

Situación Actual de Egresos Hospitalarios asociados a Enfermedad de Wilson en Costa Rica

Current Situation of Hospital Discharges associated with Wilson's Disease in Costa Rica

Melissa María Camacho Solís¹, Daniela María Fernández Sequeira², Priscilla Beatriz Solís Sánchez², Johnn Manuel Fernández Cascante¹, Luz María Chacón Jiménez⁴

¹ Doctor licenciado en Farmacia, ² Estudiante de Farmacia, Universidad de Costa Rica, ³ Departamento de Farmacología, Toxicología y Farmacodependencia, Facultad de Farmacia y ⁴ Microbióloga, Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

Correspondencia: Luz Chacón Jiménez: luz.chacon@ucr.ac.cr

Conflicto de interés: Los autores declaran ningún conflicto de interés.

Resumen

La Enfermedad de Wilson (EW) tiene alta incidencia en Costa Rica y existe poca información epidemiológica publicada al respecto en el país. Este trabajo tiene como objetivo actualizar la información local de esta enfermedad con respecto a su comportamiento en hospitales. Para esto, se analizaron los egresos hospitalarios debidos a Enfermedad de Wilson desde 1997 y hasta el año 2017, según los datos públicos, proporcionados por la Caja Costarricense del Seguro Social por medio del Área de Estadísticas en Salud. Los datos fueron analizados con respecto al sexo, edad, año y centro de salud en el cual se da el egreso hospitalario.

Entre los principales hallazgos destaca que los años con mayor cantidad de egresos hospitalarios fueron el 2004, 2011, 2012, 2013 y el 2014, siendo particularmente alta la cantidad de egresos en el año 2011: 77 egresos. Además, en 11 de los 20 años analizados, el egreso hospitalario fue mayor en hombres. De forma general la mayor cantidad de egresos se ha dado en pacientes entre los 20 y 44 años. Históricamente la mayor cantidad de egresos hospitalarios se ha dado en los hospitales San Juan de Dios, Hospital México y el Hospital Nacional de Niños. En conclusión, la enfermedad de Wilson es una enfermedad relativamente común en Costa Rica, su registro hospitalario se concentra en el Gran Área Metropolitana y teniendo en cuenta la mortalidad de sus complicaciones es necesario mantener una vigilancia epidemiológica estricta para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

Palabras Clave: Wilson, Degeneración Hepatolenticular, Costa Rica.

Abstract

Wilson's Disease (WD) is of high incidence in Costa Rica, and there is insufficient epidemiological information related published in the country. The aim of our work is to update the local behavior of hospitalizations related with the disease. Hospital outpatient data for WD from the years of 1997 to 2017 was analyzed according to the public information provided by the Costa Rican Department of Social Security through the Health Statistics Area (Area de Estadísticas en Salud de la C.C.S.S). The data were analyzed by sex, age, year, and health center in which the hospital discharge was given.

It was detected that the five years with the highest number of hospital discharges were 2004, 2011, 2012, 2013 and 2014. In 2011 a record number of 77 releases due to WD was reported. The year with the lowest reported was 1997. In addition, in 11 of the 20 years reported, the number of women for whom hospital discharge was reported was higher than the number of men. Overall, the most considerable amount of discharges occurred for patients between 20-44 years of age. Historically the most significant amount of hospital discharges has occurred in Hospital San Juan de Dios, Hospital México, and Hospital Nacional de Niños. Wilson's disease is a relatively common disease in Costa Rica, and its hospital registry is concentrated in the Greater Metropolitan Area. Considering the mortality of its complications it is necessary to maintain strict epidemiological surveillance for its diagnosis, treatment and clinical follow-up.

Keywords: Wilson, Hepatolenticular Degeneration, Costa Rica.

Introducción

Enfermedad de Wilson (EW, WD, WND, y OMIM: 277900, por sus siglas en inglés) o degeneración hepatolenticular progresiva es un trastorno autosómico recesivo poco frecuente a nivel mundial, siendo la prevalencia global estimada de entre 1:30000 y 1:100000 individuos, y la tasa de portadores es aproximadamente 1 de cada 90 de la población.¹ Sin embargo, en Costa Rica la prevalencia estimada en población general es de 6:100000 ² siendo el país con la incidencia más alta de EW en el mundo con 4,9 casos por cada 100 000 habitantes. Esta enfermedad es causada por la acumulación anormal de cobre en varios órganos, principalmente en el hígado, cerebro, riñón y la córnea, lo que resulta en anomalías hepáticas y neurológicas ^{3,4}.

La enfermedad ocurre a causa de una mutación en el gen ATP7B que codifica una proteína ATPasa de tipo P cuya función es el transporte de cobre y se expresa principalmente en los hepatocitos. Esta mutación es de tipo autosómico recesivo, usualmente de tipo cambio con sentido y sinsentido (sense and nonsense)⁵. La pérdida de la función ATP7B es responsable de la excreción biliar defectuosa del cobre, así como de la incorporación defectuosa del cobre en la ceruloplasmina⁶.

La acumulación de cobre puede resultar en discapacidad severa e incluso la muerte si no es detectada y tratada a tiempo, sin embargo, con un diagnóstico temprano es posible revertir y prevenir las diferentes manifestaciones de la enfermedad. Las terapias actuales incluyen agentes quelantes como la penicilamina o la trientina y las sales de zinc. Otra opción, para corregir la fisiopatología es el trasplante de hígado^{7,8}. Gracias al conocimiento adquirido sobre el gen responsable de la enfermedad, junto con nuevas estrategias moleculares, es

posible realizar diagnósticos tempranos en pacientes sospechosos y en sus familiares de primer grado⁹.

Como se mencionó al principio, en Costa Rica la prevalencia de EW es particularmente alta, entre las hipótesis planteadas para explicar este comportamiento se encuentran el nivel de consanguinidad y la posibilidad de un efecto genético de tipo fundador de ascendencia italiana. La mutación más frecuente que se ha encontrado en nuestro país es la Asn 1270 Ser, que también ha sido encontrada en poblaciones sicilianas, libanesas y turcas¹⁰. Existen varias formas de la enfermedad, en Costa Rica la predominante se relaciona con daño hepático y el 5% de estos pacientes sufren la forma fulminante^{11,12}.

Dada la alta incidencia de esta enfermedad en Costa Rica, es importante contar con información epidemiológica actualizada sobre la distribución de casos de EW, de acuerdo con el Centro de Salud al que están asociados. Con este fin, en este estudio se sistematizaron los egresos hospitalarios de pacientes debidos a EW durante el periodo 1997 a setiembre del 2017, se caracterizaron según sexo y edad, con el objetivo de ampliar el conocimiento sobre el comportamiento y la dinámica de esta enfermedad en el país.

Métodos

Los datos analizados son públicos y fueron proporcionados por el Área de Estadísticas en Salud de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS); ¹³dicha área posee un registro de los egresos hospitalarios por enfermedad de Wilson durante el periodo de tiempo comprendido entre los años 1997 y 2017, se incluye únicamente aquellos casos donde esta patología fue el diagnóstico principal o secundario. Los datos documentados para el año 2017 corresponden a los meses de enero a setiembre, por lo que son preliminares y podrían estar sujetos a cambios.

La información facilitada por el Área de Estadísticas en Salud se analizó utilizando el paquete Microsoft Excel de Microsoft Office 2013, para Windows. Se realizaron análisis descriptivos de la información obtenida utilizando como variables la cantidad de egresos hospitalarios, años, grupos etarios, sexo y centro de salud. Para efectos del análisis de los datos se consideró la totalidad de los egresos hospitalarios reportados durante el período detallado anteriormente.

Resultados y Discusión

Entre enero de 1997 y setiembre del 2017 se contabilizaron 1089 egresos hospitalarios asociados a Enfermedad de Wilson. En la Figura 1, se puede observar que los años con mayor cantidad de egresos hospitalarios fueron el 2004, 2008 y el período entre el año 2011 y el 2014. En el 2011 se reportó una cifra récord de 77 egresos por EW. El año con menores egresos reportados fue el año 1997 con un total de 25.

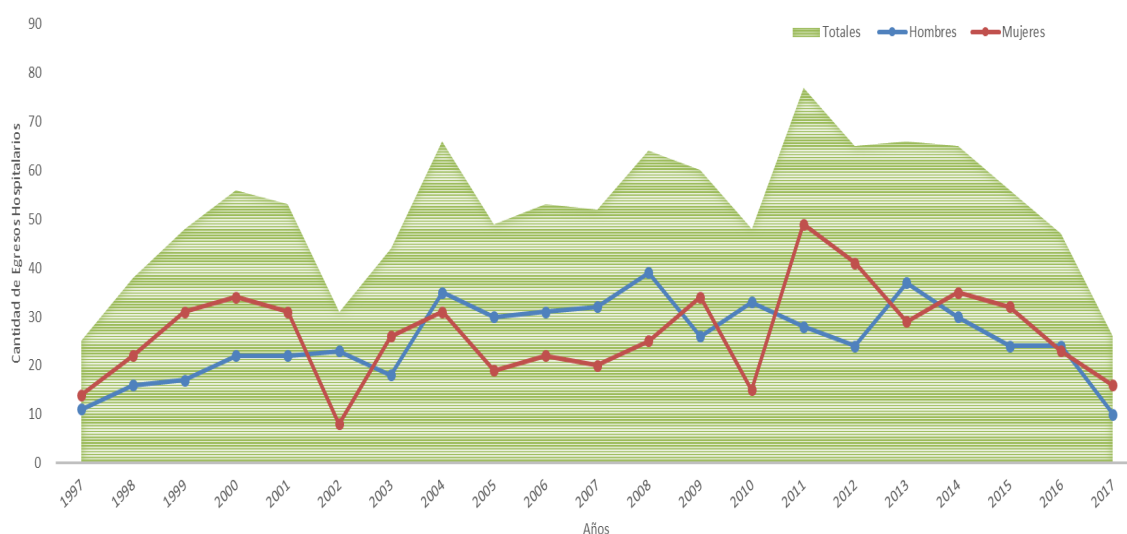


Figura 1: Cantidad de egresos hospitalarios por enfermedad de Wilson por año desde 1997 hasta setiembre del 2017. Elaboración propia a partir de datos proporcionados por el Área de Estadísticas en Salud de la C.C.S.S.

Al analizar los egresos hospitalarios por sexo se observa que, en 12 de los 20 años reportados, la cantidad de egresos correspondientes a pacientes femeninas fue mayor al número de pacientes hombres. En el caso del 2011, que fue el año con la mayor cantidad de egresos, el 36% de éstos corresponden a hombres, mientras que 64% restante corresponden a mujeres, lo que corresponde acerca del doble de egresos en mujeres con respecto a hombres. Caso contrario en el 2002, que se reporta el egreso de 26% de mujeres comparado con el de 74% hombres, donde la cantidad de egresos de pacientes masculinos fue casi el triple del de mujeres. En general, durante el periodo en estudio del total de egreso, un total de 51% de egresos corresponden a pacientes femeninos versus 49% para pacientes masculinos ($t=-0,43$; $p=0,67$; con un nivel de confianza del 95%). Este comportamiento es congruente con lo

aceptado mundialmente, la EW afecta a hombres y mujeres por igual¹⁴; sin embargo estudios realizados en Francia, Taiwán y Polonia han encontrado prevalencias ligeramente mayores de la enfermedad en la población masculina^{15,16}.

Es importante conocer este comportamiento debido a que el sexo del paciente se ha asociado con las manifestaciones clínicas de la enfermedad, en mujeres se relaciona a principalmente con enfermedades a nivel hepático mientras que en hombre las manifestaciones son principalmente psiquiátricas¹⁴. Como ejemplo, en Polonia, donde la enfermedad es más común en hombres, la manifestación más común fue la neuropsiquiátrica¹⁶. Sin embargo, otros estudios sugieren que los hombres y las mujeres se ven afectados de igual forma, aunque las mujeres son más propensas que los hombres a desarrollar insuficiencia hepática aguda debido a la enfermedad de Wilson¹⁴.

Las variaciones en las manifestaciones clínicas de la EW asociadas al sexo del paciente se han intentado explicar por medio de las diferencias hormonales. Parece que las diferencias entre el metabolismo de hierro y el efecto protector de los estrógenos en mujeres puede estar relacionado con estas tendencias. El estrógeno puede generar protección antioxidante contra metabolitos tóxicos en neuronas dopaminérgicas y protección de las mitocondrias por medio de un aumento en la producción proteica y aumentos en la actividad de la cadena respiratoria; además puede afectar el metabolismo en general y la vía dopaminérgica¹⁶.

Adicionalmente, se encontró que la variedad neuropsiquiátrica de EW se desarrolla en mujeres en promedio dos años más tarde que en hombres. Estas diferencias, además de los efectos estrogénicos antes mencionados, pueden relacionarse con que el cerebro masculino es más susceptible a la acumulación de cobre; incluso, los niveles de cobre sérico detectados en Polonia fueron mayores en hombres con la variedad neurológica¹⁶.

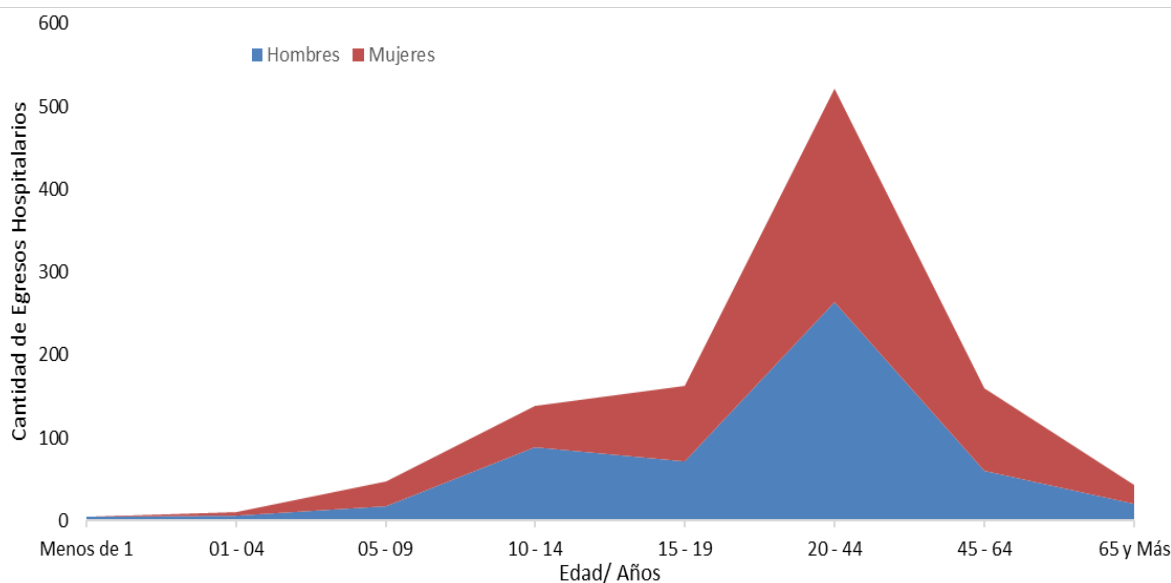


Figura 2: Cantidad de egresos hospitalarios por enfermedad de Wilson según edad y sexo desde 1997 hasta setiembre del 2017. Elaboración propia a partir de datos proporcionados por el Área de Estadísticas en Salud de la C.C.S.S.

La figura 2 permite observar el comportamiento de los egresos hospitalarios por grupo etario y sexo, durante 20 años. La mayor cantidad de egresos se ha dado entre los 20 y 44 años, con una cantidad correspondiente a hombres de 264, y 258 de mujeres. Se puede observar que la edad en que aumentan considerablemente los egresos hospitalarios, la cual posiblemente coincida con la edad de diagnóstico de la enfermedad, ocurre en mujeres entre 10 y 14 años (50 egresos) seguido de la franja entre los 20 y 44 años (100 egresos); en hombres la cantidad de egresos, al igual que en mujeres, comienza a ser importante en el grupo etario de los 10 a 14 años (88 egresos), lo cual parece indicar que las manifestaciones de la enfermedad aparecen primero en hombres que en mujeres, realizándose el diagnóstico de la enfermedad en púberes y adolescentes.

Este comportamiento corresponde a lo descrito de la enfermedad, en el cual las manifestaciones clínicas aparecen, tanto en hombres como en mujeres, principalmente en etapas tempranas de la vida (5 y 35 años de edad), aunque pueden aparecer en cualquier momento, según lo informado por la asociación europea para el Estudio del Hígado (EASL por sus siglas en inglés)¹⁷. Es importante mencionar que el Hospital Nacional de Niños informó que 35 niños fueron diagnosticados con EW en el período de 1992 al2006, de los

cuales 6 eran hermanos asintomáticos del paciente principal, 24 eran hombres, la edad promedio del diagnóstico fue de 10 años y la mayoría vivían en la provincia de San José².

En Polonia no se encontraron diferencias por sexo en la edad de aparición de la enfermedad, aunque la variedad hepática presentó síntomas más temprano y consecuentemente fue diagnosticada de forma más temprana¹⁵. Este comportamiento se observó también en Brasil, donde la proporción de pacientes afectados fue similar según el sexo, la presentación inicial de los síntomas fue variada, y se reportó principalmente entre los 10 y 41 años¹⁸.

El estudio realizado en población pediátrica costarricense indicó que la sintomatología más común fue la hepática (69%), seguida por la hematológica (11%) y el 3% restante de tipo neurológico. La manifestación hepática se caracterizó por niveles elevados de ALT (alanino aminotransferasa), AST (aspartato aminotransferasa), hiperbilirrubinemia y ceruloplasmina por debajo del valor normal².

En un estudio cohorte de 55 pacientes en Costa Rica publicado en el año 1989¹⁹ mostró que la edad promedio de diagnóstico de EW fue de 22,1 años; además se registró que las mujeres tienen a ser diagnosticadas a edades superiores con respecto a los hombres, lo cual coincide con el número de egresos hospitalarios en edades entre 10-14 años. Además 21 pacientes presentaron manifestaciones hepáticas, 5 presentaron manifestaciones neurológicas, 3 pacientes mostraron manifestaciones tanto hepáticas como neurológicas y por último 2 de ellos presentaron manifestaciones psiquiátricas. Además, el 41,8% de los pacientes informaron tener al menos un pariente diagnosticado con EW. Por último, se encontró que la probabilidad de sobrevivencia se encuentra principalmente relacionada con la edad del diagnóstico y el comienzo de la terapia, presentando un mejor pronóstico los pacientes diagnosticados antes de los 30 años.

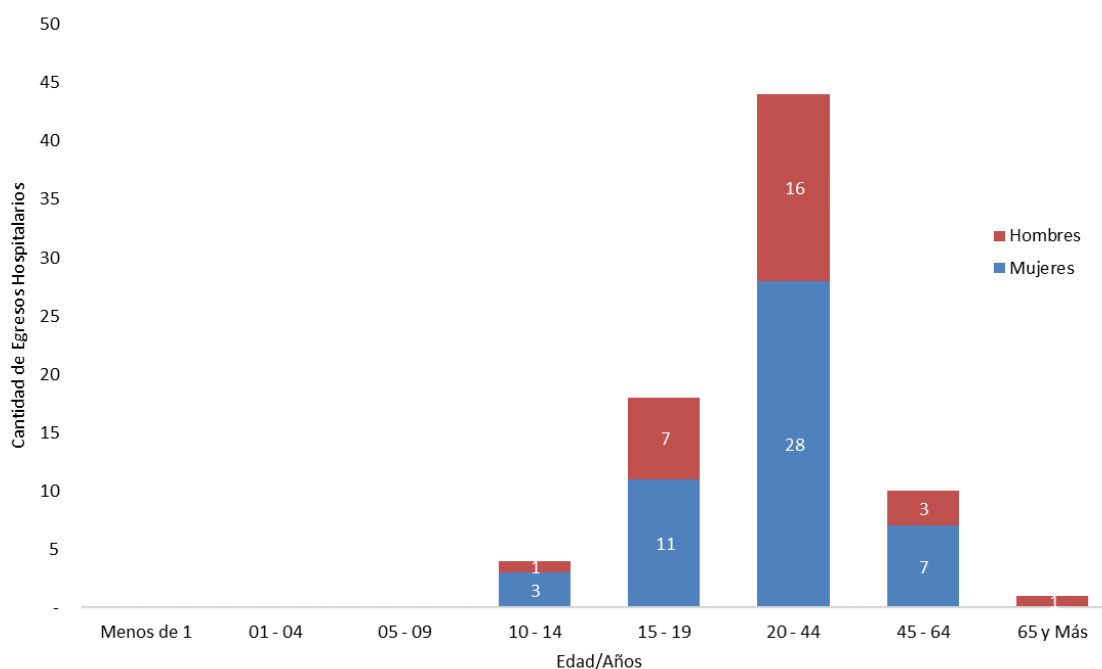


Figura 3: Cantidad de egresos hospitalarios por enfermedad de Wilson según edad y sexo de enero a setiembre del 2011. Elaboración propia a partir de datos proporcionados por el Área de Estadísticas en Salud de la C.C.S.S.

Dado que el año 2011 fue el de mayor número de egresos hospitalarios se realizó un análisis del comportamiento de la EW según edad y sexo, el cual se puede observar en la Figura 3. La división de los grupos etarios realizó utilizando las categorías por edad previamente establecidas por la Caja Costarricense del Seguro Social. La mayoría de los egresos se concentra en el rango de los 20 a 44 años, donde la mayor parte correspondió a hombres con un total de 28 egresos, lo cual es de esperar ya que abarca un periodo de 24 años; sin embargo es importante destacar el periodo comprendido entre 15 y 19 años donde en una franja de 4 años se ubicaron 18 egresos hospitalarios, de los cuales la mayoría corresponde también a pacientes masculinos, lo cual implica una mayor densidad de egresos en este grupo etario; es importante mencionar que en este año no se reportaron egresos de pacientes menores a 10 años.

Realizando una comparación entre los años 2015, 2016 y 2017 (de enero a setiembre), se observa que en el 2015 y en el 2016 la mayor cantidad de egresos se dieron para pacientes entre los 20 a 44 años (13 mujeres y 9 hombres; 17 mujeres y 6 hombres; respectivamente). En el año 2017 la mayor cantidad de egresos se ubicó en el grupo entre los 45 a 64 años,

donde 9 fueron mujeres y 2 hombres para un total de 11 egresos hospitalarios, seguido por los grupos comprendidos entre 20 a 44 años y mayores de 65 años donde el total de egresos para ambos grupos etarios es 6 egresos. Es importante mencionar que estos egresos corresponden en su totalidad a pacientes masculinos en el primer grupo (20 a 44 años) y pacientes femeninos en el segundo grupo (60 años en adelante). En este mismo año no se reportaron egresos hospitalarios en pacientes menores de 4 años ni en el grupo etario de 10 a 14 años. En el caso del 2016 es importante recalcar el grupo que comprende los 45 a 64 años, del total de 9 egresos, 4 corresponden a pacientes femeninos y 5 a pacientes masculinos. En este mismo año no se dieron egresos hospitalarios en pacientes menores a un año.

Finalmente en el 2015 los grupos etarios con una cantidad significativa de egresos es el que comprende los 45 a 64 años, en este grupo del total de 16 egresos, 10 corresponden a pacientes femeninos y 6 a masculinos. En este mismo año se reportaron 4 egresos hospitalarios para pacientes masculinos menores a un año.

Con los datos mostrados en la presente investigación se puede asegurar que la mayoría de los egresos hospitalarios corresponden a pacientes entre los 20 y 44 años, además históricamente se presentan más egresos de pacientes femeninos. Esto es congruente con la edad promedio de diagnóstico encontrada en el estudio de Rodríguez-Castro y colaboradores¹¹. Al contar únicamente con los datos para egresos hospitalarios se deben exclusivamente a la EW, ni las manifestaciones de la enfermedad presentadas por esos los pacientes.

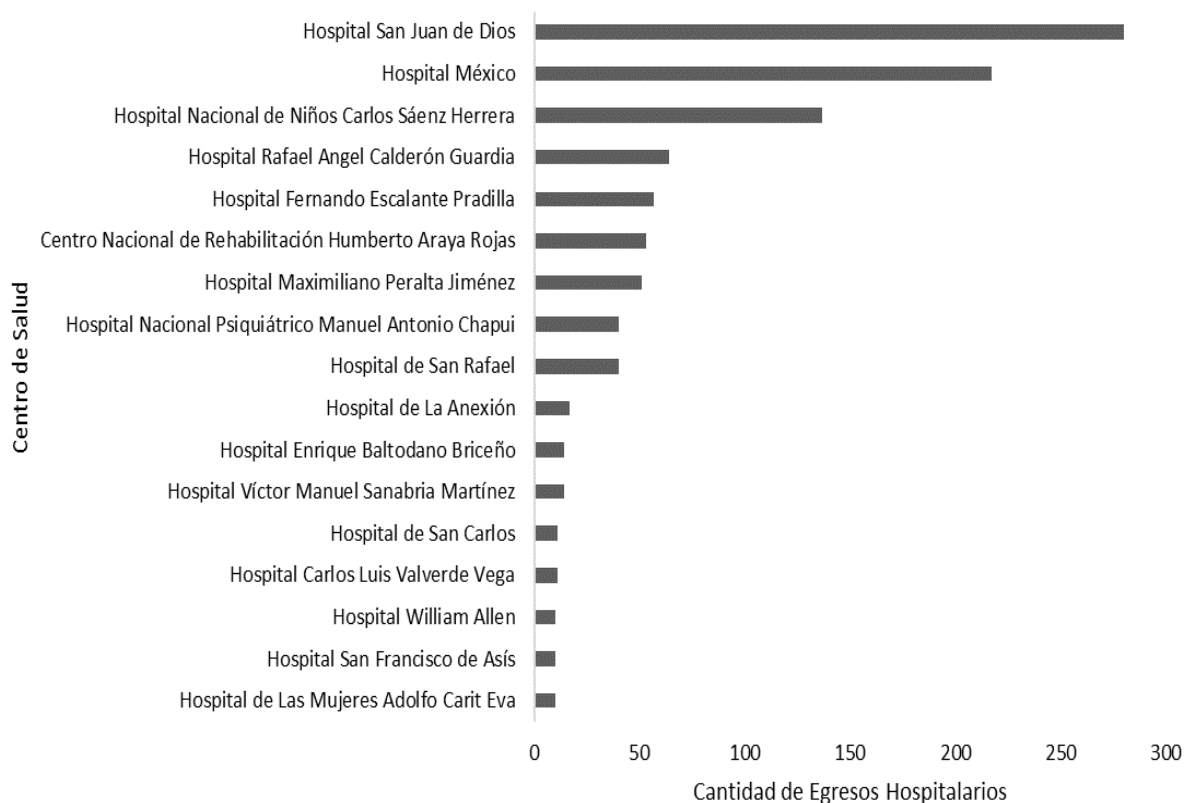


Figura 4: Cantidad de egresos hospitalarios por enfermedad de Wilson según los centros de salud con 10 o más egresos por EW desde 1997 hasta setiembre del 2017. Elaboración propia a partir de datos proporcionados por el Área de Estadísticas en Salud de la C.C.S.S.

Por último, se realizó un análisis de egreso por centro médico (Figura 4), donde la concentración de egresos se ha dado en los hospitales San Juan de Dios, México y el Hospital Nacional de Niños. En el caso específico del año 2017 el hospital que presentó la mayor cantidad, 6 egresos, correspondió al Hospital San Juan de Dios ubicado en la ciudad capital, San José. Otros centros relevantes son el Hospital México contabilizando 5 egresos y el Hospital Fernando Escalante Padilla con 3 egresos. Este comportamiento se mantiene con la aparición en varias ocasiones del Hospital Nacional de Niños.

Tanto el hospital México, como el San Juan de Dios y el Hospital Nacional de Niños se encuentran en la provincia de San José y se consideran de tipo nacional. El Hospital Fernando Escalante Pradilla aunque se encuentra en Pérez Zeledón, forma parte de la provincia de San José, pero se considera como un centro de salud regional²⁰.

La centralización de egresos por EW en hospitales específicos indica que los egresos por EW se concentran en regiones particulares, situación que no debe pasar desapercibida al tomar en cuenta que la consanguinidad entre los individuos se asocia con su aparición. El hecho que la mayoría de los egresos reportados en los hospitales de tipo nacional como el Hospital San Juan de Dios y Hospital México no es atípica, ya que estos centros proporcionan atención a nivel nacional y su área de influencia tiene cobertura sobre el territorio de varias provincias y parte importante del territorio nacional²¹.

En el mapeo de la incidencia de la enfermedad realizada por Hevia-Urrutia y colaboradores¹², las zonas con la más alta incidencia fueron ubicadas en la parte central del país. Estas regiones según los mismos investigadores están íntimamente asociadas a los núcleos de colonización.

Dada la ubicuidad de la EW en Costa Rica es importante mencionar los protocolos que se deben seguir para el diagnóstico de la enfermedad. En Costa Rica se utiliza el criterio de Leipzig que consiste en un sistema de puntuación que incluye los niveles de ceruloplasmina (menores a 200mg/L), niveles de cobre sérico libre (mayores a 200 mcg/L), cobre hepático (mayor a 250 mcg/g peso seco) y la presencia de anillos de Kayser-Fleischer. Aunque la combinación de niveles bajos de ceruloplasmina sérica (menores a 0,1g/L) y la presencia de anillos de Kayser-Fleischer puede ser suficiente para establecer el diagnóstico por EW¹².

En el país cuando se diagnostica a una persona se procura realizar exámenes clínicos a los demás miembros de la familia. En parientes de primer y segundo grado se someten a la determinación de ceruloplasmina, si los niveles son bajos o normales, se procede con la determinación de cobre urinario en 24 horas. En los casos en los que en que los resultados de ambos exámenes son anormales o positivos, se realizan pruebas adicionales tales como la prueba de 24h al administrar D-penicilamina, biopsia de hígado o el análisis genético¹².

Con respecto al tratamiento para EW, se basa en el uso de por vida de agentes quelantes de cobre o sales de zinc. Los agentes quelantes como la D-penicilamina o la trietilentetramina actúan mediante la inducción de la excreción urinaria de cobre, por su parte, las sales de zinc en forma de acetato o sulfato inhiben la absorción intestinal del cobre al inducir la síntesis de metalotioneínas en los enterocitos. El producto de la unión del cobre a la tioneína se elimina posteriormente cuando se da el recambio en el epitelio intestinal. Además, al comienzo de la terapia de quelación o con el uso de sales de zinc, se recomienda su combinación con una dieta restrictiva de cobre^{22,23}.

Conclusión

En resumen, la enfermedad de Wilson ha sido objeto de estudio en otras poblaciones donde su prevalencia es alta. Se conoce que la enfermedad se encuentra distribuida por todo el mundo, sin embargo, existen diferencias notables entre las distintas áreas geográficas con respecto a la incidencia, la distribución subyacente de las mutaciones de ATP7B y su presentación clínica inicial²³. En Costa Rica las investigaciones epidemiológicas de la enfermedad son pocas y esta investigación brinda información actualizada sobre su comportamiento a nivel de egresos hospitalarios.

Precisamente esta información en sí misma es una limitante debido a que en el caso de los egresos hospitalarios no es posible determinar la cantidad exacta de pacientes a las que esto corresponde. Además, no es posible obtener más información con respecto a la edad en que se da el diagnóstico por la enfermedad, su evolución y el tratamiento. Esta información es necesaria para realizar un análisis adecuado de este padecimiento y la forma en que afecta a la población costarricense.

Es de suma importancia la existencia de registros a nivel nacional que hagan constatar la prevalencia de la enfermedad. La enfermedad de Wilson es una enfermedad relativamente común en Costa Rica, su registro hospitalario se concentra en el Gran Área Metropolitana y teniendo en cuenta la mortalidad y sus complicaciones es necesario mantener una vigilancia epidemiológica estricta para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

Agradecimientos y Colaboradores

M.Sc. María Isabel González Lutz, Escuela de Estadística, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

Área de Estadísticas en Salud, Caja Costarricense del Seguro Social, San José, Costa Rica.

Referencias

1. Solís Muñoz P, Solís Herruzo J. Enfermedad de Wilson: Una enfermedad rara pero presente. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2008;100(8):447-455.
2. Jiménez G, Cambroner V, Morales C, Mora A, Guzmán C, Jiménez Rivera C. Enfermedad de Wilson: experiencia pediátrica en Costa Rica. *Gastroenterología y Hepatología*. 2009;32(4):274-278.
3. Guggilla S, Senagari J, Rao P, Madireddi S. Spectrum of mutations in the ATP binding domain of ATP7B gene of Wilson Disease in a regional Indian cohort. *Gene*. 2015;569(1):83-87.
4. Brewer GJ. Wilson's Disease. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015.
5. Chang IJ, Hahn SH. Chapter 3 - The genetics of Wilson disease. En: Członkowska A, Schilsky ML, editores. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2017 [citado el 1 de octubre de 2019]. p. 19–34. (Wilson Disease; vol. 142). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444636256000033SchilskyML>.
6. Schilsky M. Chapter 19 - Wilson Disease and Related Disorders. En: Friedman LS, Martin P, editores. *Handbook of Liver Disease (Fourth Edition)* [Internet]. Elsevier; 2018 [citado el 2 de enero de 2019]. p. 253–68. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323478748000195>
7. Duarte, T. Enfermedad de Wilson. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica*, 2009;(590): 373-375.
8. Cox D, Roberts E. Wilson Disease. In: Sleisenger M, Feldman, M, Friedman L, Brandt L, editors. *Sleisenger&Fordtran's gastrointestinal and liver disease* 10th ed: Saunders; 2016. p. 1270-9.
9. Ala A. Wilson's disease. *Medicine*. 2015;43(11):661-663.
10. Wilson DiseaseMutationDatabase [base de datos en línea]. Edmonton: Universidad de Alberta, 2010 [citado 9 Enero 2018]. Disponible en: www.wilsondisease.med.ualberta.ca/database.asp.

11. Rodriguez Castro K, Hevia Urrutia F, Sturniolo G. Wilson's disease: A review of what we have learned. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(29):2859-2870.
12. Hevia Urrutia F, Alvarado Echeverría I, Sanabria Castro A, Sánchez Molina M, Meza Sierra L, Parajeles Vindas A et al. National alliance for Wilson's disease: health policy in Costa Rica. *Hepatology, Medicine and Policy*. 2016;2(1).
13. Área de Estadísticas en Salud. Datos referentes a Egresos hospitalarios debidos a Enfermedad de Wilson según centro de salud, sexo y grupo de edad para los años 1997- 2015. Caja Costarricense del Seguro Social. San José, Costa Rica. 2017
14. Schilsky ML. Wilson disease: Epidemiology and pathogenesis –*Drug Information Lexicomp*® [Internet]. Topic 3626 Versión 18.0 .Estados Unidos: Wolters Kluwer. 2017 [citado el 10 de octubre de 2019]. Disponible en: https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/wilson-disease-epidemiology-and-pathogenesis?search=Wilson%20disease:%20Epidemiology%20and%20pathogenesis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
[pathogenesis?search=Wilson%20disease:%20Epidemiology%20and%20pathogenesis&source=search_result&selectedTitle=1~121&usage_type=default&display_rank=1](https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/wilson-disease-epidemiology-and-pathogenesis?search=Wilson%20disease:%20Epidemiology%20and%20pathogenesis&source=search_result&selectedTitle=1~121&usage_type=default&display_rank=1)
15. Poujois A, Woimant F, Samson S, Chaine P, Girardot-Tinant N, Tuppin P. Characteristics and prevalence of Wilson's disease: A 2013 observational population-based study in France. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. el 1 de febrero de 2018;42(1):57–63.
16. Litwin T, Gromadzka G, Członkowska A. Gender differences in Wilson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2012;312(1-2):31-35.
17. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *Journal of Hepatology*. 2012;56(3):671-685
18. Bem RS, Muzzillo DA, Deguti MM, Barbosa ER, Werneck LC, Teive HAG. Wilson's disease in southern Brazil: a 40-year follow-up study. *Clinics*. 2011;66(3):411–6.
19. Hevia FJ, Miranda M. The Special Problem of Wilson's Disease in Costa Rica - An Unexpected High Prevalence. *Gastroenterol Int*. 1989;1:228.
20. Caja Costarricense de Seguro Social [Internet]. Ccss.sa.cr. 2018 [citado 9 Enero 2018]. Disponible en: <http://www.ccss.sa.cr/hospitales>.

21. PERFIL DEL SISTEMAS DE SALUD DE COSTA RICA. 3a ed. Washington, D.C.: OPS,: Área de Servicios y Sistemas de Salud (HSS-SP) Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud; 2009. 59 p.
22. Poujois A, Woimant F. Wilson’s disease: A 2017 update. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 1 de diciembre de 2018;42(6):512–20.
23. Horn N, Møller LB, Nurchi VM, Aaseth J. Chelating principles in Menkes and Wilson diseases: Choosing the right compounds in the right combinations at the right time. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 1 de enero de 2019;190:98–112.
24. Ferenci P. Chapter 28 - Wilson Disease in Central and Eastern Europe. En: Kerkar N, Roberts EA, editores. *Clinical and Translational Perspectives on WILSON DISEASE* [Internet]. AcademicPress; 2019 [citado el 2 de enero de 2019]. p. 305–10. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128105320000288>