shinyapps.io/prisma_flowdiagram/

2. Características de los estudios.

Tabla 5. Características de los estudios

N	TÍTULO	AUTOR	AÑO	URL O DOI
1	Efficacy and safety of D-penicillamine, trientine, and zinc in pediatric Wilson disease patients (16).	Lee <i>et al.</i>	2024	DOI: 10.1186/s13023-024-03271-1
2	Effects of trientine and penicillamine on intestinal copper uptake: A mechanistic 64 Cu PET/CT study in healthy humans (17).	Teicher <i>et al.</i>	2024	DOI: 10.1097/HEP.0000000000000708
3	Wilson disease: the diagnostic challenge and treatment outcomes in a series of 262 cases (18).	Mitiko <i>et al.</i>	2024	DOI: 10.1055/s-0044-1786855
4	Prevalence, Incidence, and Treatment Pattern of Wilson's Disease Using National Health Insurance Data from 2010-2020, Korea (19).	Sun <i>et al.</i>	2024	DOI: 10.3346/jkms.2024.39.e115
5	Analysis of risk factors for neurological symptoms in patients with purely hepatic Wilson's Disease (20).	Sheng-Peng <i>et al.</i>	2023	DOI: 10.1186/s12883-023-03105-w
6	Symptom aggravation after withdrawal of metal chelating agent therapy in patients with Wilson's disease (21).	Zhou <i>et al.</i>	2023	DOI: 10.1002/brb3.3170
7	Wilson disease in pregnancy: A case series (22).	Xiong <i>et al.</i>	2023	DOI: 10.1097/MD.00000000000032968
8	Wilson disease in Northern Portugal: a long-term follow-up study (23).	Garrido <i>et al.</i>	2022	DOI: 10.1186/s13023-022-02245-5
9	Maintenance therapy simplification using a single daily dose: A preliminary real-life feasibility study in patients with Wilson disease (24).	Guillaud <i>et al.</i>	2022	DOI: 10.1016/j.clinre.2022.101978
10	Epidemiology, clinical features, and mortality rate of Wilson disease in Moroccan children: A pediatric case series (25).	Abbassia <i>et al.</i>	2022	DOI: 10.1016/j.arcped.2022.03.010
11	Pediatric Wilson's Disease: Phenotypic, Genetic Characterization and Outcome of 182 Children in France (26).	Couchonnal <i>et al.</i>	2021	DOI: 10.1097/MPG.00000000000003196
12	Optical coherence tomography in patients with Wilson's Disease (27).	Svetel <i>et al.</i>	2021	DOI: 10.1111/ane.13431
13	Wilson disease in children; chelation therapy or liver transplantation? A 10 years experience from pakistan (28).	Aaraj <i>et al.</i>	2021	DOI: 10.12659/AOT.932606
14	Combined dimercaptosuccinic acid and zinc treatment in neurological Wilson's disease patients with penicillamine-induced allergy or early neurological deterioration (29).	Zhu <i>et al.</i>	2020	DOI: 10.1042/BSR20200654

15	Clinical features and outcome of Wilson's disease with generalized epilepsy in Chinese patients (30).	Wang <i>et al.</i>	2020	DOI: 10.1111/cns.13373
16	Combined sodium Dimercaptopropanesulfonate and zinc versus D-penicillamine as first-line therapy for neurological Wilson's disease (31).	Zhang <i>et al.</i>	2020	DOI: 10.1186/s12883-020-01827-9
17	Zinc as a Drug for Wilson's Disease, Non-Alcoholic Liver Disease and COVID-19 Related Liver Injury (32).	Coni <i>et al.</i>	2021	DOI: 10.3390/molecules26216614
18	Can Patients with Wilson's Disease Develop Copper Deficiency? (33).	Chevalier <i>et al.</i>	2023	DOI: 10.1002/mdc3.13813
19	Management Perspective of Wilson's Disease: Early Diagnosis and Individualized Therapy (34).	Yuan <i>et al.</i>	2021	DOI: 10.2174/1570159X18666200429233517
20	Neurological complications due to copper deficiency in the context of Wilson disease treatment: a case report with long term follow-up and review of the literature (35).	Tornabene <i>et al.</i>	2024	DOI: 10.1007/s10072-023-07126-8
21	Copper and zinc concentrations in the breast milk of mothers undergoing treatment for Wilson's disease: a prospective study (36).	Kodama <i>et al.</i>	2021	DOI: 10.1136/bmjpo-2020-000948
22	Persistence with treatment for Wilson disease: a retrospective study (37).	Masetbas <i>et al.</i>	2019	DOI: 10.1186/s12883-019-1502-4

Fuente: Elaborada por los autores.

3. Riesgo del sesgo de los estudios individuales.

De los 22 artículos incluidos en la revisión sistemática, 11 corresponden a estudios observacionales, 4 a estudios de cohorte, 2 a estudios de casos y controles, y 5 a informes de caso. En cuanto a la evaluación del riesgo de sesgo, 6 estudios presentan un riesgo bajo, mientras que 16 muestran un riesgo moderado.

Tabla 6. Herramienta JBI para estudios observacionales

Artículo	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	Observación
Sun et al	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Incluido
Zhou et al	Si	No claro	No	Sí	No	No claro	Sí	Sí	Incluido
Garrido et al	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Incluido
Guillaud et al	Sí	Sí	No claro	No claro	No claro	No	Sí	No claro	Incluido
Svetel et al	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Incluido
Aaraj et al	No claro	No claro	No claro	No claro	No	No	No claro	No claro	Incluido
Zhu et al	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	Sí	Sí	Incluido
Zhang et al	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Incluido
Coni et al	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Incluido
Yuan et al	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	No	Sí	Sí	Incluido
Kodama et al	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	Sí	Sí	Incluido

Fuente: Elaborada por los autores.

Tabla 7. Herramienta JBI para estudios cohorte.

Artículo	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Observación
Lee et al	Sí	Sí	Sí	No	No claro	Sí	Sí	Sí	No claro	No	Sí	Incluido
Couchonnal et al	No claro	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	Sí	No claro	Sí	Incluido
Chevalier et al	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Incluido
Masefbas et al	Sí	Sí	No claro	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No claro	Incluido

Fuente: Elaborada por los autores.

Tabla 8. Herramienta JBI para estudio caso control.

Artículo	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	Observación
Teicher et al	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	No	No claro	Sí	No claro	Sí	Incluido
Sheng-Penget al	No claro	No	No claro	Sí	No	Sí	Sí	No claro	Sí	No	Incluido

Fuente: Elaborada por los autores.

Tabla 9. Herramienta JBI para estudio informe de caso.

Artículo	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	Observación
Mitiko et al	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	Sí	Sí	Incluido
Xiong et al	Sí	No claro	Sí	Sí	No	Sí	No claro	Sí	Incluido
Abbassia et al	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Incluido
Wang et al	No claro	Sí	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	No	Incluido
Tornabene et al	Sí	No	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	Incluido

Fuente: Elaborada por los autores.

4. Resultados de los estudios individuales

Tabla 10. Complicaciones y efectos adversos de sales de zinc en la enfermedad de Wilson.

TITULO	RESULTADOS
Efficacy and safety of D-penicillamine, trientine, and zinc in pediatric Wilson disease patients (16).	Las complicaciones y efectos adversos registrados de las Sales de Zinc en la enfermedad de Wilson incluyen síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, náusea y acidez.
Effects of trientine and penicillamine on intestinal copper uptake: A mechanistic ^{64}Cu PET/CT study in healthy humans (17).	-
Wilson disease: the diagnostic challenge and treatment outcomes in a series of 262 cases (18).	Los efectos adversos reportados incluyeron en su mayoría síntomas gastrointestinales, siendo náuseas y vómitos los más frecuentes.
Prevalence, Incidence, and Treatment Pattern of Wilson's Disease Using National Health Insurance Data from 2010-2020, Korea (19).	-
Analysis of risk factors for neurological symptoms in patients with purely hepatic Wilson's Disease (20).	-
Symptom aggravation after withdrawal of metal chelating agent therapy in patients with Wilson's disease (21).	-
Wilson disease in pregnancy: A case series (22).	-
Wilson disease in Northern Portugal: a long-term follow-up study (23).	No se reportaron efectos adversos.
Maintenance therapy simplification using a single daily dose: A preliminary real-life feasibility study in patients with Wilson disease (24).	-
Epidemiology, clinical features, and mortality rate of Wilson disease in Moroccan children: A pediatric case series (25).	El zinc fue utilizado para un paciente en este estudio, pero fue suspendido debido a vómitos, náuseas y pérdida del apetito.
Pediatric Wilson's Disease: Phenotypic, Genetic Characterization and Outcome of 182 Children in France (26).	El estudio no reporta efectos adversos significativos.

Optical coherence tomography in patients with Wilson's Disease (27).	-
Wilson disease in children; chelation therapy or liver transplantation? A 10 year experience from pakistan (28).	El estudio no reporta efectos adversos significativos.
Combined dimercaptosuccinic acid and zinc treatment in neurological Wilson's disease patients with penicillamine-induced allergy or early neurological deterioration (29).	Quince pacientes (25%) experimentaron reacciones adversas en los 2 años de seguimiento. Los tipos de efectos adversos incluyeron deterioro neurológico en dos casos (3,33%), empeoramiento hepático leve en seis casos (10%), mal apetito en tres casos (5%), malestar abdominal en dos casos (3,33%) y dolor articular en tres casos (5%).
Clinical features and outcome of Wilson's disease with generalized epilepsy in Chinese patients (30).	-
Combined sodium Dimercaptopropanesulfonate and zinc versus D-penicillamine as first-line therapy for neurological Wilson's disease (31).	Los efectos adversos registrados en el caso de 23 pacientes fueron síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas y vómitos.
Zinc as a Drug for Wilson's Disease, Non-Alcoholic Liver Disease and COVID-19 Related Liver Injury (32).	Se reportan efectos adversos como náuseas y malestar epigástrico, agregando a su vez, efectos adversos leves de la suplementación con zinc con dosis por encima de 200 mg/día.
Can Patients with Wilson's Disease Develop Copper Deficiency? (33).	-
Management Perspective of Wilson's Disease: Early Diagnosis and Individualized Therapy (34).	Las Sales de Zinc tienen pocos efectos adversos, pero el más común es la irritación gástrica. El deterioro neurológico no es común en el tratamiento con sales de zinc.
Neurological complications due to copper deficiency in the context of Wilson disease treatment: a case report with long term follow-up and review of the literature (35).	El estudio no reporta efectos adversos significativos.
Copper and zinc concentrations in the breast milk of mothers undergoing treatment for Wilson's disease: a prospective study (36).	-
Persistence with treatment for Wilson disease: a retrospective study (37).	De 94 pacientes que estaban en tratamiento con zinc, en 26 pacientes (27,7%) se reportaron náuseas y vómitos (15 casos) y dolor abdominal (11 casos).

Fuente: Elaborada por los autores.

Tabla 11. Complicaciones y efectos adversos de la D-Penicilamina en la enfermedad de Wilson.

TITULO	RESULTADOS
Efficacy and safety of D-penicillamine, trientine, and zinc in pediatric Wilson disease patients (16).	Las complicaciones y efectos adversos que presentan incluyen: síntomas como hemorragia pulmonar, hematuria microscópica y proteinuria. Al realizar una biopsia de riñón posterior, se diagnosticó al paciente de glomerulonefritis semilunar pauciinmune inducido por D-Penicilamina con vasculitis asociada. Adicionalmente, en el estudio conducido, se revelaron otros efectos adversos a largo plazo como la pancitopenia, pérdida de cabello y púrpura trombótica idiopática.
Effects of trientine and penicillamine on intestinal copper uptake: A mechanistic ⁶⁴ Cu PET/CT study in healthy humans (17).	El estudio no reporta efectos adversos ni complicaciones relevantes en cuanto a sus participantes, únicamente aludiendo a un incremento leve en los niveles séricos de potasio.
Wilson disease: the diagnostic challenge and treatment outcomes in a series of 262 cases (18).	Se reportó proteinuria, deterioros neurológicos, leucopenia, hipersensibilidad, trombocitopenia, dispepsia, depresión, elastosis perforante serpiginosa y retinitis pigmentosa como efectos adversos de la D-Penicilamina. El 53% de los pacientes tratados con DPA experimentaron reacciones adversas, el 21,1% experimentó reacciones significativas requirió sustitución de medicamentos y un paciente murió a causa de nefrotoxicidad.
Prevalence, Incidence, and Treatment Pattern of Wilson's Disease Using National Health Insurance Data from 2010-2020, Korea (19).	El estudio no reporta efectos adversos significativos.
Analysis of risk factors for neurological symptoms in patients with purely hepatic Wilson's Disease (20).	El estudio no reporta efectos adversos significativos.
Symptom aggravation after withdrawal of metal chelating agent therapy in patients with Wilson's disease (21).	En este estudio, 13 de 40 pacientes, suspendieron el tratamiento debido a efectos secundarios como temblores y agravación de los síntomas neurológicos.
Wilson disease in pregnancy: A case series (22).	Se reportaron 4 casos de pacientes en etapa de gestación. Únicamente ¼ pacientes estaba bajo tratamiento de D-penicilamina, presentando sangrado en las encías y mucosa nasal de manera intermitente.
Wilson disease in Northern Portugal: a long-term follow-up study (23).	En el estudio realizado por, 36% de los pacientes en tratamiento con penicilamina cambió de tratamiento debido a los efectos secundarios de la terapia.
Maintenance therapy simplification using a single daily dose: A preliminary	La tolerancia con D-Penicilamina fue buena sin efectos secundarios graves y a su vez, no existe una interrupción del tratamiento relacionada con efectos secundarios.

real-life feasibility study in patients with Wilson disease (24).	
Epidemiology, clinical features, and mortality rate of Wilson disease in Moroccan children: A pediatric case series (25).	Se reporta que un paciente tuvo hipersensibilidad grave con erupción cutánea, pancitopenia y deterioro neurológico mientras que dos pacientes tuvieron alteración de la conciencia. Asimismo, en el estudio se data trombocitopenia en cinco pacientes y vómitos intensos en un paciente. El aumento de la dosis de D-Penicilamina (600 mg/día) provocó efectos adversos como mialgia y artralgia severas en siete pacientes.
Pediatric Wilson's Disease: Phenotypic, Genetic Characterization and Outcome of 182 Children in France (26).	-
Optical coherence tomography in patients with Wilson's Disease (27).	El estudio no reporta efectos adversos significativos.
Wilson disease in children; chelation therapy or liver transplantation? A 10 year experience from pakistan (28).	En el estudio realizado en Pakistán, dos pacientes desarrollaron supresión acelerada en la médula ósea a causa de la penicilamina. Las complicaciones notables de mencionar fueron las siguientes: colecistectomía por cálculos biliares en 1 paciente y enfermedad celíaca, hepatitis C y deficiencia de G6PD en 1 paciente cada uno, respectivamente. Se agrega la muerte de cuatro pacientes en régimen terapéutico de agentes quelantes.
Combined dimercaptosuccinic acid and zinc treatment in neurological Wilson's disease patients with penicillamine-induced allergy or early neurological deterioration (29).	-
Clinical features and outcome of Wilson's disease with generalized epilepsy in Chinese patients (30).	El estudio no reporta efectos adversos significativos.
Combined sodium Dimercaptopropanesulfonate and zinc versus D-penicillamine as first-line therapy for neurological Wilson's disease (31).	Los autores mencionan que la D-Penicilamina está propensa a causar varios efectos adversos, incluyendo depresión de la médula ósea, anemia/leucopenia. Los estudios también han demostrado que puede causar un posible deterioro de los síntomas neurológicos de EW.
Zinc as a Drug for Wilson's Disease, Non-Alcoholic Liver Disease and COVID-19 Related Liver Injury (32).	-
Can Patients with Wilson's Disease Develop Copper Deficiency? (33).	El estudio no reporta efectos adversos significativos.
Management Perspective of Wilson's Disease: Early Diagnosis and Individualized Therapy (34).	Los autores destacan las reacciones adversas comunes a los medicamentos incluyen fiebre, erupciones cutáneas, neutropenia, trombocitopenia, proteinuria, y la linfadenopatía puede aparecer en las primeras tres semanas de tratamiento con D-Penicilamina. Reacciones tardías

	como nefrotoxicidad, síndrome tipo lupus, tipo miastenia, polimiositis y pérdida del gusto son poco frecuentes, pero han sido reportados.
Neurological complications due to copper deficiency in the context of Wilson disease treatment: a case report with long term follow-up and review of the literature (35).	-
Copper and zinc concentrations in the breast milk of mothers undergoing treatment for Wilson's disease: a prospective study (36).	-
Persistence with treatment for Wilson disease: a retrospective study (37).	Veintisiete de 76 pacientes (35,5%) que estaban tomando D-Penicilamina en el momento de la evaluación informaron efectos adversos relacionados con el tratamiento farmacológico. Más frecuentemente fueron erupción (11 casos), problemas gastrointestinales (3), dolor abdominal (2), leucopenia (2) y proteinuria (2).

Fuente: Elaborada por los autores.

Tabla 12. Beneficios de la D-Penicilamina en la enfermedad de Wilson.

TITULO	RESULTADOS
Efficacy and safety of D-penicillamine, trientine, and zinc in pediatric Wilson disease patients (16).	Las Sales de Zinc son eficaces para pacientes pediátricos pre-sintomáticos o como terapia de mantenimiento para desintoxicación por quelantes. Además, observaron que se pueden utilizar como terapia eficaz para el diagnóstico precoz el tratamiento de la EW pediátrica, ya que es más tolerable en niños.
Effects of trientine and penicillamine on intestinal copper uptake: A mechanistic 64 Cu PET/CT study in healthy humans (17).	Utilizar las Sales de Zinc como tratamiento produjo una reducción de la capacitación de Cu a nivel intestinal, todo esto se facilitó debido a la inducción de las metalotioneínas intestinales.
Wilson disease: the diagnostic challenge and treatment outcomes in a series of 262 cases (18).	Si los pacientes presentan algún tipo de intolerancia a la D-Penicilamina se utilizan las Sales de Zinc, además que son consideradas el tratamiento inicial cuando los pacientes tienen un cuadro neurológico severo o son asintomáticos.
Prevalence, Incidence, and Treatment Pattern of Wilson's Disease Using National Health Insurance Data from 2010-2020, Korea (19).	-
Analysis of risk factors for neurological symptoms in patients with purely hepatic Wilson's Disease (20).	Las Sales de Zinc son consideradas como fármacos eficaces ya que reducen la absorción del cobre a nivel de tracto intestinal.
Symptom aggravation after withdrawal of metal chelating agent therapy in patients with Wilson's disease (21).	-
Wilson disease in pregnancy: A case series (22).	-
Wilson disease in Northern Portugal: a long-term follow-up study (23).	No se reportaron efectos adversos.
Maintenance therapy simplification using a single daily dose: A preliminary real-life feasibility study in patients with Wilson disease (24).	-
Epidemiology, clinical features, and mortality rate of Wilson disease in Moroccan children: A pediatric case series (25).	El tratamiento con las Sales de Zinc es eficaz en pacientes embarazadas o asintomáticos desde el inicio, es decir posterior a su diagnóstico.
Pediatric Wilson's Disease: Phenotypic, Genetic Characterization and Outcome of 182 Children in France (26).	El estudio no reporta efectos adversos significativos.

Optical coherence tomography in patients with Wilson's Disease (27).	-
Wilson disease in children; chelation therapy or liver transplantation? A 10 year experience from pakistan (28).	La terapia con Sales de Zinc son una buena elección para casos pediátricos por sus buenos resultados.
Combined dimercaptosuccinic acid and zinc treatment in neurological Wilson's disease patients with penicillamine-induced allergy or early neurological deterioration (29).	El 85% de los pacientes mostraron una mejoría neurológica con el tratamiento de 1 y 2 años, siendo mayor su eficacia de la DPA y la terapia combinada de ambos fármacos.
Clinical features and outcome of Wilson's disease with generalized epilepsy in Chinese patients (30).	-
Combined sodium Dimercaptopropanesulfonate and zinc versus D-penicillamine as first-line therapy for neurological Wilson's disease (31).	Alrededor de 18 de sus pacientes presentaron mejoría de su cuadro neurológico utilizando como tratamiento las Sales de Zinc.
Zinc as a Drug for Wilson's Disease, Non-Alcoholic Liver Disease and COVID-19 Related Liver Injury (32).	Existen pruebas en donde el utilizar las Sales de Zn pueden disminuir el daño hepático y proporcionar efectos antifibróticos, además de ser considerados más seguros y que causan casi el mismo efecto de la DPA. Incluyen que si bien la DPA es el tratamiento de primera línea, estas sales pueden pasar a serlo en especial en pacientes con cuadros neurológicos. Dentro de los datos importantes, no existen muchos casos de pacientes en período de lactancia, pero, se ha visto un buen manejo en estas pacientes.
Can Patients with Wilson's Disease Develop Copper Deficiency? (33).	-
Management Perspective of Wilson's Disease: Early Diagnosis and Individualized Therapy (34).	Las Sales de Zinc son utilizadas como tratamiento debido a su acción que inhibe la absorción de cobre a nivel intestinal por inducir la producción de metalotioneína en los enterocitos que tienen una afinidad con el cobre y además pueden reducir la toxicidad del mismo a nivel hepático.
Neurological complications due to copper deficiency in the context of Wilson disease treatment: a case report with long term follow-up and review of the literature (35).	-
Copper and zinc concentrations in the breast milk of mothers undergoing treatment for Wilson's disease: a prospective study (36).	Las pacientes que amamantan con enfermedad de Wilson que reciben tratamiento con Sales de Zinc no presentan problemas al hacerlo o sus bebés respectivamente, el mantener el tratamiento de la EW les permite detener el deterioro de los órganos (en especial de los reproductivos).

Persistence with treatment for Wilson
disease: a retrospective study (37).

-

Fuente: Elaborada por los autores.

Tabla 13. Beneficios de la D-Penicilamina en la enfermedad de Wilson

TITULO	RESULTADOS
Efficacy and safety of D-penicillamine, trientine, and zinc in pediatric Wilson disease patients (16).	La D-Penicilamina son considerados eficaces en niños con enfermedad hepática significativa (cirrosis o INR normal). y resaltan que este medicamento es el más eficaz a diferencia de los otros, además observaron que no se desarrollaron más síntomas neurológicos.
Effects of trientine and penicillamine on intestinal copper uptake: A mechanistic 64 Cu PET/CT study in healthy humans (17).	La D-Penicilamina produce cambios de contenido de Cu a nivel de riñones. Además, observaron que el utilizar este fármaco ayudó a la disminución de Cu a nivel hepático por medio de la excreción urinaria.
Wilson disease: the diagnostic challenge and treatment outcomes in a series of 262 cases (18).	Este fármaco es fácilmente accesible para los pacientes con la enfermedad.
Prevalence, Incidence, and Treatment Pattern of Wilson's Disease Using National Health Insurance Data from 2010-2020, Korea (19).	-
Analysis of risk factors for neurological symptoms in patients with purely hepatic Wilson's Disease (20).	Consideran la DPA como uno de los fármacos eficaces para el tratamiento de la enfermedad de Wilson, por la reducción de la absorción del cobre a nivel de tracto intestinal.
Symptom aggravation after withdrawal of metal chelating agent therapy in patients with Wilson's disease (21).	-
Wilson disease in pregnancy: A case series (22).	-
Wilson disease in Northern Portugal: a long-term follow-up study (23).	El llevar un tratamiento a largo plazo con la D-Penicilamina ha logrado la resolución de marcadores clínicos y bioquímicos, generando mejor pronóstico para estos pacientes.
Maintenance therapy simplification using a single daily dose: A preliminary real-life feasibility study in patients with Wilson disease (24).	-
Epidemiology, clinical features, and mortality rate of Wilson disease in Moroccan children: A pediatric case series (25).	-
Pediatric Wilson's Disease: Phenotypic, Genetic Characterization and Outcome of 182 Children in France (26).	No se determinó un beneficio significativo en el estudio.

Optical coherence tomography in patients with Wilson's Disease (27).	-
Wilson disease in children; chelation therapy or liver transplantation? A 10 year experience from pakistan (28).	La eficacia de la D-Penicilamina varía entre el 50% y el 66,6%, alcanzando un 79-90% en casos de enfermedad de Wilson leve.
Combined dimercaptosuccinic acid and zinc treatment in neurological Wilson's disease patients with penicillamine-induced allergy or early neurological deterioration (29).	El 85% de los pacientes mostraron una mejoría neurológica con el tratamiento de 1 y 2 años, siendo mayor su eficacia de la DPA y la terapia combinada de ambos fármacos.
Clinical features and outcome of Wilson's disease with generalized epilepsy in Chinese patients (30).	-
Combined sodium dimercaptopropanesulfonate and zinc versus D-penicillamine as first-line therapy for neurological Wilson's disease (31).	La monoterapia con D-Penicilamina (DPA) durante un año ha demostrado inducir mejoría significativa en la sintomatología neurológica de los pacientes.
Zinc as a Drug for Wilson's Disease, Non-Alcoholic Liver Disease and COVID-19 Related Liver Injury (32).	-
Can Patients with Wilson's Disease Develop Copper Deficiency? (33).	-
Management Perspective of Wilson's Disease: Early Diagnosis and Individualized Therapy (34).	La DPA es un quelante que se une a los grupos sulfhidrilo, facilitando la excreción urinaria de cobre. Su eficacia es mayor en pacientes con daño hepático que en aquellos con síntomas neurológicos, donde puede ser menos efectiva.
Neurological complications due to copper deficiency in the context of Wilson disease treatment: a case report with long term follow-up and review of the literature (35).	-
Copper and zinc concentrations in the breast milk of mothers undergoing treatment for Wilson's disease: a prospective study (36).	-
Persistence with treatment for Wilson disease: a retrospective study (37).	-

Fuente: Elaborada por los autores.

DISCUSIÓN

La D-Penicilamina y las Sales de Zinc son tratamientos recomendados por guías de práctica clínica como la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades del Hígado (AASLD) y la Asociación Europea para el Estudio de la Enfermedad Hepática (EASL) en el manejo de la enfermedad de Wilson (EW) (38,39). Ambos agentes reducen los niveles de cobre en el cuerpo, lo cual, es crucial en el tratamiento de esta enfermedad genética (40). Este análisis se enfocó en la comparación entre D-Penicilamina y Sales de Zinc en relación con sus beneficios, complicaciones y efectos adversos, tomando en cuenta un total de 22 artículos que abarcan su uso en diferentes poblaciones, incluyendo niños, adultos y mujeres embarazadas.

Lee *et al.* (16) indican que, según guías europeas, la D-Penicilamina (DPA) es preferida como tratamiento inicial en pacientes pediátricos que presentan enfermedad renal significativa, cirrosis o un nivel de INR normal, mientras que las sales de zinc son recomendadas como primera línea en niños asintomáticos o en quienes requieren mantenimiento de la desintoxicación de quelantes. En su estudio, la DPA mostró alta eficacia, dado que solo 2 de 37 pacientes (5%) no presentaron mejoría y necesitaron cambiar de tratamiento. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que el efecto terapéutico entre DPA y Sales de Zinc no difiere significativamente, y que las Sales de Zinc presentan un perfil de seguridad superior, con menos efectos adversos que la DPA. Esto sugiere que, en el contexto pediátrico, cuando el diagnóstico es precoz, el tratamiento con Sales de Zinc es la mejor opción (16).

Por otra parte, a pesar de la eficacia de la DPA como tratamiento de primera línea, algunos casos han mostrado efectos adversos graves. Lee *et al.* (16), describen un paciente que presentó hematuria microscópica y proteinuria, y que posteriormente fue diagnosticado con glomerulonefritis semilunar pauciinmune inducida por la DPA, acompañada de

vasculitis asociada. Este hallazgo ha sido corroborado por estudios de Mitiko *et al.* (18) y Yuan *et al.* (34), quienes documentaron efectos adversos como proteinuria, trombocitopenia y leucopenia en pacientes tratados con DPA.

En cuanto a mujeres con EW, Xiong *et al.* (22) indican que la enfermedad afecta la fertilidad debido a la acumulación de cobre en el hígado, lo que interfiere en la inactivación de estrógenos. Esto resulta en infertilidad o abortos recurrentes. Según estos autores, es crucial el manejo farmacológico en mujeres en edad reproductiva y durante el embarazo, ya que los quelantes como la DPA y las sales de zinc promueven la excreción de cobre y disminuyen el riesgo de complicaciones en los órganos reproductivos. En un estudio de Xiong *et al.*, se analizaron cuatro mujeres embarazadas con EW, de las cuales solo una estaba bajo tratamiento con DPA, presentando sangrado en las encías y la mucosa nasal de manera intermitente.

Yuan *et al.* (34), en China destacan que la DPA es uno de los agentes quelantes más efectivos en el tratamiento de la EW a nivel mundial, dado que facilita la excreción urinaria de cobre y promueve la síntesis de metalotioneínas, disminuyendo así la toxicidad del cobre. En pacientes con síntomas hepáticos, el tratamiento con DPA muestra efectos en los primeros meses, con una recuperación significativa durante el primer año. Sin embargo, en pacientes con síntomas neurológicos, la respuesta al tratamiento es más lenta. Zhu *et al.* (28) reportaron una tasa de mejoría del 92% en pacientes pediátricos tratados con DPA por un año. Aaraj *et al.* (28) respaldan estos resultados, indicando una eficacia de la DPA en casos leves de EW del 79-90%.

Además, diversos estudios resaltan los posibles efectos neurogénicos de la DPA, especialmente en pacientes con síntomas neurológicos. Zhou *et al.* (21) informaron que 13 de 40 pacientes interrumpieron el tratamiento con DPA debido a efectos secundarios como temblores y empeoramiento de los síntomas neurológicos. Abbassia *et al.* (25)

reportaron el caso de un paciente con deterioro neurológico y dos pacientes con alteración de la conciencia. En Pakistán, Aaraj *et al.* (28) también documentaron casos de supresión acelerada de la médula ósea en pacientes bajo tratamiento con DPA. Entre las complicaciones observadas se incluyeron colecistectomía por cálculos biliares, agravamiento del cuadro sintomatológico de hepatitis C, enfermedad celíaca y deficiencia de G6PD, además de la muerte de cuatro pacientes en régimen de quelantes. Zhang *et al.* (31) respaldaron la relación entre la DPA y la depresión de la médula ósea.

En contraste, las Sales de Zinc presentan una eficacia terapéutica similar a la de la DPA en la prevención y reducción de los síntomas hepáticos y neurológicos, pero con un perfil de seguridad más favorable. Según Coni *et al.* (32), el tratamiento con Sales de Zinc está asociado con menor mortalidad y menor deterioro neurológico en comparación con la DPA, por lo que el zinc se considera el tratamiento de primera línea en pacientes con síntomas neurológicos. En mujeres embarazadas, las Sales de Zinc también son el tratamiento de elección, dado que no se ha demostrado que sean teratogénicas; sin embargo, es necesario reducir la dosis a 75 mg al día para evitar efectos adversos. Dosis superiores a 200 mg/día pueden causar efectos secundarios como náuseas y malestar epigástrico.

A pesar de su perfil de seguridad, el tratamiento con Sales de Zinc también puede provocar efectos adversos. Abbassia *et al.* (25) reportaron que un paciente en su estudio suspendió el zinc debido a vómitos, náuseas y pérdida de apetito. Zhang *et al.* (31) documentaron efectos adversos en 23 pacientes que incluyeron dolor abdominal, náuseas y vómitos. Maselbas *et al.* (37) informaron que 26 de 94 pacientes presentaron efectos secundarios gastrointestinales, siendo náuseas y vómitos en 15 casos y dolor abdominal en 11 casos. Zhu *et al.* (29) describieron reacciones adversas en 15 pacientes durante los dos años de seguimiento, que incluyeron deterioro neurológico en dos casos (3.33%),

empeoramiento hepático leve en seis casos (10%), mal apetito en tres casos (5%), malestar abdominal en dos casos (3.33%) y dolor articular en tres casos (5%).

La D-Penicilamina es un agente quelante que ha sido ampliamente utilizado y es efectivo para reducir los niveles de cobre en el cuerpo. Sin embargo, su uso está asociado con una mayor incidencia de efectos adversos, incluyendo deterioro neurológico y reacciones adversas graves. En pacientes con enfermedad de Wilson sintomática, la tasa de mejoría con D-Penicilamina es comparable a la de las Sales de Zinc, pero con un mayor riesgo de efectos secundarios.

Las Sales de Zinc actúan inhibiendo la absorción intestinal del cobre y promoviendo su excreción fecal. Las sales de zinc son generalmente mejor toleradas y tienen un perfil de seguridad más favorable, con menos efectos adversos graves en comparación con la D-Penicilamina. En pacientes con manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Wilson, las sales de zinc han mostrado una mayor tasa de mejoría en comparación con la D-Penicilamina.

CONCLUSIONES

¿Cuál es el mejor tratamiento entre la D-Penicilamina y las Sales de Zinc para la enfermedad de Wilson?

Ambos fármacos, la D-Penicilamina (DPA) y las Sales de Zinc, son pilares en el manejo terapéutico de la enfermedad de Wilson (EW). La elección del tratamiento dependerá de la presentación clínica y la sintomatología predominante en cada paciente, así como de las dosis individualizadas que se ajustan para cada agente.

En pacientes que presentan compromiso renal o hepático significativo, la DPA es el tratamiento de elección inicial debido a su capacidad para quelar el cobre y favorecer su excreción. Sin embargo, si el paciente no muestra respuesta terapéutica o desarrolla efectos adversos por encima de los rangos aceptables, es prudente realizar un cambio a sales de zinc.

En contraste, cuando la manifestación predominante es de tipo neurológica, se prefiere el uso de Sales de Zinc, ya que la DPA podría agravar la sintomatología neurológica en estos casos. Es fundamental considerar que la eficacia de cada agente está condicionada tanto por la evolución natural de la enfermedad como por la oportunidad del diagnóstico. Un diagnóstico precoz permite un inicio temprano de la intervención terapéutica, lo cual optimiza la acción farmacológica de ambos agentes y puede mejorar los resultados a largo plazo. Esto aumenta la posibilidad de que el paciente alcance un estilo de vida con funcionalidad casi normal, lo que resalta la importancia de una identificación y manejo temprano en la progresión de la EW.

El tratamiento de la enfermedad de Wilson debe ser adaptado a la presentación clínica de cada paciente. En casos con afectación hepática o renal significativa, la DPA es el tratamiento inicial de elección por su capacidad para quelar el cobre, aunque su uso puede

verse limitado por efectos adversos como la exacerbación autoinmune, depresión de médula ósea, proteinuria y trombocitopenia. En pacientes con predominancia de síntomas neurológicos, las sales de zinc son preferidas, ya que no empeoran la manifestación neurológica. Un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno son fundamentales para optimizar la eficacia terapéutica, mejorar el pronóstico a largo plazo y favorecer la recuperación funcional del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moreira V, López A. Enfermedad de Wilson. *Rev esp enferm dig* 2010; 102(1):53-54. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082010000100009&lng=es.
2. Guartazaca E, León C, Orellana D. Enfermedad de Wilson. Reporte de caso. Universidad de Cuenca. Ecuador. 2019; doi: <https://doi.org/10.18537/RFCM.37.03.07>
3. Moratorio I, Pontet Y, Hernández N. Enfermedad de Wilson: presentación hepática y revisión bibliográfica. *Rev Urug Med Int* 2019; 4(2); 32-37: <https://doi.org/10.26445/04.02.4>.
4. Gómez V, Banegas N, Reyes M, Álvarez A. Enfermedad de Wilson: Reporte de caso. *Rev Cient Esc Univ Cienc Salud*. 2021;7(2):48-55. <https://camjol.info/index.php/RCEUCS/article/view/12627>
5. Muñoz O, Vélez J, Santos O, Marín J, Restrepo J. Enfermedad de Wilson: experiencia de un centro de referencia en Colombia. *Rev colomb Gastroenterol*. 2021; 36(1):51-7. <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/593>
6. Huanco J, Tomateo J, Cruzado L. Enfermedad De Wilson: A Propósito De Un Caso Neuropsiquiátrico De Diagnóstico Tardío. *Rev Ecuat Neurol*. 2022; 31(2):97-102. <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol31200097>
7. De la Vega Bueno Á, Carnicer de la Pardina J. Enfermedad de Wilson. Hospital Universitario La Paz. España. 2023; https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/25_enf_wilson.pdf
8. Mesa J, García J, Fernández D, Valbuena A. Trastornos del metabolismo del hierro y del cobre. Hemocromatosis y enfermedad de Wilson. a Servicio de Medicina Interna. Unidad de Genética Clínica y Lípidos. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. España. 2016; doi: <https://10.1016/j.med.2016.09.027>
9. Muñoz L, Mejía de Beldjenna L, Mejia J, Gómez J. Variante del Gen ATP7B como causa de enfermedad de Wilson en paciente pediátrica. *Pediatra. Fundación Clínica Infantil Club Noel. Colombia*. 2023; doi: <https://10.56050/01205498.2281>
10. Ochoa A, Ibáñez L, Vega M, Rodríguez C, Pajares J, Ricote G. Enfermedad de Wilson: espectro clínico de la enfermedad hepática. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. España. 2013;

- https://www.academia.edu/124211484/Enfermedad_de_Wilson_espectro_cl%C3%ADnico_de_la_enfermedad_hep%C3%A1tica
11. Lucena-Valera A, Ruz-Zafra P, Ampuero J. Wilson's disease: overview. *Med Clin (Barc)*. 2023;160(6):261-267. doi: 10.1016/j.medcli.2022.12.016.
 12. Lobos R, Pardo R. (2024). Enfermedad de Wilson: de la clínica a la genética. *Revista Hospital Clínico Universidad De Chile*, 35(1), pp. 72–83. <https://doi.org/10.5354/2735-7996.2024.74649>
 13. Martínez E, Bauça J. Comisión de Elementos Traza de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio. Actualización en el diagnóstico bioquímico de la enfermedad de Wilson. *Adv Lab Med*. 2022;3(2):114–25. doi: 10.1515/almed-2021-0089.
 14. Herrera G, Da Fienoc A, Compta Y, Fornis X, Marino Z. Enfermedad de Wilson: consideraciones para optimizar el seguimiento a largo plazo. *Servicio de Hepatología. Hospital Clínic, IDIBAPS. España*. 2022; <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8505004>
 15. Zapater R, Marcos N, Téllez L, Martínez J. Enfermedades hepáticas de causa metabólica. *Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. España*. 2020; <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7296242>
 16. Lee EJ, Woo MH, Moon JS, Ko JS. Efficacy and safety of D-penicillamine, trientine, and zinc in pediatric Wilson disease patients. 2021; 19(1):261. doi: 10.1186/s13023-024-03271-1.
 17. Kirk FT, Munk DE, Swenson ES, Quicquaro AM, Vendelbo MH, Schilsky ML, Ott P, Sandahl TD. Effects of trientine and penicillamine on intestinal copper uptake: A mechanistic 64 Cu PET/CT study in healthy humans. *Hepatology*. 2024; 79(5):1065-1074. doi: 10.1097/HEP.0000000000000708
 18. Deguti MM, Araujo FC, Terrabuio DRB, Araujo TF, Barbosa ER, Porta G, Cançado ELR. Wilson disease: the diagnostic challenge and treatment outcomes in a series of 262 cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2024;82(5):1-9. doi: 10.1055/s-0044-1786855
 19. Jang ES, Choi HY, Ki M, Kim BH, Kim KA, Jeong SH. Prevalence, Incidence, and Treatment Pattern of Wilson's Disease Using National Health Insurance

- Data From 2010-2020, Korea. *J Korean Med Sci.* 2024; 39(12): e115. doi: 10.3346/jkms.2024.39. e115.
20. Diao SP, Zhuang YS, Huang YQ, Zhou ZH, Liu AQ, Hong MF. Analysis of risk factors for neurological symptoms in patients with purely hepatic Wilson's disease at diagnosis. *BMC Neurol.* 2023;23(1):89. doi: 10.1186/s12883-023-03105-w
 21. Zhou X, Liao J, Liu Y, Qin H, Xiao X. Symptom aggravation after withdrawal of metal chelating agent therapy in patients with Wilson's disease. *Brain Behav.* 2023;13(9): e3170. doi: 10.1002/brb3.3170.
 22. Xiong X, Wei H, Zhu Y, Zhou X, Zhao Z, Chen Q. Wilson disease in pregnancy: A case series. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(7): e32968. doi: 10.1097/MD.00000000000032968.
 23. Garrido I, Marques M, Liberal R, Cardoso H, Lopes S, Macedo G. Wilson disease in Northern Portugal: a long-term follow-up study. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):82. doi: 10.1186/s13023-022-02245-5.
 24. Guillaud O, Woimant F, Couchonnal E, Dumortier J, Laurencin C, Lion-François L, Belmalih A, Bost M, Morvan E, Oussedik-Djebrani N, Lachaux A, Poujois A. Maintenance therapy simplification using a single daily dose: A preliminary real-life feasibility study in patients with Wilson disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022;46(9):101978. doi: 10.1016/j.clinre.2022.101978
 25. Abbassi N, Bourrahout A, Bedoya EC, Belmalih A, El Hanafi FZ, Bost M, Sedki A, Lachaux A. Epidemiology, clinical features, and mortality rate of Wilson disease in Moroccan children: A pediatric case series. *Arch Pediatr.* 2022 ;(6):453-458. doi: 10.1016/j.arcped.2022.03.010.
 26. Couchonnal E, Lion-François L, Guillaud O, Habes D, Debray D, Lamireau T, Broué P, Fabre A, Vanlemmens C, Sobesky R, Gottrand F, Bridoux-Henno L, Dumortier J, Belmalih A, Poujois A, Jacquemin E, Brunet AS, Bost M, Lachaux A. Pediatric Wilson's Disease: Phenotypic, Genetic Characterization and Outcome of 182 Children in France. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73(4): e80-e86. doi: 10.1097/MPG.0000000000003196.

27. Svetel M, Božić M, Vitković J, Jovanović Č, Dragašević N, Pekmezović T, Svetel M, Tomić A, Kresojević N, Kostić V. Optical coherence tomography in patients with Wilson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2021;144(2):149-154. doi: 10.1111/ane.13431.
28. Aaraj S, Khan SA, Ali N, Iqbal Malik MI, Dar FS. Wilson Disease in Children; Chelation Therapy or Liver Transplantation? A 10-Year Experience from Pakistan. *Ann Transplant.* 2021;26: e932606. doi: 10.12659/AOT.932606.
29. Zhu XQ, Li LY, Yang WM, Wang Y. Combined dimercaptosuccinic acid and zinc treatment in neurological Wilson's disease patients with penicillamine-induced allergy or early neurological deterioration. *Biosci Rep.* 2020;40(8): BSR20200654. doi: 10.1042/BSR20200654.
30. Wang RM, Yu H, Yang GM, Xu WQ, Xia N, Zhang Y, Ni W, Dong Y, Wu ZY. Clinical features and outcome of Wilson's disease with generalized epilepsy in Chinese patients. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(8):842-850. doi: 10.1111/cns.13373.
31. Zhang J, Xiao L, Yang W. Combined sodium Dimercaptopropanesulfonate and zinc versus D-penicillamine as first-line therapy for neurological Wilson's disease. *BMC Neurol.* 2020;20(1):255. doi: 10.1186/s12883-020-01827-9.
32. Coni P, Pichiri G, Lachowicz JJ, Ravarino A, Ledda F, Fanni D, Gerosa C, Piras M, Coghe F, Gibo Y, Cau F, Castagnola M, Van Eyken P, Saba L, Piludu M, Faa G. Zinc as a Drug for Wilson's Disease, Non-Alcoholic Liver Disease and COVID-19-Related Liver Injury. *Molecules.* 2021;26(21):6614. doi: 10.3390/molecules26216614.
33. Chevalier K, Obadia MA, Djebrani-Oussedik N, Poujois A. Can Patients with Wilson's Disease Develop Copper Deficiency? *Mov Disord Clin Pract.* 2023;10(9):1306-1316. doi: 10.1002/mdc3.13813.
34. Yuan XZ, Yang RM, Wang XP. Management Perspective of Wilson's Disease: Early Diagnosis and Individualized Therapy. *Curr Neuroparmacol.* 2021;19(4):465-485. doi: 10.2174/1570159X18666200429233517.

35. Tornabene D, Bini P, Gastaldi M, Vegezzi E, Asteggiano C, Marchioni E, Diamanti L. Neurological complications due to copper deficiency in the context of Wilson disease treatment: a case report with long-term follow-up and review of the literature. *Neurol Sci.* 2024;45(3):987-996. doi: 10.1007/s10072-023-07126-8.
36. Kodama H, Anan Y, Izumi Y, Sato Y, Ogra Y. Copper and zinc concentrations in the breast milk of mothers undergoing treatment for Wilson's disease: a prospective study. *BMJ Paediatr Open.* 2021;5(1): e000948. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000948.
37. Maselbas W, Członkowska A, Litwin T, Niewada M. Persistence with treatment for Wilson disease: a retrospective study. *BMC Neurol.* 2019;19(1):278. doi: 10.1186/s12883-019-1502-4.
38. Wu H. European association for the study of the liver (EASL) congress 2024. *Lancet Reg Health Eur.* 2024; 43 (1). doi: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.100980>
39. Alkhouri N, Gonzalez-Peralta RP, Medici V. Wilson disease: a summary of the updated AASLD Practice Guidance. *Hepatol Commun.* 2023;7(6): e0150. doi: 10.1097/HC9.0000000000000150.
40. Tang S, Bai L, Hou W, Hu Z, Chen X, Zhao J, Liang C, Zhang W, Duan Z, Zheng S. Comparison of the Effectiveness and Safety of d-Penicillamine and Zinc Salt Treatment for Symptomatic Wilson Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2022; 13:847436. doi: 10.3389/fphar.2022.847436.

GLOSARIO

Enfermedad de Wilson: Trastorno autosómico recesivo caracterizado por la alteración en el metabolismo del cobre debido a mutaciones en el gen ATP7B, que provoca acumulación tóxica hepática, neurológica y sistémica.

Degeneración hepatolenticular: Denominación clásica de la enfermedad de Wilson que enfatiza el compromiso simultáneo del hígado y los núcleos basales, especialmente el putamen y el globo pálido.

ATP7B: Gen que codifica una ATPasa transportadora de cobre en hepatocitos, esencial para su excreción biliar; su disfunción conduce a sobrecarga sistémica de cobre.

Homeostasis del cobre: Conjunto de mecanismos fisiológicos que regulan la absorción, distribución, almacenamiento y excreción del cobre en el organismo.

Quelación: Proceso farmacológico mediante el cual un agente quelante se une a metales pesados (como el cobre) para facilitar su eliminación, principalmente por vía urinaria.

D-penicilamina: Agente quelante tiolado que incrementa la excreción urinaria de cobre, utilizado como tratamiento de primera línea, aunque asociado a alta tasa de efectos adversos.

Sales de zinc: Fármacos que inhiben la absorción intestinal de cobre mediante la inducción de metalotioneínas en enterocitos, considerados terapia segura y de mantenimiento.

Metalotioneína: Proteína intracelular rica en cisteína con alta afinidad por metales, que secuestra cobre en enterocitos, limitando su paso a la circulación portal.

Enterocito: Célula epitelial del intestino delgado encargada de la absorción de nutrientes, incluyendo metales como el cobre.

Excreción biliar: Mecanismo fisiológico principal de eliminación del cobre, dependiente del correcto funcionamiento hepático y del gen ATP7B.

Circulación portal: Sistema vascular que transporta sangre desde el tracto gastrointestinal hacia el hígado, donde ocurre el metabolismo del cobre.

Anillo de Kayser-Fleischer: Depósito de cobre en la membrana de Descemet de la córnea, considerado un signo oftalmológico característico de la enfermedad.

Hepatotoxicidad: Daño celular hepático inducido por acumulación de sustancias tóxicas, en este caso por sobrecarga de cobre.

Deterioro neurológico: Conjunto de alteraciones motoras, cognitivas y psiquiátricas derivadas del depósito de cobre en el sistema nervioso central.

Proteinuria: Excreción anormal de proteínas en orina, asociada a daño glomerular, frecuentemente reportada como efecto adverso de la D-penicilamina.

Mielosupresión: Disminución de la actividad de la médula ósea que provoca reducción de células sanguíneas, complicación grave de terapias quelantes.

Nefrotoxicidad: Daño renal inducido por fármacos o toxinas, descrito como efecto adverso potencial de la D-penicilamina.

ANEXOS

Anexo 1: Declaración PRISMA.

COMPONENTES		DESCRIPCIÓN
P	Pacientes o población	Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Wilson
I	Intervención	Tratamiento D-Penicilamina
C	Comparación	Sales de Zinc
O	Resultados	Beneficios, complicaciones, efectos adversos

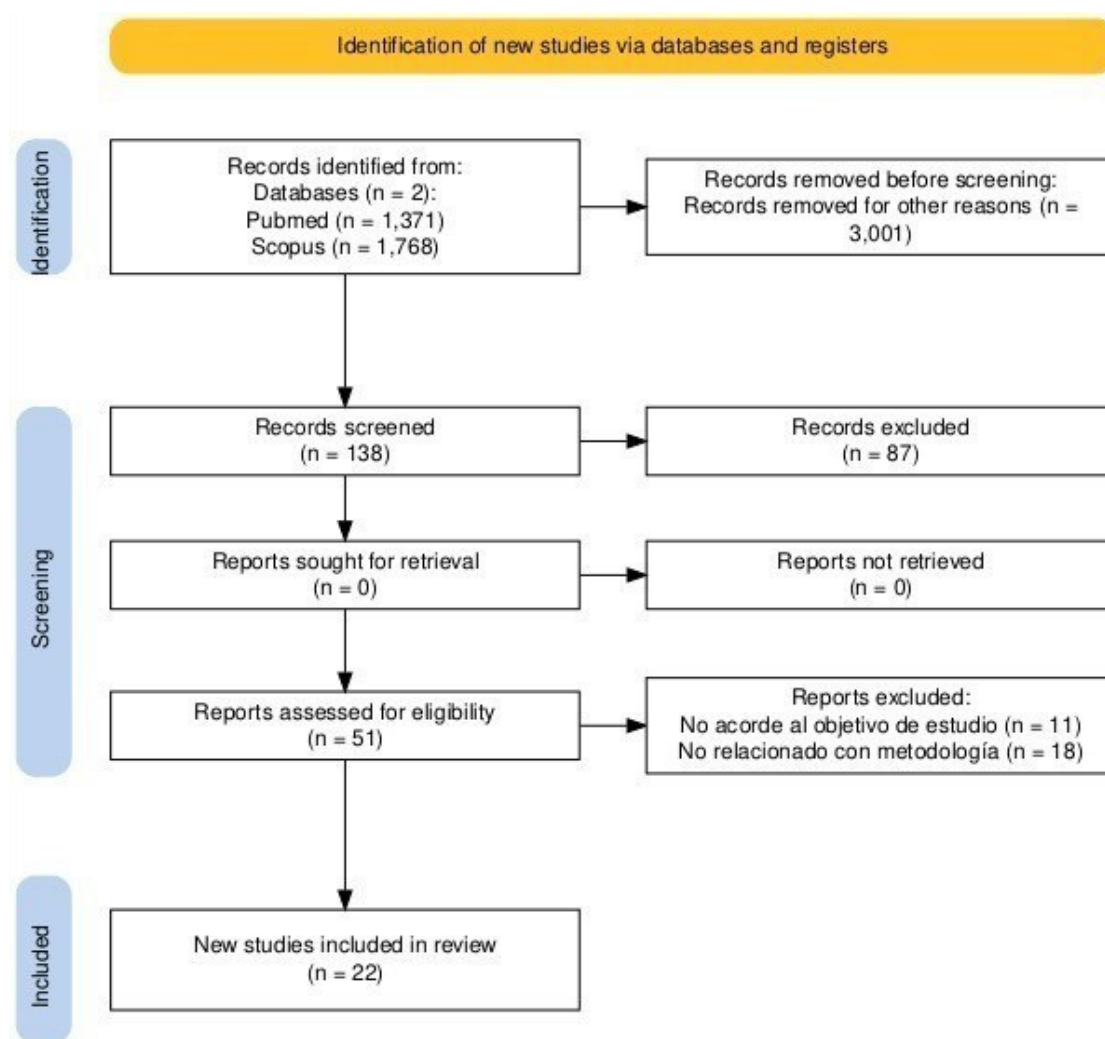
Fuente: Elaborada por los autores.

Anexo 2: Descriptores en Ciencias de la Salud.

BASES DE DATOS	ALGORITMOS DE BÚSQUEDA
PubMed y Scopus	(Zinc Salts) AND (Hepatolenticular Degeneration)
	(Penicillamine) AND (Hepatolenticular Degeneration)

Fuente: Elaborada por los autores.

Anexo 3: Selección de los estudios.



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Ana Paula Delgado Castro portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105116057** y **Sibel D Alvarado Maldonado** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **3050245095**. En calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “**D-Penicilamina versus Sales de Zinc en el tratamiento de la enfermedad de Wilson**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconocemos a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizamos además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 27 de marzo de 2026.



Validar únicamente en FirmaEC.
Firmado electrónicamente por:
**ANA PAULA DELGADO
CASTRO**

F:

Ana Paula Delgado Castro

C.I. 0105116057



**Sibel D Alvarado
Maldonado**



F:

Sibel D Alvarado Maldonado

C.I. 3050245095