

Evaluación de las pruebas de laboratorio en el diagnóstico de la enfermedad de Wilson y sus manifestaciones clínicas

Evaluation of laboratory tests in the diagnosis of Wilson's disease and its clinical manifestations

Gabriela Lizeth Tituaña Caiza*
Universidad Nacional de Chimborazo
Riobamba - Ecuador
gabriela.tituaña@unach.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0008-3455-9116>

Elia Elizabeth Martínez Durán
Universidad Nacional de Chimborazo
Riobamba - Ecuador
elianamartinez@unach.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-1694-3826>

*Correspondencia:
gabriela.tituaña@unach.edu.ec

Cómo citar este artículo:
Tituaña, G., & Martínez, E. (2025).
Evaluación de las pruebas de laboratorio en
el diagnóstico de la enfermedad de Wilson y
sus manifestaciones clínicas. *Esprint*
Investigación, 4(2), 527-545.
<https://doi.org/10.61347/ei.v4i2.227>

Recibido: 18 de noviembre de 2025
Aceptado: 23 de diciembre de 2025
Publicado: 26 de diciembre de 2025

Resumen: La enfermedad de Wilson (WD) es un trastorno hereditario poco frecuente del metabolismo del cobre, caracterizado por su acumulación progresiva en órganos como el hígado, el cerebro y la córnea, lo que genera manifestaciones clínicas heterogéneas que dificultan un diagnóstico temprano. En Ecuador, entre 2012 y 2022 se registraron únicamente 23 egresos hospitalarios con el código diagnóstico E83.0, lo que demuestra un importante subdiagnóstico y refuerza la necesidad de fortalecer las estrategias diagnósticas. El objetivo de esta revisión fue evaluar las principales pruebas de laboratorio empleadas en el diagnóstico de la enfermedad y analizar su relación con las manifestaciones clínicas reportadas. Se desarrolló una revisión sistemática con enfoque cualitativo y alcance descriptivo-analítico, siguiendo los lineamientos PRISMA 2020. La búsqueda se realizó en las bases de datos Scopus y PubMed, obteniéndose 330 estudios, de los cuales 24 cumplieron con los criterios de inclusión. Los resultados muestran que las pruebas tradicionales, como la ceruloplasmina sérica, el cobre sérico total, la excreción urinaria de cobre en 24 horas y los anillos de Kayser-Fleischer, continúan siendo pilares diagnósticos; sin embargo, presentan limitaciones en su precisión y variabilidad metodológica. Biomarcadores emergentes, como el cobre intercambiable (CuEXC), el índice REC, la pGFAP, la fetuin-A y determinados perfiles lipídicos y metabolómicos, demostraron mayor sensibilidad y especificidad, mejorando la capacidad diagnóstica, especialmente en presentaciones atípicas. Se confirma una correlación directa entre determinados biomarcadores y la severidad clínica, entre los que destacan la excreción urinaria de cobre en 24 horas (UCE 24 h), la disminución de la ceruloplasmina (Cp), el aumento del cobre no unido a ceruloplasmina (NCC/CuEXC), el cobre intercambiable relativo (REC), la pGFAP en casos con compromiso neurológico, la reducción de la fetuin-A, el incremento del cobre hepático y alteraciones específicas en el perfil de ceramidas. Estos biomarcadores permiten identificar la magnitud del daño orgánico y la progresión de la enfermedad, subrayando la relevancia de una interpretación integrada clínico-laboratorial para una evaluación precisa. Se concluye que ningún biomarcador aislado es suficiente para confirmar la enfermedad; por lo tanto, el enfoque diagnóstico debe ser multimodal, integrando pruebas bioquímicas, genéticas y clínicas.

Palabras clave: Diagnóstico, enfermedad de Wilson, manifestaciones clínicas, metabolismo del cobre, pruebas de laboratorio.

Abstract: Wilson's disease (WD) is a rare inherited disorder of copper metabolism, characterized by its progressive accumulation in organs such as the liver, brain, and cornea, leading to heterogeneous clinical manifestations that hinder early diagnosis. In Ecuador, between 2012 and 2022, only 23 hospital discharges were recorded with the diagnostic code E83.0, highlighting significant underdiagnosis and reinforcing the need to strengthen diagnostic strategies. The objective of this review was to evaluate the main laboratory tests used in the diagnosis of the disease and to analyze their relationship with the reported clinical manifestations. A systematic review with a qualitative approach and a descriptive-analytical scope was conducted, following the PRISMA 2020 guidelines. The search was performed in the Scopus and PubMed databases, yielding 330 studies, of which 24 met the inclusion criteria. The results show that traditional tests, such as serum ceruloplasmin, total serum copper, 24-hour urinary copper excretion, and Kayser-Fleischer rings, remain diagnostic cornerstones; however, they present limitations in accuracy and methodological variability. Emerging biomarkers, such as exchangeable copper (CuEXC), the REC index, pGFAP, fetuin-A, and specific lipidomic and metabolomic profiles, demonstrated higher sensitivity and specificity, improving diagnostic performance, particularly in atypical presentations. A direct correlation between certain biomarkers and clinical severity was confirmed, notably 24-hour urinary copper excretion (UCE 24 h), decreased ceruloplasmin (Cp), increased non-ceruloplasmin-bound copper (NCC/CuEXC), relative exchangeable copper (REC), pGFAP in cases with neurological involvement, reduced fetuin-A levels, increased hepatic copper, and specific alterations in ceramide profiles. These biomarkers allow the identification of the extent of organ damage and disease progression, underscoring the relevance of an integrated clinical-laboratory interpretation for accurate assessment. It is concluded that no single biomarker is sufficient to confirm the disease; therefore, the diagnostic approach should be multimodal, integrating biochemical, genetic, and clinical tests.

Keywords: Clinical manifestations, copper metabolism, diagnosis, laboratory tests, Wilson's disease.

Copyright: Derechos de autor 2025 Gabriela Lizeth Tituaña Caiza, Elia Elizabeth Martínez Durán.



Esta obra está bajo una licencia internacional
Creative Commons Atribución-
NoComercial 4.0.

1. Introducción

A pesar de que la enfermedad de Wilson (WD) es tratable cuando se identifica de forma temprana, su diagnóstico oportuno continúa siendo un desafío clínico debido a la baja especificidad de las manifestaciones iniciales y a la variabilidad en la precisión de las pruebas de laboratorio disponibles. Esta combinación de factores conduce con frecuencia a diagnósticos tardíos, intervenciones inadecuadas y un mayor riesgo de daño hepático y neurológico irreversible (Albostani et al., 2024; Collins et al., 2021).

Bajo una perspectiva epidemiológica, la prevalencia global de la WD se estima entre 1:29.000 y 1:40.000, con variaciones según la etnia. En regiones como España, cifras más altas, estimadas entre 1:6.278 y 1:16.540, señalan que las mutaciones en el gen ATP7B son más frecuentes de lo evidenciado clínicamente, probablemente debido a la penetrancia incompleta y a presentaciones clínicas heterogéneas (Calinas et al., 2024; Kumar et al., 2024). Estos factores refuerzan la importancia del diagnóstico precoz mediante la medición de ceruloplasmina, estudios genéticos y pruebas de excreción de cobre, útiles incluso en fases presintomáticas (García-Villarreal et al., 2021).

En Ecuador, la información sobre la enfermedad de Wilson es escasa y sugiere que muchos casos no son diagnosticados. Entre 2012 y 2022 se registraron solo 23 egresos hospitalarios con el código E83.0 (CIE-10), correspondientes a los trastornos del metabolismo del cobre, además de 353 comorbilidades relacionadas, lo que indica un probable subdiagnóstico a nivel nacional. Sin embargo, los reportes de casos clínicos muestran que un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado pueden mejorar de forma significativa la evolución de los pacientes (Espinosa & Pazmiño, 2024; Guartazaca et al., 2019).

Desde un punto de vista fisiopatológico, la enfermedad de Wilson (WD) es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen ATP7B, encargado del transporte y la excreción del cobre. La disfunción de esta proteína impide la eliminación del cobre hacia la bilis y su incorporación a la ceruloplasmina, lo que produce una acumulación progresiva en el hígado y, posteriormente, su liberación sistémica (Zhang et al., 2025). Este exceso de cobre libre se deposita en órganos como el hígado, el cerebro, los riñones y la córnea, generando estrés oxidativo, peroxidación lipídica, daño del ADN y disfunción mitocondrial, mecanismos fisiopatológicos que explican sus manifestaciones multisistémicas (Day et al., 2024; Kipker et al., 2023; Maung et al., 2021).

Las manifestaciones clínicas son ampliamente variables e incluyen síntomas hepáticos, como hepatitis crónica, cirrosis y falla hepática, derivados del daño progresivo por acumulación de cobre (Cáceres et al., 2025; Maung et al., 2021). A nivel neurológico, se observan temblores, distonía, rigidez y trastornos del movimiento, asociados a neurodegeneración inducida por estrés oxidativo y alteraciones en la neurotransmisión glutamatérgica (Lafhal et al., 2023; Routsis et al., 2024).

Asimismo, se describen síntomas psiquiátricos como depresión, irritabilidad, cambios conductuales y alteraciones de personalidad, que pueden constituir el motivo inicial de consulta, favorecer diagnósticos erróneos y retrasar la identificación de la enfermedad. Un hallazgo clínico característico es el anillo de Kayser-Fleischer, presente en alrededor del 90% de los pacientes con afectación neurológica y entre el 36–62% de aquellos con compromiso hepático, detectable mediante lámpara de hendidura y técnicas complementarias como la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) (Manivannan et al., 2023; Su et al., 2023).

El diagnóstico de la enfermedad de Wilson es complejo debido a su presentación heterogénea y a su similitud con otras enfermedades hepáticas o trastornos psiquiátricos, especialmente en personas

con consumo de alcohol o en fases iniciales con síntomas leves (Jothimani et al., 2025). La variabilidad de los hallazgos imagenológicos y la inconsistencia entre síntomas y biomarcadores obligan a utilizar un enfoque multimodal. Dicho abordaje debe integrar de manera sistemática la evaluación clínica, pruebas de laboratorio como la detección de anillos de Kayser-Fleischer, la medición de ceruloplasmina sérica y la identificación de variantes bialélicas del gen ATP7B, junto con técnicas de imagen, con el fin de mejorar la precisión diagnóstica y reducir el riesgo de subdiagnóstico (Su et al., 2023; Manivannan et al., 2023).

En este proceso, las pruebas de laboratorio desempeñan un rol esencial, aunque presentan limitaciones. La ceruloplasmina sérica puede encontrarse disminuida, con valores generalmente <20 mg/dL e incluso <10 mg/dL en formas más severas; no obstante, puede presentarse dentro de rangos normales (20–40 mg/dL) o incluso elevada en contextos inflamatorios, gestación o uso de estrógenos. El cobre sérico total, cuyos valores normales oscilan aproximadamente entre 70 y 140 µg/dL, puede resultar confuso en escenarios de insuficiencia hepática aguda, donde la liberación masiva de cobre tisular eleva artificialmente sus concentraciones. El cobre libre o no unido a ceruloplasmina (NCC), considerado más específico del cobre tóxico circulante, presenta variabilidad metodológica y discrepancias entre fórmulas de cálculo; la más empleada se expresa como: $NCC (\mu g/dL) = \text{cobre sérico total } (\mu g/dL) - [3 \times \text{ceruloplasmina } (mg/dL)]$, considerándose patológico cuando supera los 15–25 µg/dL (Roy et al., 2025; Zulkufli et al., 2023).

La excreción urinaria de cobre en 24 horas (UCE) continúa siendo uno de los marcadores más sensibles, con valores normales <40 µg/24 h, mientras que cifras >100 µg/24 h son altamente sugestivas de la enfermedad. Por su parte, la cuantificación de cobre hepático mediante biopsia, con valores normales <50 µg/g de peso seco y diagnósticos cuando exceden 250 µg/g, constituye una prueba confirmatoria clave, aunque de carácter invasivo (Wiethoff et al., 2023; Zhou et al., 2023). A ello se suman las pruebas genéticas, que permiten identificar mutaciones patogénicas del gen ATP7B, como la c.813C>A, y contribuyen de manera decisiva a la confirmación diagnóstica, especialmente en casos atípicos o con resultados bioquímicos discordantes (Chaudhuri et al., 2022).

La integración de múltiples herramientas diagnósticas es fundamental para la detección precisa y el manejo adecuado de esta enfermedad. En este contexto, el puntaje de Leipzig constituye un instrumento esencial, ya que combina criterios clínicos, parámetros bioquímicos como la ceruloplasmina sérica, el cobre sérico total, la excreción urinaria de cobre en 24 horas, el cobre no unido a ceruloplasmina y la cuantificación de cobre hepático, junto con hallazgos oftalmológicos y evidencia genética, con el objetivo de aumentar la exactitud diagnóstica (Guillaud et al., 2023).

En particular, la incorporación de pruebas con mayor especificidad para el cobre tóxico circulante, como el CuEXC y el índice de cobre intercambiable relativo (REC), así como el uso combinado de la excreción urinaria de cobre y la ceruloplasmina sérica, ha permitido optimizar la interpretación de resultados, reducir diagnósticos erróneos y mejorar la identificación de fenotipos clínicos atípicos. Asimismo, las pruebas genéticas dirigidas al gen ATP7B resultaron determinantes para confirmar el diagnóstico en casos con resultados bioquímicos discordantes (Reis et al., 2025; Penning et al., 2023).

Dada la baja prevalencia y la amplia variabilidad de manifestaciones clínicas de la enfermedad de Wilson, su diagnóstico temprano continúa siendo un desafío. Pese a la disponibilidad de diversas pruebas de laboratorio, persisten dificultades para interpretar sus resultados y seleccionar el conjunto óptimo de exámenes que permita confirmar el diagnóstico con precisión. Esta falta de claridad en la utilidad y complementariedad de las pruebas puede retrasar el inicio del tratamiento y comprometer el pronóstico del paciente, especialmente en etapas iniciales o presentaciones clínicas atípicas.

El objetivo de este estudio es evaluar las pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico de la enfermedad de Wilson en relación con sus manifestaciones clínicas, mediante una revisión bibliográfica que integre estudios científicos para identificar su utilidad, limitaciones y correlación clínica, con el fin de facilitar el proceso diagnóstico y apoyar la toma de decisiones médicas. De manera complementaria, se analizan los fundamentos bioquímicos de las principales pruebas diagnósticas para comprender las alteraciones metabólicas propias de esta patología; se evalúan la sensibilidad y especificidad de los distintos métodos empleados para determinar su precisión diagnóstica, utilidad clínica y eficacia en la detección temprana y seguimiento; y se interpretan los resultados de laboratorio en conjunto con las manifestaciones clínicas más frecuentes, con el propósito de establecer la relación entre las alteraciones bioquímicas y los signos y síntomas característicos, favoreciendo así una comprensión integral del diagnóstico y abordaje clínico de la enfermedad de Wilson.

2. Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura con enfoque cualitativo y alcance descriptivo-analítico, fundamentada en los lineamientos de PRISMA 2020. El propósito fue identificar, evaluar y sintetizar la evidencia científica reciente relacionada con las pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico de la enfermedad de Wilson y su correlación con las manifestaciones clínicas.

Criterios de elegibilidad

En la tabla 1 se detallaron los criterios de inclusión y exclusión utilizados en la investigación.

Tabla 1

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos publicados entre 2020–2025	Artículos anteriores a 2020
Idioma: inglés o español	Estudios no relacionados con Wilson ni con diagnóstico bioquímico
Estudios clínicos, revisiones sistemáticas, metaanálisis y reportes con metodología clara	Documentos sin metodología (editoriales, cartas, opiniones)
Relación directa con pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico de la enfermedad de Wilson	Duplicados o artículos sin acceso al texto completo
Acceso a texto completo	

Método de búsqueda y fuentes de información

La búsqueda bibliográfica se realizó de forma sistemática en las bases de datos Scopus y PubMed. Se emplearon dos bloques de búsqueda: el primero relacionado con la enfermedad de Wilson y el segundo con las pruebas diagnósticas. Para detallar cómo se llevó a cabo la búsqueda en cada base de datos y los resultados obtenidos, se presentó la tabla 2.

Tabla 2
Estrategia de búsqueda y selección de estudios en bases de datos científicas

Base de datos	Cadena de búsqueda aplicada	N°. de estudios
Scopus	(TITLE ("Wilson disease") AND TITLE-ABS-KEY ("diagnostic tests" OR "Laboratory test*" OR "biochemical parameter*" OR "Sensitivity" OR "specificity" OR "Biochemical findings" OR "clinical manifestations")) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2023) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2024) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2025))	244
PubMed	("Wilson disease") AND ("diagnostic tests" OR "Laboratory test*" OR "biochemical parameter*" OR "Sensitivity" OR "specificity" OR "Biochemical findings" OR "clinical manifestations")	86
Total		330

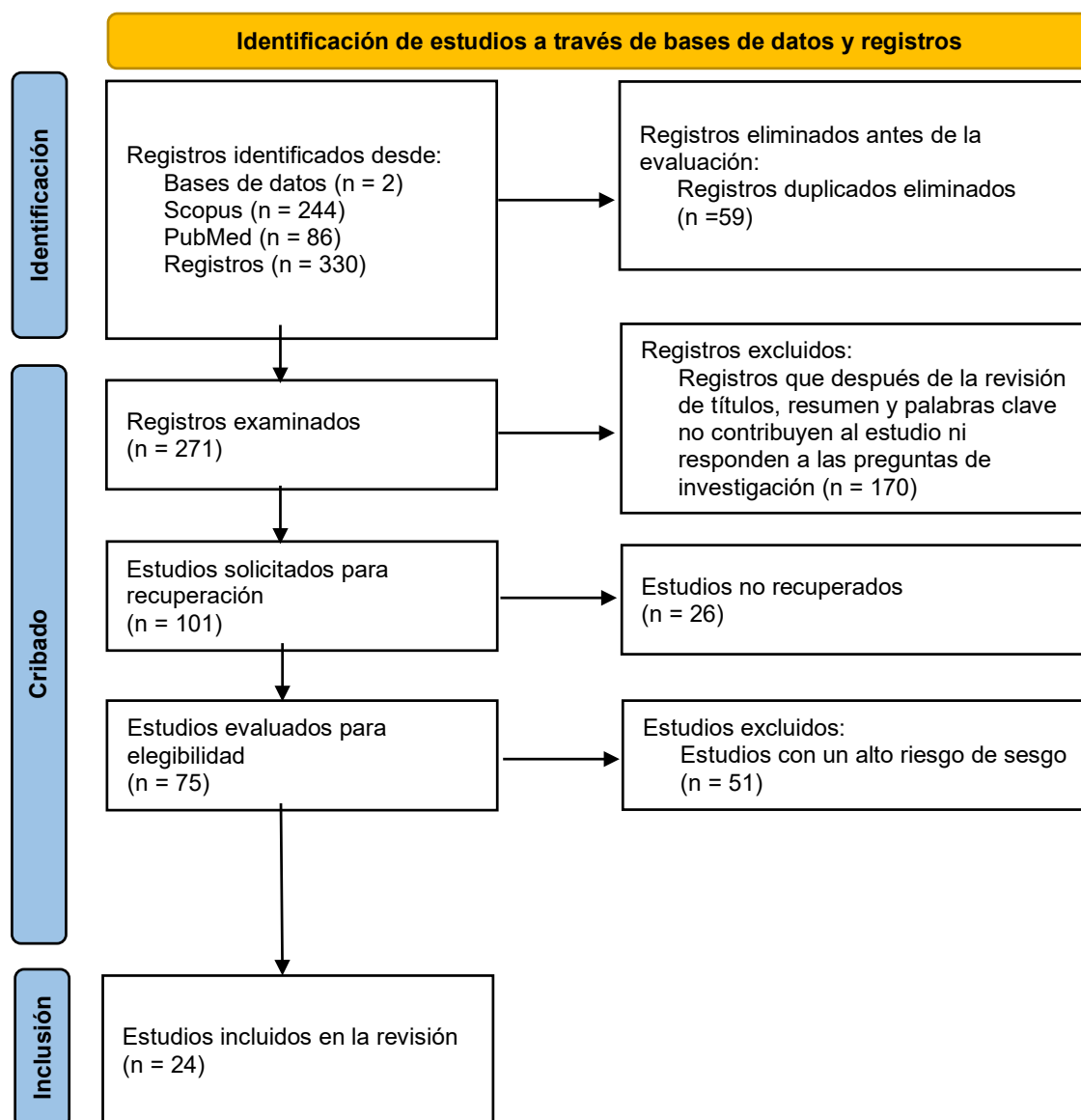
Selección de estudios

Los estudios fueron seleccionados mediante un proceso estructurado que incluyó: (1) la identificación inicial de registros obtenidos a partir de las cadenas de búsqueda aplicadas en las bases de datos científicas, (2) la eliminación de duplicados, (3) la evaluación de títulos, resúmenes y palabras clave para identificar estudios potencialmente relevantes, (4) la revisión del texto completo para la extracción detallada de las características principales y (5) la organización y tabulación de la información con el fin de responder a las preguntas de investigación.

El proceso de selección de estudios se llevó a cabo siguiendo las directrices del protocolo PRISMA, lo que garantizó transparencia, rigurosidad y trazabilidad en cada fase. En la etapa de identificación se recopilaron 330 registros provenientes de dos bases de datos científicas: Scopus y PubMed. Posteriormente, se eliminaron 59 registros duplicados, depurándose la base documental antes del siguiente paso.

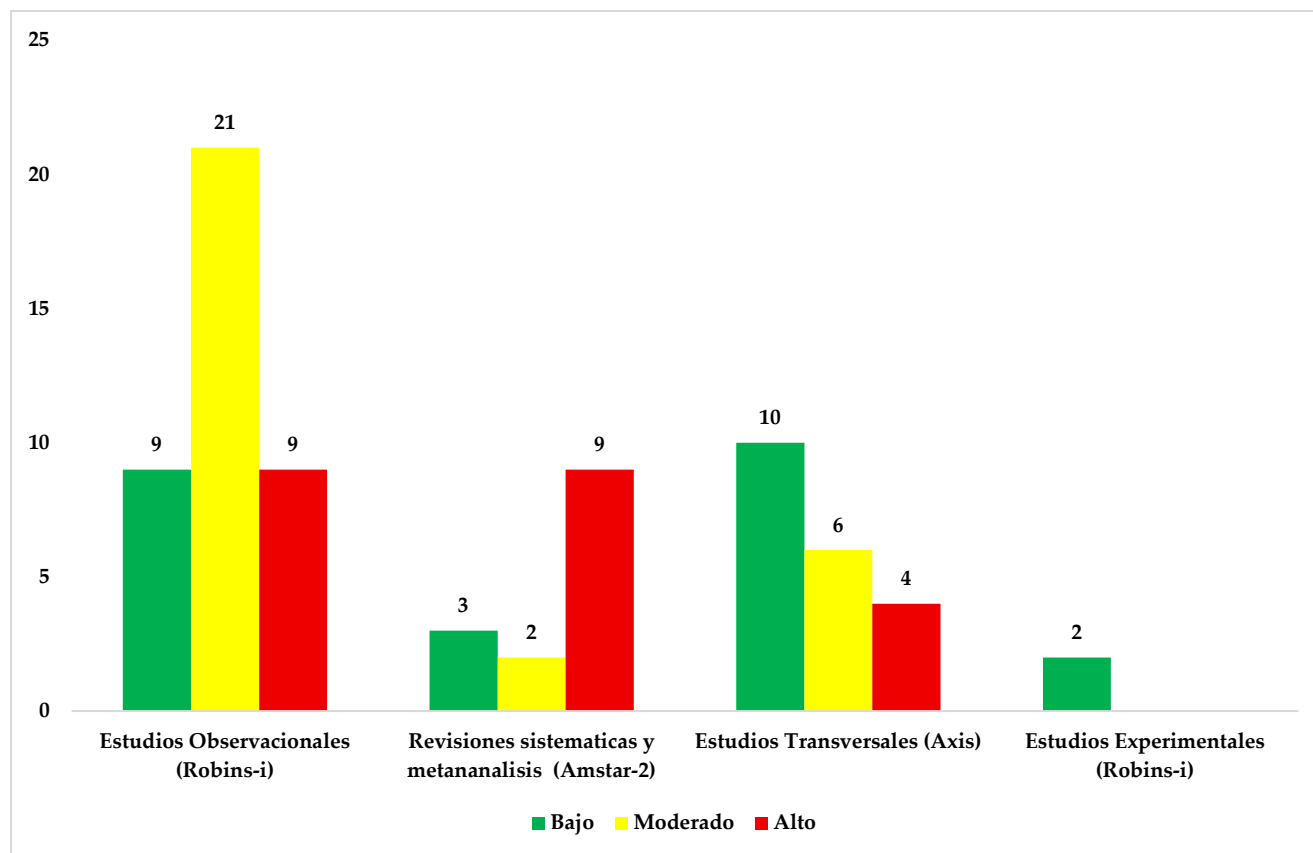
Durante la fase de cribado, se evaluaron 271 registros mediante la revisión de títulos, resúmenes y palabras clave, excluyéndose 170 por no aportar información pertinente a las preguntas de investigación. De los 101 estudios seleccionados para la recuperación del texto completo, 26 no pudieron ser obtenidos, por lo que 75 artículos avanzaron a la evaluación de elegibilidad. En esta etapa se excluyeron 51 estudios debido a un alto riesgo de sesgo.

Finalmente, 24 estudios cumplieron los criterios de inclusión y fueron incorporados en la revisión sistemática, constituyendo la base final de evidencia para el análisis posterior (ver figura 1).

Figura 1*Diagrama Prisma*

Evaluación del riesgo de sesgo

En la figura 2 se presentó la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos, utilizando herramientas específicas según su diseño metodológico. Los estudios transversales, analizados mediante la herramienta AXIS, compuesta por 20 ítems relacionados con el diseño, la calidad del reporte y las posibles fuentes de sesgo, constituyeron el grupo más numeroso, con 10 estudios clasificados como de bajo riesgo, 6 con riesgo moderado y 4 con riesgo alto. Los estudios observacionales fueron evaluados con la herramienta ROBINS-I, que examina siete dominios y categoriza el riesgo en bajo, moderado, alto o crítico; en este grupo se observó una calidad metodológica aceptable, con 9 estudios clasificados con riesgo bajo, 21 con riesgo moderado y 9 con riesgo alto. Los estudios experimentales, evaluados igualmente mediante ROBINS-I, incluyeron dos investigaciones clasificadas con riesgo bajo. Por último, las revisiones sistemáticas y metaanálisis fueron valoradas mediante la herramienta AMSTAR-2, conformada por 16 ítems, siete de ellos críticos, mostrando una distribución en la que 3 estudios presentaron riesgo bajo, 2 riesgo moderado y 9 riesgo alto.

Figura 2*Evaluación de riesgo de sesgo*

Métodos de síntesis

Para realizar la síntesis de la información, se identificaron y extrajeron de cada estudio los elementos que respondían de manera directa a las preguntas de investigación. La extracción de datos se efectuó mediante una matriz estructurada en la que se registraron las siguientes variables: población, base biológica, pruebas evaluadas, hallazgos de laboratorio, sensibilidad y especificidad, utilidad clínica, manifestaciones clínicas y correlación clínico-laboratorio. Este proceso de sistematización permitió asegurar la trazabilidad de los hallazgos y su correspondencia precisa con cada una de las preguntas planteadas.

3. Resultados

La tabla 3 presenta una síntesis comparativa de los estudios incluidos en esta revisión, con el objetivo de integrar de manera sistemática la evidencia disponible sobre las pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico de la enfermedad de Wilson. En ella se resumen las principales características de la población estudiada, las bases bioquímicas evaluadas, las pruebas de laboratorio analizadas, los hallazgos obtenidos, así como los indicadores de sensibilidad y especificidad. Además, se describen la utilidad clínica de dichas pruebas, las manifestaciones clínicas asociadas y la correlación clínico-laboratorial reportada en cada estudio

Tabla 3*Fundamentos bioquímicos en pruebas diagnósticas de la enfermedad de Wilson*

Autor(es)	País / Tipo de estudio	Población	Base biológica	Pruebas evaluadas	Hallazgos de laboratorio	Sensibilidad / Especificidad	Utilidad clínica	Manifestaciones clínicas	Correlación clínico-laboratorio
Azbukina et al. (2020)	Rusia/ Transversal	39 WD + 16 controles	Acumulación de Cobre, estrés oxidativo	Cp, Cu sérico, UCE 24h, metabolómica	Cp baja, UCE alta, oxilipinas alteradas	No especificada	Oxilipinas como biomarcadores emergentes	Hepáticas y neurológicas	Elevación de UCE y estrés oxidativo correlan con fenotipo clínico
Das et al. (2021)	India/Observacional	111 niños	Mutaciones del gen ATP7B	Cp, UCE, KF, PELD/Nazar	Cp <10 mg/dL; UCE >100 µg/d	Se 71% / Sp 87% (PELD)	Pronóstico y evaluación de severidad hepática	Hepáticas, ALF, ACLF	Cp/UCE se asocian a severidad clínica
del Castillo et al., (2022)	Reino Unido/Experimental	4 WD + 5 controles	Defecto en incorporación de cobre a Cp	Especiación de cobre (Cu_ALB, Cu_EXC)	Cu_ALB altamente discriminante	No especificada	Mejorar diagnóstico sin biopsia	Hepáticas/neurológicas	Cu_ALB se alinea con estado clínico
Djebrani-Oussedik et al. (2025)	Francia/Transversal	778 sujetos	Acumulación de cobre por el gen ATP7B	REC, CuEXC, Cp, UCE	REC elevado	Se 95.6% / Sp 99.8%	Mejor marcador diagnóstico actual	Hepáticas, neurológicas, asintomáticas	REC se alinea con fenotipo clínico
Ge et al. (2025)	China/Observacional	Caso pediátrico	Gen ATP7B	Cp, UCE, Leipzig	Cp baja, UCE alta	No especificada	Diagnóstico pediátrico	Neurológicas	Valores bioquímicos apoyan clasificación Leipzig
Jin et al. (2024)	Polonia/Revisión	Caso familiar	Mutaciones en el gen ATP7B / confusión diagnóstica con GNAOI	Cp, UCE, WES	Pruebas clásicas normales	No especificada	WES clave en casos dudosos	Ataxia, distonía, disartria	Genética corrige diagnóstico
Gromadzka et al. (2023)	China/Observacional	Series clínicas	Disfunción del gen ATP7B	Cp, UCE, NCC, CuEXC	NCC elevado, Cp baja	Cp: Se 95.9% / Sp 93.6%	Valor combinado Cp + UCE + NCC	Neurológicas/psiquiátricas/hepáticas	NCC refleja acúmulo de Cu
Klippel et al. (2025)	Estados Unidos/ Transversal	30,000 neonatos	Péptidos del gen ATP7B	LC-MS/MS	Detección temprana	CV aceptables	Cribado neonatal	—	Péptidos ATP7B se correlacionan con mutaciones
Kuśak-Bejda et al. (2020)	Polonia/Observacional	Mujer 29 años	Gen ATP7B mutado	Cp, Cu, UCE, MRI	Cp 4 mg/dL, UCE alta	No especificada	Diagnóstico y seguimiento	Neurológicas y psiquiátricas	MRI y Cu reflejan daño neurológico
Lin et al. (2021)	China/Transversal	94 WD	Daño astrogliar	pGFAP	pGFAP elevado en WD neurológico	No especificada	Diferenciar WD hepático / neurológico	Neurológicas	pGFAP correlaciona con UWDRS
Lorenzen et al. (2025)	España/Transversal	332 pacientes	Alteración del gen ATP7B	REC, CuEXC	REC muy alto en WD	REC: Se 100% / Sp 99.6%	Diagnóstico absoluto	Hepáticas y neurológicas	REC altamente predictivo
Lucena-Valera et al. (2023)	España/Revisión	-	Gen ATP7B	Cp, UCE, Cu hepático	Variabilidad Cp y Cu hepático	No especificada	Diagnóstico combinado	Mixtas	Limitado por heterogeneidad hepática

Su et al. (2023)	Francia/Transversal	22 WD + 20 controles	Acumulación de cobre + sobrecarga férrica	Cp, CuEXC	Cp baja, parámetros hepáticos alterados	No especificada	Seguimiento	Hepáticas y neurológicas	Bioquímica hepático	refleja	daño
Wang et al. (2023)	Dinamarca/Observacional	99 WD + 91 controles	Gen ATP7B	Cp, UCE, Fetuin-A	Fetuin-A baja en cirrosis	No especificada	Pronóstico (cirrosis)	Hepáticas	Fetuin-A	correlaciona	con severidad
Yang et al. (2022)	Estados Unidos/Observacional	No especificada	Acumulación de cobre	Cp, UCE	Variabilidad marcada	No especificada	Variabilidad significativa	Hepáticas/neurológicas	Bioquímica genético	requiere	apoyo
Ott et al. (2024)	India/Observacional	76 pacientes	Mutaciones del gen ATP7B (NCC, excreción biliar)	NCC-Sp, NCC-Ex, UCE	Pacientes en mantenimiento muestran NCC-Sp bajo o UCE alto sin toxicidad	No especificada	Seguimiento terapéutico	Hepáticas y neurológicas	NCC/ UCE	reflejan estado del	tratamiento
Penning et al. (2023)	Reino Unido/Experimental	Series clínicas	Cobre acumulado en hígado y SNC	Cp, UCE, Cu hepático, ⁶⁴ Cu	Cp baja (3–20 mg/dL); Cu hepático 450–1766 µg/g	No especificada	Diagnóstico integral	Hepáticas, neurológicas, psiquiátricas	Cu hepático	se asocia a	severidad
Pfeiffer (2020)	China/Transversal	Mujer 47 años	Gen ATP7B disfuncional	Cp, UCE, MRI, genética	Cp baja, UCE alta, mutaciones	No especificada	Diagnóstico combinado	Hepáticas/neurológicas	Genética	+	laboratorio confirman
Sabhapandit et al. (2023)	Grecia/Observacional	750 pacientes	Excreción biliar defectuosa	Cp, Cu, UCE, LFTs	Cp 16 vs 24 (pseudo-KF)	Leipzig: Se 81.6% / Sp 90.6%	Diferenciar KF/pseudo-KF	Hepáticas, neurológicas, oftálmicas	UCE/Cp	distinguen	fenotipos
Solovyev et al. (2020)	China/Transversal	4 WD + 10 controles	Alteración del gen ATP7B falla unión Cu–Cp	Cp, NCC, SAX-ICP-MS	NCC clásico poco confiable	No especificada	Estandarización metrológica	Clínicas WD	SAX-ICP-MS	se alinea con	estado real
Tampaki et al. (2020)	Hungría/Transversal	63 pacientes	Mutaciones del gen ATP7B	Cp, UCE, ALP/Bili	Cp 13 mg/dL; UCE 268 µg	ALP/Bili <4 → Se 94%	Diagnóstico (Leipzig)	76% hepáticas, 20% neurológicas	Cp	se asocia a	cirrosis
Tang et al. (2024)	China/Revisión	26 WD + 88 controles	Gen ATP7B	Cp, lípidos, esfingolípidos	Alteraciones hepáticas y reducción de ceramidas	Cer(d18:2/22:0): Se 84.6% / Sp 100%	Biomarcadores lipídicos	Hepáticas, 23% neurológicas	Ceramidas	predicen	cirrosis
Vörös et al. (2023)	Estados Unidos/Revisión	50 WD	Trastorno autosómico recesivo	Fetuin-A, albúmina, Nazer	Fetuin-A baja en cirrosis	Se 82% / Sp 87%	Detección de cirrosis	Hepáticas	Fetuin-A	marca	insuficiencia hepática
Xu et al. (2024)	Estados Unidos/Observacional	No especificada	Gen ATP7B defectuoso	LFTs	Solo 15% con LFT alteradas	No especificada	Enfatiza variabilidad hepática	Neurológicas y hepáticas	Signos neurológicos	pueden	preceder pruebas hepáticas

Nota. Cp = ceruloplasmina sérica; UCE = excreción urinaria de cobre en 24 horas; CuEXC / NCC / REC = cobre no unido a ceruloplasmina, cobre intercambiable y cobre relativo intercambiable; LFTs = pruebas de función hepática; pGFAP = proteína ácida fibrilar glial plasmática; LC-MS/MS = espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida; MRI = resonancia magnética; ALP/Bili = relación fosfatasa alcalina/bilirrubina; ⁶⁴Cu test = prueba de incorporación de cobre radiactivo; WES = secuenciación del exoma completo.

Los fundamentos bioquímicos de las principales pruebas diagnósticas de la enfermedad de Wilson se basan en la alteración del metabolismo del cobre causada por la disfunción del gen ATP7B. Esta alteración produce una disminución de la ceruloplasmina, un aumento de la excreción urinaria de cobre y la acumulación de cobre libre, los cuales son responsables del daño hepático y neurológico característico de la enfermedad.

Las pruebas clásicas, como la ceruloplasmina sérica y la excreción urinaria de cobre, reflejan de manera directa el defecto en la incorporación y eliminación del cobre; sin embargo, presentan limitaciones debido a su variabilidad interindividual. En este contexto, marcadores más específicos como el cobre no unido a ceruloplasmina, el cobre intercambiable y, especialmente, el cobre relativo intercambiable (REC), muestran una alta sensibilidad y especificidad, al representar con mayor precisión la fracción de cobre biológicamente tóxica. Asimismo, la incorporación de biomarcadores metabólicos complementarios, como lípidos, ceramidas, oxilipinas, fetuin-A y pGFAP, evidencia que la acumulación de cobre induce estrés oxidativo, disfunción hepática y daño neurológico.

La tabla 4 muestra que la precisión diagnóstica de los métodos para la enfermedad de Wilson depende directamente de su sensibilidad y especificidad. Las pruebas clásicas, como la ceruloplasmina sérica y la excreción urinaria de cobre, presentan un rendimiento moderado que mejora cuando se utilizan de forma combinada, lo que incrementa su utilidad clínica tanto para el diagnóstico inicial como para el seguimiento, aunque mantienen limitaciones en la detección temprana.

Tabla 4

Resumen sensibilidad y especificidad

Método diagnóstico	Sensibilidad / Especificidad reportada	Precisión diagnóstica	Utilidad clínica principal	Detección temprana
Ceruloplasmina sérica (Cp)	Se hasta 95.9% / Sp 93.6% (en combinación)	Moderada	Tamizaje inicial y apoyo diagnóstico	Limitada (variabilidad)
Excreción urinaria de cobre (UCE 24 h)	Variable; >100 µg/d altamente sugestivo	Moderada	Confirmación bioquímica clásica	Moderada
Cp + UCE combinadas	Se y Sp superiores a pruebas aisladas	Alta	Diagnóstico integrado	Alta
Cobre no unido a Cp (NCC)	Elevada (no siempre cuantificada)	Alta	Evaluación de cobre tóxico	Alta
Cobre intercambiable (CuEXC)	Elevada	Alta	Diagnóstico y control metabólico	Alta
Cobre relativo intercambiable (REC)	Se 95.6–100% / Sp 99.6–99.8%	Muy alta	Mejor marcador diagnóstico actual	Muy alta
Puntaje de Leipzig	Se 81.6% / Sp 90.6%	Alta	Diagnóstico clínico integral	Moderada
Cu hepático (biopsia)	Alta (gold standard histórico)	Muy alta	Confirmación en casos complejos	Baja (invasivo)
WES / genética ATP7B	Alta (en casos dudosos)	Muy alta	Confirmación diagnóstica definitiva	Alta

pGFAP	No especificada	Moderada	Diferenciación WD neurológica	Baja
Fetuin-A	Se 82% / Sp 87%	Moderada	Detección de cirrosis	Baja
Ceramidas / metabolómica	Se 84.6% / Sp 100%	Alta	Predicción de cirrosis	Baja
Cribado neonatal (LC-MS/MS)	CV aceptables	Alta	Detección presintomática	Muy alta

Los métodos basados en la cuantificación del cobre libre, especialmente el cobre relativo intercambiable (REC), exhiben las mayores sensibilidades y especificidades, lo que se traduce en una muy alta precisión diagnóstica y una elevada eficacia para la detección temprana. Asimismo, marcadores como el NCC y el CuEXC resultan particularmente útiles en el seguimiento terapéutico al reflejar el control metabólico del cobre.

Los sistemas diagnósticos integrados, como el puntaje de Leipzig, ofrecen una buena precisión global y una utilidad clínica relevante, mientras que los biomarcadores emergentes aportan valor principalmente en la evaluación de la severidad y el seguimiento. La mayor eficacia diagnóstica se logra mediante métodos de alta sensibilidad y especificidad basados en cobre libre, complementados por pruebas clásicas para un abordaje clínico integral.

La tabla 5 muestra que las alteraciones clásicas, como la disminución de la ceruloplasmina y el aumento de la excreción urinaria de cobre, se asocian principalmente con el compromiso hepático; no obstante, pueden ser variables y no siempre reflejar la severidad clínica.

Tabla 5

Resumen de alteraciones bioquímicas, resultados de laboratorio y manifestaciones clínicas en la enfermedad de Wilson

Alteración bioquímica principal	Resultados de laboratorio característicos	Manifestaciones clínicas más frecuentes	Interpretación clínico-bioquímica	Implicaciones para el abordaje clínico
Disminución de ceruloplasmina (Cp)	Cp sérica baja (<20 mg/dL; frecuentemente <10 mg/dL)	Hepáticas (hepatitis, cirrosis), neurológicas	Refleja defecto en la incorporación de cobre por disfunción de <i>ATP7B</i>	Útil para diagnóstico inicial; requiere pruebas complementarias
Aumento de excreción urinaria de cobre (UCE)	UCE >100 µg/24 h	Hepáticas, neurológicas, insuficiencia hepática aguda	Indica sobrecarga sistémica de cobre libre	Confirmación diagnóstica y seguimiento terapéutico
Elevación de cobre libre (NCC / CuEXC)	NCC y/o CuEXC elevados	Neurológicas (disonía, ataxia), psiquiátricas	Representa la fracción tóxica de cobre responsable del daño tisular	Alta utilidad para seguimiento y control metabólico
Incremento del cobre relativo intercambiable (REC)	REC marcadamente elevado	Hepáticas, neurológicas, asintomáticas	Marcador altamente específico del exceso de cobre biodisponible	Diagnóstico preciso, incluso en fases tempranas
Acumulación hepática de cobre	Cobre hepático >250 µg/g (biopsia)	Hepatitis crónica, cirrosis	Evidencia directa de depósito hepático de cobre	Reservado para casos complejos
Estrés oxidativo y disrupción metabólica	Oxilipinas alteradas, cambios en ceramidas y lípidos	Hepáticas progresivas, cirrosis	Daño celular inducido por cobre y estrés oxidativo	Biomarcadores emergentes de severidad

Daño astrogliar		pGFAP elevado	Neurológicas (temblor, disartria, motor)	Refleja compromiso neurológico activo	Diferenciación fenotípica WD neurológica
Disfunción avanzada	hepática	Fetuin-A baja, alteración de LFTs	Cirrosis, descompensación hepática	Reducción de síntesis hepática y progresión de enfermedad	Estratificación pronóstica y seguimiento
Alteraciones (ATP7B)	genéticas	Mutaciones patogénicas (WES / genética)	Fenotipo variable: hepático, neurológico o mixto	Explica la heterogeneidad clínica y bioquímica	Confirmación diagnóstica en casos dudosos
Variabilidad bioquímica		Cp y LFTs normales en algunos pacientes	Predominio neurológico temprano	Desfase entre daño neurológico y pruebas hepáticas	Requiere enfoque diagnóstico integral

Los marcadores de cobre libre o biodisponible (NCC, CuEXC y, especialmente, REC) presentan una relación más estrecha con las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas, al representar la fracción tóxica responsable del daño tisular, lo que los convierte en herramientas clave para el diagnóstico temprano y el seguimiento. Asimismo, biomarcadores de estrés oxidativo, daño hepático avanzado y daño astrogliar aportan información complementaria sobre la progresión y el fenotipo clínico.

La evidencia confirma que un enfoque integrado clínico-bioquímico, complementado con estudios genéticos, permite relacionar las alteraciones metabólicas con los signos y síntomas característicos, favoreciendo un diagnóstico más preciso y un abordaje clínico integral de la enfermedad de Wilson.

4. Discusión

Los resultados obtenidos evidencian que el diagnóstico de la enfermedad de Wilson (EW) continúa siendo un desafío clínico significativo debido a su marcada heterogeneidad fenotípica y a las limitaciones inherentes a los biomarcadores tradicionales.

En relación con la ceruloplasmina, los estudios de Gromadzka et al. (2023) y Solovyev et al. (2020) ponen de manifiesto limitaciones críticas: la variabilidad entre métodos de cuantificación y la incapacidad de la nefelometría para distinguir entre proteína funcional y no funcional. Esto reduce la capacidad discriminatoria de la prueba, especialmente en presentaciones atípicas o en contextos de inflamación concomitante. La evidencia clínica presentada por Pfeiffer (2020) refuerza esta interpretación, al demostrar que niveles normales de ceruloplasmina no excluyen la enfermedad y que un diagnóstico basado exclusivamente en criterios genéticos o en un único marcador puede conducir a decisiones terapéuticas inadecuadas.

La excreción urinaria de cobre en 24 horas (UCE), por su parte, mantiene un rol central como indicador de sobrecarga cúprica. Estudios como los de Das et al. (2021), Kułak-Bejda et al. (2020) y Tampaki et al. (2020) evidencian incrementos sustanciales al momento del diagnóstico, generalmente asociados con enfermedad hepática avanzada. Sin embargo, Ott et al. (2024) destacan que, en pacientes bajo tratamiento de larga duración, los valores de UCE pueden situarse fuera de los rangos recomendados sin reflejar toxicidad o deficiencia, lo que enfatiza la necesidad de interpretar esta prueba en el contexto del estado terapéutico y no de manera aislada.

En contraste con estas limitaciones, los biomarcadores avanzados emergen como herramientas altamente prometedoras. Dos estudios recientes, Djebrani-Oussedik et al. (2025) y Lorenzen et al. (2025), coinciden en señalar al cobre intercambiable relativo (REC) como el biomarcador más

discriminante disponible actualmente, con sensibilidades y especificidades cercanas al 100 %. Este parámetro supera ampliamente al cobre total y a la ceruloplasmina en precisión diagnóstica. De manera complementaria, del Castillo et al. (2022) demuestran que la fracción de cobre ligado a albúmina (Cu-ALB), medida mediante HPLC-ICP-MS, ofrece una capacidad aún mayor para diferenciar sujetos sanos de pacientes con EW, y resulta especialmente útil para el monitoreo de intervenciones farmacológicas.

La transición hacia tecnologías multimodales también se evidencia en el trabajo de Azbukina et al. (2020), quienes, mediante perfiles de oxilipinas, describen la activación de vías relacionadas con el estrés oxidativo, la inflamación y la señalización PPAR, identificando ocho lípidos clave que distinguen la fisiopatología de la EW. De manera similar, Tang et al. (2024) proponen determinados esfingolípidos, particularmente Cer(d18:2/22:0), como biomarcadores altamente específicos de cirrosis en el contexto de la enfermedad de Wilson. Asimismo, Vörös et al. (2023) muestran que la fetuin-A constituye un marcador sensible e independiente de insuficiencia hepática avanzada, mientras Lin et al. (2021) validan la proteína glial fibrilar ácida plasmática (pGFAP) como un biomarcador fiable para diferenciar las manifestaciones neurológicas de las hepáticas.

Otro aspecto relevante es el creciente papel de la genética y la secuenciación de nueva generación. Ge et al. (2025) y Jin et al. (2024) evidencian que la secuenciación del exoma completo (WES) es indispensable en casos con fenotipos atípicos o con solapamiento clínico con otras patologías, como la enfermedad de Alexander. Estos estudios subrayan la importancia de una interpretación genética cuidadosa, que incluya análisis de cosegregación y correlación clínica, para evitar diagnósticos erróneos basados únicamente en variantes del gen ATP7B.

Desde la perspectiva clínica, se observa un consenso claro sobre la diversidad de las presentaciones. Kułak-Bejda et al. (2020) y Wang et al. (2023) describen manifestaciones neuropsiquiátricas que preceden a las hepáticas, en concordancia con los hallazgos de neuroimagen presentados por Su et al. (2023), los cuales demuestran que el deterioro microestructural de los ganglios basales (medido por ISOVF) es un biomarcador más sensible que la susceptibilidad cuantitativa del metal. Este conjunto de resultados coincide con los planteamientos de Xu et al. (2024) y Yang et al. (2022), quienes señalan que solo un pequeño porcentaje de pacientes presenta alteraciones hepáticas en etapas iniciales, lo que contribuye al subdiagnóstico.

En el ámbito terapéutico, los hallazgos de Das et al. (2021) y Tampaki et al. (2020) confirman que la D-penicilamina continúa siendo el tratamiento de primera línea en la mayoría de los pacientes, y que escalas pronósticas como PELD y Nazar score permiten identificar oportunamente a quienes requieren derivación temprana para trasplante hepático. En poblaciones pediátricas, estos sistemas resultan especialmente útiles dado el tiempo que requieren los quelantes para alcanzar su efectividad.

Finalmente, varios autores, incluidos Lucena-Valera et al. (2023), Penning et al. (2023) y Yang et al. (2022), destacan la urgencia de fortalecer la investigación colaborativa internacional y avanzar hacia estrategias diagnósticas y terapéuticas más precisas, incluyendo intervenciones génicas dirigidas a restaurar la función del gen ATP7B. La evidencia convergente sugiere que el futuro del diagnóstico de la EW estará sustentado en modelos integrativos que combinen biomarcadores de alta especificidad, tecnologías ómicas, neuroimagen avanzada y evaluación genética exhaustiva.

Los estudios analizados demuestran que ningún biomarcador aislado resulta suficiente para confirmar o descartar la enfermedad de Wilson, y que el enfoque más adecuado debe ser multimodal, estratificado y orientado a la detección temprana, permitiendo así mejorar la supervivencia y el pronóstico funcional de los pacientes afectados.

Limitaciones

Limitación geográfica: No se identificaron estudios provenientes de América Latina, lo que genera una brecha importante en la representación regional y limita la aplicabilidad de los hallazgos a estas poblaciones.

Riesgo de sesgo: Muchos de los estudios incluidos presentan un riesgo de sesgo moderado o alto debido a muestras pequeñas, falta de grupos de control, ausencia de cegamiento y variaciones en los métodos diagnósticos utilizados.

5. Conclusiones

Las pruebas de laboratorio utilizadas en la enfermedad de Wilson reflejan de manera directa las alteraciones fisiopatológicas derivadas de la disfunción del gen ATP7B, particularmente el defecto en la incorporación del cobre a la ceruloplasmina y su excreción biliar. La disminución de la ceruloplasmina sérica, el aumento de la excreción urinaria de cobre en 24 horas y la acumulación de cobre hepático constituyen marcadores clásicos del trastorno; sin embargo, su variabilidad interindividual y metodológica limita su capacidad diagnóstica cuando se emplean de forma aislada. En este contexto, los biomarcadores basados en la fracción de cobre biodisponible, especialmente el cobre intercambiable (CuEXC) y el cobre intercambiable relativo (REC), presentan un fundamento bioquímico más preciso y se posicionan como herramientas diagnósticas de mayor exactitud.

El análisis comparativo de la sensibilidad y especificidad de las distintas pruebas demuestra que los métodos diagnósticos tradicionales alcanzan una precisión diagnóstica moderada, que mejora significativamente cuando se combinan dentro de sistemas integrados como el puntaje de Leipzig. No obstante, los métodos centrados en la cuantificación del cobre libre o intercambiable, en particular el REC, exhiben sensibilidades y especificidades superiores al 95 %, consolidándose como los marcadores más precisos disponibles en la actualidad para el diagnóstico temprano, incluso en presentaciones atípicas o presintomáticas. Asimismo, la incorporación de pruebas genéticas dirigidas al gen ATP7B resulta decisiva para confirmar el diagnóstico en casos con resultados bioquímicos discordantes, reforzando la utilidad clínica de un enfoque multimodal.

La integración de los resultados de laboratorio con las manifestaciones clínicas más frecuentes evidencia una relación directa entre determinadas alteraciones bioquímicas y la severidad del compromiso orgánico. En particular, los marcadores de cobre libre (NCC, CuEXC y REC) se correlacionan estrechamente con las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas, mientras que biomarcadores como la fetuin-A, las ceramidas y los perfiles metabólicos se asocian con la progresión del daño hepático y el desarrollo de cirrosis. Estos hallazgos confirman que ningún biomarcador aislado es suficiente para explicar la complejidad clínica de la enfermedad de Wilson y subrayan la necesidad de una interpretación integrada clínico-bioquímica y genética para optimizar el diagnóstico, el seguimiento y la toma de decisiones terapéuticas.

Referencias

- Albostani, A., Warda, H., Alhashemi, F., Rajabieh, M., Abdulrazzak, M., & Kanjo, M. (2024). Wilson's disease causing acute-onset of optic neuropathy in a child: A case report and literature review. *Annals of Medicine & Surgery*, 86(3), 1753–1757. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001770>
- Azbukina, N., Lopachev, A., Chistyakov, D., Goriainov, S., Astakhova, A., Poleshuk, V., Kazanskaya, R., Fedorova, T., & Sergeeva, M. (2020). Oxylipin profiles in plasma of patients with Wilson's disease. *Metabolites*, 10(6), 222. <https://doi.org/10.3390/metabo10060222>
- Cáceres, A., Shibata, N., Davalos-Gutierrez, C., Sarode, G., Hussan, H., Bettencourt, M., Fontes, A., Zischka, H., Lutsenko, S., Heffern, M., & Medici, V. (2025). Inactivation of Atp7b Copper Transporter in Intestinal Epithelial Cells Is Associated with Altered Lipid Processing and Cell Growth Machinery Independent from Hepatic Copper Accumulation and Severity of Liver Histology. *The American Journal of Pathology*, 195(10). <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2025.09.015>
- Calinas, F., Cardoso, H., Carvalhana, S., Ferreira, J., Gonçalves, C., Magalhães, M., Pessegueiro Miranda, H., Presa, J., Rolanda, C., Santos, A., & Santos, R. (2024). Practical and Multidisciplinary Review on Wilson Disease: The Portuguese Perspective. *GE - Portuguese Journal of Gastroenterology*, 1–17. <https://doi.org/10.1159/000541208>
- Collins, C., Yi, F., Dayuha, R., Duong, P., Horslen, S., Camarata, M., Coskun, A., Houwen, R., Pop, T. L., Zoller, H., Yoo, H., Jung, S., Weiss, K., Schilsky, M., Ferenci, P., & Hahn, S. (2021). Direct Measurement of ATP7B Peptides Is Highly Effective in the Diagnosis of Wilson Disease. *Gastroenterology*, 160(7), 2367–2382.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.052>
- Chaudhuri, J., Biswas, S., Gangopadhyay, G., Biswas, T., Datta, J., Biswas, A., Pandit, A., Datta, A., Mukherjee, A., Dutta, A., Bhattacharya, P., & Hazra, A. (2022). Correlation of ATP7B gene mutations with clinical phenotype and radiological features in Indian Wilson disease patients. *Acta Neurologica Belgica*, 122(1), 181–190. <https://doi.org/10.1007/s13760-021-01816-w>
- Das, M., Sen Sarma, M., Srivastava, A., Yachha, S., & Poddar, U. (2021). Effect of chelation therapy in pediatric Wilson's disease: Liver and endoscopic outcome. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 28(4), 336–345. <https://doi.org/10.1002/jhbp.812>
- Day, P., Fyffe-Freil, R., Vanderboom, P., Spears, G., Wangenstein, K., Bornhorst, J., Hassan, S., & Jannetto, P. (2024). Iron and Copper Liver Concentrations in Wilson Disease. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 33(4), 517–523. <https://doi.org/10.15403/jgld-5662>
- del Castillo, M., Cuello-Nunez, S., Ward-Deitrich, C., Morley, T., & Goenaga-Infante, H. (2022). A fit-for-purpose copper speciation method for the determination of exchangeable copper relevant to Wilson's disease. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 414(1), 561–573. <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03517-y>
- Djebrani-Oussedik, N., Desjardins, C., Obadia, M., Rahli, D., Collet, C., Woimant, F., Poupon, J., Debray, D., & Poujois, A. (2025). Relative exchangeable copper: A highly specific and sensitive biomarker for Wilson disease diagnosis. *JHEP Reports*, 7(10), 101537. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2025.101537>
- Espinosa, M., & Pazmiño, S. (2024). *Egresos hospitalarios por enfermedad de Wilson o sus condiciones asociadas en Ecuador en un periodo de 10 años: un estudio transversal poblacional* [Tesis de grado]. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Repositorio Digital PUCE. <https://repositorio.puce.edu.ec/handle/123456789/44666>

- García-Villarreal, L., Hernández-Ortega, A., Sánchez-Monteagudo, A., Peña-Quintana, L., Ramírez-Lorenzo, T., Riaño, M., Moreno-Pérez, R., Monescillo, A., González-Santana, D., Quiñones, I., Sánchez-Villegas, A., Olmo-Quintana, V., Garay-Sánchez, P., Espinós, C., González, J., & Tugores, A. (2021). Wilson disease: Revision of diagnostic criteria in a clinical series with great genetic homogeneity. *Journal of Gastroenterology*, 56(1), 78–89. <https://doi.org/10.1007/s00535-020-01745-0>
- Guartazaca, E., León, C., & Orellana, D. (2019). Enfermedad de Wilson: Reporte de Caso Clínico. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca*, 37(3), 53-62. <https://n9.cl/8pkgx>
- Ge, S., Sun, L., Wang, H., Yang, W., Xuan, Q., & Hua, D. (2025). Case report: Co-occurrence of Wilson's and Alexander's diseases revealed by genetic analysis. *Frontiers in Neurology*, 16, 1514044. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1514044>
- Guillaud, O., Dumortier, J., Couchonnal-Bedoya, E., & Ruiz, M. (2023). Wilson Disease and Alpha1-Antitrypsin Deficiency: A Review of Non-Invasive Diagnostic Tests. *Diagnostics*, 13(2), 256. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020256>
- Gromadzka, G., Grycan, M., & Przybyłkowski, A. (2023). Monitoring of Copper in Wilson Disease. *Diagnostics*, 13(11), 1830. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13111830>
- Jin, S., Sun, Z., Fang, X., Yang, W., Fang, S., & Zhang, J. (2024). From Wilson's Disease to Neurodevelopmental Disorder with Involuntary Movements, Different Genetic Interpretations in a Female Patient. *Movement Disorders*, 39(10), 1878–1880. <https://doi.org/10.1002/mds.29930>
- Jothimani, D., Marannan, N., & Rela, M. (2025). Acute liver failure and liver transplantation. *Indian Journal of Gastroenterology*, 44(3), 298–310. <https://doi.org/10.1007/s12664-024-01708-w>
- Klippel, C., Park, J., Sandin, S., Winstone, T., Chen, X., Orton, D., Singh, A., Hill, J., Shahbal, T., Hamacher, E., Officer, B., Thompson, J., Duong, P., Grotzer, T., & Hahn, S. (2025). Advancing Newborn Screening in Washington State: A Novel Multiplexed LC-MS/MS Proteomic Assay for Wilson Disease and Inborn Errors of Immunity. *International Journal of Neonatal Screening*, 11(1), 6. <https://doi.org/10.3390/ijns11010006>
- Kipker, N., Alessi, K., Bojkovic, M., Padda, I., & Parmar, M. S. (2023). Neurological-Type Wilson Disease: Epidemiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Management. *Cureus*, 15(4). <https://doi.org/10.7759/cureus.38170>
- Kuśak-Bejda, A., Waszkiewicz, N., Galińska-Skok, B., Zajkowska, A., Kuśakowska, A., & Kochanowicz, J. (2020). Primarily depression manifestation of Wilson's disease—Case report. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 190, 105651. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105651>
- Kumar, M., Aliyar, A., Saini, A., Sivasubbu, S., Scaria, V., Radhakrishnan, D., Rajan, R., & Bk, B. (2024). Unprecedented Co-occurrence: Identification of a Pathogenic Genetic Variant in the KMT2B Gene in a Wilson Disease Patient with a Pathogenic ATP7B Mutation. *Annals of Neurosciences*, 31(4), 277–282. <https://doi.org/10.1177/09727531241286272>
- Lafhal, K., Sabir, E., Hakmaoui, A., Hammoud, M., Aimrane, A., Najeh, S., Assiri, I., Berrachid, A., Imad, N., Boujemaa, C., Aziz, F., El Hanafi, F., Lalaoui, A., Aamri, H., Boyko, I., Sánchez-Monteagudo, A., Espinós, C., Sab, I., Aboussair, N., ... Fdil, N. (2023). Clinical, biochemical and molecular characterization of Wilson's disease in Moroccan patients. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 36, 100984. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2023.100984>

- Lin, J., Zheng, Y., Liu, Y., Lin, Y., Wang, Q., Lin, X., Zhu, W., Lin, W., Wang, N., Chen, W., & Fu, Y. (2021). Higher Concentration of Plasma Glial Fibrillary Acidic Protein in Wilson Disease Patients with Neurological Manifestations. *Movement Disorders*, 36(6), 1446–1450. <https://doi.org/10.1002/mds.28509>
- Lorenzen, C., Dons, K., García-Solà, C., Forns, X., Kirk, F., Lynderup, E., Rewitz, K., Soria, A., Rodríguez-Tajes, S., Christensen, L., Gyldenholm, T., Bjerring, P., Miralpeix, A., Torra, M., Ott, P., Sandahl, T., & Mariño, Z. (2025). Relative Exchangeable Copper, Exchangeable Copper and Total Copper in the Diagnosis of Wilson Disease. *Liver International*, 45(5), e70089. <https://doi.org/10.1111/liv.70089>
- Lucena-Valera, A., Ruz-Zafra, P., & Ampuero, J. (2023). Wilson's disease: Overview. *Medicina Clínica (English Edition)*, 160(6), 261–267. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2022.12.004>
- Manivannan, A., Husain, S., & Shukr, B. (2023). Wilson Disease: Uncommon but not to be forgotten. *Cureus*, 15(5), e39247. <https://doi.org/10.7759/cureus.39247>
- Maung, M., Carlson, A., Olea-Flores, M., Elkhadragey, L., Schachtschneider, K., Navarro-Tito, N., & Padilla-Benavides, T. (2021). The molecular and cellular basis of copper dysregulation and its relationship with human pathologies. *The FASEB Journal*, 35(9), e21810. <https://doi.org/10.1096/fj.202100273RR>
- Ott, P., Sandahl, T., Ala, A., Cassiman, D., Couchonnal-Bedoya, E., Cury, R., Czlonkowska, A., Denk, G., D'Inca, R., De Assis Aquino Gondim, F., Moore, J., Poujois, A., Twardowsky, C., Weiss, K. H., Zuin, M., Kamlin, C., & Schilsky, M. (2024). Non-ceruloplasmin copper and urinary copper in clinically stable Wilson disease: Alignment with recommended targets. *JHEP Reports*, 6(8), 101115. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101115>
- Penning, L., Berenguer, M., Czlonkowska, A., Double, K., Dusek, P., Espinós, C., Lutsenko, S., Medici, V., Papenthin, W., Stremmel, W., Willemse, J., & Weiskirchen, R. (2023). A Century of Progress on Wilson Disease and the Enduring Challenges of Genetics, Diagnosis, and Treatment. *Biomedicines*, 11(2), 420. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020420>
- Pfeiffer, R. (2020). Diagnosing Wilson's Disease under the sword of Damocles. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 54(5), 364–365. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.2020.0086>
- Reis, J., Pessegueiro, H., & Pereira, C. (2025). Intrahepatic cholangiocarcinoma in Wilson's disease: Two case reports. *Case Reports in Gastroenterology*, 19(2), Article 548202. <https://doi.org/10.1159/000548202>
- Routsis, E., Kanelleas, A., Papaefthymiou, V., Pappa, G., & Katoulis, A. (2024). Penicillamine-Induced Localised Cutis Laxa in a Patient with Wilson Disease: A Case Report. *Mediterranean Journal of Rheumatology*, 35(1), 184. <https://doi.org/10.31138/mjr.280223.pil>
- Roy, D., Mukherjee, A., & Chakravarty, A. (2025). Pitfalls in the Diagnosis of Wilson Disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 25(1), 40. <https://doi.org/10.1007/s11910-025-01424-8>
- Sabhapandit, S., Kulkarni, A., Soumya, T., Anumula, S., Konda, M., Shaik, T., Solomon, P., Rao, P., Jagtap, N., Reddy, D., & Sharma, M. (2023). Presence of pseudo-Kayser-Fleischer rings in patients without Wilson disease: A prospective cohort study. *Hepatology Communications*, 7(5). <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000136>
- Solovyev, N., Ala, A., Schilsky, M., Mills, C., Willis, K., & Harrington, C. (2020). Biomedical copper speciation in relation to Wilson's disease using strong anion exchange chromatography

- coupled to triple quadrupole inductively coupled plasma mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 1098, 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.11.033>
- Su, D., Zhang, Z., Zhang, Z., Gan, Y., Zhang, Y., Liu, X., Bi, J., Ma, L., Zhao, H., Wang, X., Wang, Z., Ma, H., Sifat, S., Zhou, J., Li, W., Wu, T., Jing, J., & Feng, T. (2023). Microstructural and functional impairment of the basal ganglia in Wilson's disease: A multimodal neuroimaging study. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1146644. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1146644>
- Tampaki, M., Gatselis, N., Savvanis, S., Koullias, E., Saitis, A., Gabeta, S., Deutsch, M., Manesis, E., Dalekos, G., & Koskinas, J. (2020). Wilson disease: 30-year data on epidemiology, clinical presentation, treatment modalities and disease outcomes from two tertiary Greek centers. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 32(12), 1545–1552. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001670>
- Tang, S., Liang, C., Yu, H., Hou, W., Hu, Z., Chen, X., Duan, Z., & Zheng, S. (2024). The potential serum sphingolipid biomarkers for distinguishing Wilson disease. *Clinica Chimica Acta*, 553, 117740. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117740>
- Vörös, K., Márkus, B., Atzél, K., Szalay, F., Gráf, L., Németh, D., Masszi, T., Torzsa, P., & Kalabay, L. (2023). Serum fetuin-A is decreased in cirrhotic patients with Wilson's disease. *PLOS ONE*, 18(3), e0282801. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282801>
- Wang, Y., Li, Y., Xun, L., & Song, Z. (2023). Construction of diagnostic prediction model for Wilson's disease. *Frontiers in Surgery*, 9, 1065053. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1065053>
- Wiethoff, H., Mohr, I., Fichtner, A., Merle, U., Schirmacher, P., Weiss, K., & Longerich, T. (2023). Metallothionein: A game changer in histopathological diagnosis of Wilson disease. *Histopathology*, 83(6), 936–948. <https://doi.org/10.1111/his.15041>
- Xu, G., Geiger, J., & Pfaff, S. (2024). Wilson's Disease: A Rare and Enigmatic Disease. *Clinical & Translational Metabolism*, 22(1), 13. <https://doi.org/10.1007/s12018-024-09301-7>
- Yang, Y., Hao, W., Wei, T., Tang, L., Qian, N., Yang, Y., Xi, H., Zhang, S., & Yang, W. (2022). Role of serum ceruloplasmin in the diagnosis of Wilson's disease: A large Chinese study. *Frontiers in Neurology*, 13, 1058642. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1058642>
- Zhang, N., Wu, L., Jiang, P., Ji, Z., Yin, M., Zhou, H., He, L., Xia, Z., Wang, F., Xiao, X., & Han, H. (2025). Evaluation of salivary ceruloplasmin for the diagnosis of Wilson's disease. *Scientific Reports*, 15(1), 8197. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-93045-x>
- Zhou, X., Liao, J., Liu, Y., Qin, H., & Xiao, X. (2023). Symptom aggravation after withdrawal of metal chelating agent therapy in patients with Wilson's disease. *Brain and Behavior*, 13(9), e3170. <https://doi.org/10.1002/brb3.3170>
- Zulkufli, N., Sthaneshwar, P., & Chan, W. (2023). Calculated parameters for the diagnosis of Wilson disease. *Singapore Medical Journal*, 64(3), 188–195. <https://doi.org/10.11622/smedj.2022019>

Transparencia

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés de naturaleza alguna como parte de la presente investigación.

Fuente de financiamiento

Los autores financiaron completamente la investigación.

Contribución de autoría

Gabriela Lizeth Tituaña Caiza: Conceptualización, software, validación, análisis formal, investigación, gestión de datos, visualización, redacción - preparación del borrador original, redacción - revisión y edición, financiamiento, recursos.

Eliana Elizabeth Martínez Durán: Conceptualización, metodología, validación, análisis formal, investigación, redacción - preparación del borrador original, redacción - revisión y edición, financiamiento, administración del proyecto, recursos, supervisión.

Los autores contribuyeron activamente en el análisis de los resultados, revisión y aprobación del manuscrito final.